



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

ORIGINAL

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

69 1/105

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05117098 00000001 Folios: 105
Fecha (AMD): 2005-12-27 16:04:12
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NALI 329 COMPLETEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: EXPEDIENTE: 05-117098
PATENTE DE INVENCION PCT: "COMBINACIONES
ANTIARTRITIS"

Estimados señores

Damos alcance a la solicitud de patente PCT Fase nacional, presentada ante su Despacho y radicada el día 18 de Noviembre del año en curso según expediente citado en la referencia, con el fin de presentar copias de los siguientes documentos expedidos según el Tratado en Materia de Cooperación de Patentes

- 1 Copia del formulario de notificación referida a la remisión de copia de solicitud de patente internacional con su publicación No WO 2004/103365 A1 de la patente PCT/US2004/016036, con su respectiva traducción al español, según formulario PCT/IB 311.
- 2 Copia del formulario de Notificación para informar al solicitante sobre la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas, con su traducción al español, Formulario PCT/IB/308.
- 3 Copia del formulario de notificación sobre la presentación o transmisión del documento de prioridad, con su traducción al español, Formulario PCT/IB/304.
4. Copia del formulario de acuse de recibo de copia de archivo de presentación de la solicitud internacional, Formulario PCT/IB/301

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
TEL (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: tncarlos@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

70 2
22

En con secuencia, ruego a usted tener en cuenta los anteriores documentos y una vez finiquitado esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal

Del señor Jefe,


CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
No. 17.117.818 expedida en Bogotá,
T.P No. 17.402 del C.S.J.

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
TEL (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: tmcarios@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

PATENT COOPERATION TREATY

14474
WO 2004/103365 1/4
PCT/US2004/016030

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To

STRAHER, Michael, P
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUERECEIVED
COZEN IP DEPT.

DEC 07 2004

DUE DATE N/A

WAX DATE

CHECKED BY A.T.

Date of mailing (day/month/year)

02 December 2004 (02 12 2004)

Applicant's or agent's file reference

AM101354 wyth0063-500 (148931)

IMPORTANT NOTICE

International application No

PCT/US2004/016030

International filing date (day/month/year)

20 May 2004 (20 05 2004)

Priority date (day/month/year)

21 May 2003 (21 05 2003)

Applicant

WYETH et al

The International Bureau transmits herewith the following documents

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 02 December 2004 (02 12 2004) under No WO 2004/103365
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

COPY SENT TO CLIENT

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

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No +41 22 740 14 35

Facsimile No +41 22 338 70 80

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



1. **RESEARCH DESIGN** 11 2. **RESULTS** 15 3. **DISCUSSION** 15 4. **CONCLUSIONS** 15 5. **REFERENCES** 15 6. **APPENDICES** 15 7. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 8. **DECLARATION OF INTEREST** 15 9. **ETHICS STATEMENT** 15 10. **CONFLICT OF INTEREST** 15 11. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 12. **REFERENCES** 15 13. **APPENDICES** 15 14. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 15. **DECLARATION OF INTEREST** 15 16. **ETHICS STATEMENT** 15 17. **CONFLICT OF INTEREST** 15 18. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 19. **REFERENCES** 15 20. **APPENDICES** 15 21. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 22. **DECLARATION OF INTEREST** 15 23. **ETHICS STATEMENT** 15 24. **CONFLICT OF INTEREST** 15 25. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 26. **REFERENCES** 15 27. **APPENDICES** 15 28. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 29. **DECLARATION OF INTEREST** 15 30. **ETHICS STATEMENT** 15 31. **CONFLICT OF INTEREST** 15 32. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 33. **REFERENCES** 15 34. **APPENDICES** 15 35. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 36. **DECLARATION OF INTEREST** 15 37. **ETHICS STATEMENT** 15 38. **CONFLICT OF INTEREST** 15 39. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 40. **REFERENCES** 15 41. **APPENDICES** 15 42. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 43. **DECLARATION OF INTEREST** 15 44. **ETHICS STATEMENT** 15 45. **CONFLICT OF INTEREST** 15 46. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 47. **REFERENCES** 15 48. **APPENDICES** 15 49. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 50. **DECLARATION OF INTEREST** 15 51. **ETHICS STATEMENT** 15 52. **CONFLICT OF INTEREST** 15 53. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 54. **REFERENCES** 15 55. **APPENDICES** 15 56. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 57. **DECLARATION OF INTEREST** 15 58. **ETHICS STATEMENT** 15 59. **CONFLICT OF INTEREST** 15 60. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 61. **REFERENCES** 15 62. **APPENDICES** 15 63. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 64. **DECLARATION OF INTEREST** 15 65. **ETHICS STATEMENT** 15 66. **CONFLICT OF INTEREST** 15 67. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 68. **REFERENCES** 15 69. **APPENDICES** 15 70. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 71. **DECLARATION OF INTEREST** 15 72. **ETHICS STATEMENT** 15 73. **CONFLICT OF INTEREST** 15 74. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 75. **REFERENCES** 15 76. **APPENDICES** 15 77. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 78. **DECLARATION OF INTEREST** 15 79. **ETHICS STATEMENT** 15 80. **CONFLICT OF INTEREST** 15 81. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 82. **REFERENCES** 15 83. **APPENDICES** 15 84. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 85. **DECLARATION OF INTEREST** 15 86. **ETHICS STATEMENT** 15 87. **CONFLICT OF INTEREST** 15 88. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 89. **REFERENCES** 15 90. **APPENDICES** 15 91. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 92. **DECLARATION OF INTEREST** 15 93. **ETHICS STATEMENT** 15 94. **CONFLICT OF INTEREST** 15 95. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 96. **REFERENCES** 15 97. **APPENDICES** 15 98. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 99. **DECLARATION OF INTEREST** 15 100. **ETHICS STATEMENT** 15 101. **CONFLICT OF INTEREST** 15 102. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 103. **REFERENCES** 15 104. **APPENDICES** 15 105. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 106. **DECLARATION OF INTEREST** 15 107. **ETHICS STATEMENT** 15 108. **CONFLICT OF INTEREST** 15 109. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 110. **REFERENCES** 15 111. **APPENDICES** 15 112. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 113. **DECLARATION OF INTEREST** 15 114. **ETHICS STATEMENT** 15 115. **CONFLICT OF INTEREST** 15 116. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 117. **REFERENCES** 15 118. **APPENDICES** 15 119. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 120. **DECLARATION OF INTEREST** 15 121. **ETHICS STATEMENT** 15 122. **CONFLICT OF INTEREST** 15 123. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 124. **REFERENCES** 15 125. **APPENDICES** 15 126. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 127. **DECLARATION OF INTEREST** 15 128. **ETHICS STATEMENT** 15 129. **CONFLICT OF INTEREST** 15 130. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 131. **REFERENCES** 15 132. **APPENDICES** 15 133. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 134. **DECLARATION OF INTEREST** 15 135. **ETHICS STATEMENT** 15 136. **CONFLICT OF INTEREST** 15 137. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 138. **REFERENCES** 15 139. **APPENDICES** 15 140. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 141. **DECLARATION OF INTEREST** 15 142. **ETHICS STATEMENT** 15 143. **CONFLICT OF INTEREST** 15 144. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 145. **REFERENCES** 15 146. **APPENDICES** 15 147. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 148. **DECLARATION OF INTEREST** 15 149. **ETHICS STATEMENT** 15 150. **CONFLICT OF INTEREST** 15 151. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 152. **REFERENCES** 15 153. **APPENDICES** 15 154. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 155. **DECLARATION OF INTEREST** 15 156. **ETHICS STATEMENT** 15 157. **CONFLICT OF INTEREST** 15 158. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 159. **REFERENCES** 15 160. **APPENDICES** 15 161. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 162. **DECLARATION OF INTEREST** 15 163. **ETHICS STATEMENT** 15 164. **CONFLICT OF INTEREST** 15 165. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 166. **REFERENCES** 15 167. **APPENDICES** 15 168. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 169. **DECLARATION OF INTEREST** 15 170. **ETHICS STATEMENT** 15 171. **CONFLICT OF INTEREST** 15 172. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 173. **REFERENCES** 15 174. **APPENDICES** 15 175. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 176. **DECLARATION OF INTEREST** 15 177. **ETHICS STATEMENT** 15 178. **CONFLICT OF INTEREST** 15 179. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 180. **REFERENCES** 15 181. **APPENDICES** 15 182. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 183. **DECLARATION OF INTEREST** 15 184. **ETHICS STATEMENT** 15 185. **CONFLICT OF INTEREST** 15 186. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 187. **REFERENCES** 15 188. **APPENDICES** 15 189. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 190. **DECLARATION OF INTEREST** 15 191. **ETHICS STATEMENT** 15 192. **CONFLICT OF INTEREST** 15 193. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 194. **REFERENCES** 15 195. **APPENDICES** 15 196. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 197. **DECLARATION OF INTEREST** 15 198. **ETHICS STATEMENT** 15 199. **CONFLICT OF INTEREST** 15 200. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 201. **REFERENCES** 15 202. **APPENDICES** 15 203. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 204. **DECLARATION OF INTEREST** 15 205. **ETHICS STATEMENT** 15 206. **CONFLICT OF INTEREST** 15 207. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 208. **REFERENCES** 15 209. **APPENDICES** 15 210. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 211. **DECLARATION OF INTEREST** 15 212. **ETHICS STATEMENT** 15 213. **CONFLICT OF INTEREST** 15 214. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 215. **REFERENCES** 15 216. **APPENDICES** 15 217. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 218. **DECLARATION OF INTEREST** 15 219. **ETHICS STATEMENT** 15 220. **CONFLICT OF INTEREST** 15 221. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 222. **REFERENCES** 15 223. **APPENDICES** 15 224. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 225. **DECLARATION OF INTEREST** 15 226. **ETHICS STATEMENT** 15 227. **CONFLICT OF INTEREST** 15 228. **DATA AVAILABILITY STATEMENT** 15 229. **REFERENCES** 15 230. **APPENDICES** 15 231. **ACKNOWLEDGEMENTS** 15 232. **DECLARATION OF INTEREST** 15 23

(43) International Publication Date
2 December 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/103365 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4184,
31/055, A61P 19/02

(21) International Application Number: PCT/US2004/016030

(22) International Filing Date: 20 May 2004 (20 05 2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/472,382 21 May 2003 (21 05 2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US], Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US)

(72) Inventors: and

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** HARRIS, Heather, Anne [US/US], 210 Pine Drive, Phoenixville, PA 19460 (US) QUINN, Damien, P. [US/US], 400 Maplewood Avenue, Wayne, PA 19087 (US) KURRASCH, Regina, H. [US/US], 3000 Valley Forge Circle, #753, King of Prussia, PA 19406 (US).

(74) Agent: STRAHER, Michael, P., Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US)

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

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

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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: ANTIARTHRITIC COMBINATIONS

(57) Abstract: This invention provides combinations of an Erβ selective ligand with an anti-arthritis agent, which are useful in the treatment or inhibition of arthritis

22

WO 2004/103365 A1

738
75

ANTIARTHRITIC COMBINATIONS

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

- 5 This application claims priority benefit of U S Provisional Application Ser. No. 60/472,382, filed May 21, 2003, the entire content of which is incorporated by reference herein

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 10 This invention relates to combinations of an ER β selective ligand with an anti-arthritis agent, which are useful in the treatment or inhibition of arthritis.

Arthritis is a broad term encompassing three diseases. rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and spondyloarthropathies. Characteristics of these disorders are more fully described below

- 15 Rheumatoid arthritis. In this disease, the synovial tissue lining the joint organizes into a mass that infiltrates and degrades articular cartilage, tendons and bone. Normal synovial tissue consists of a thin membrane of only two or three cell layers, comprised principally of fibroblast-like synovial cells and rare resident macrophages. In contrast, rheumatoid synovial tissue consists of a mixture of cell types: immune T- and B- cells,
20 monocytes/macrophages, polymorphonuclear leukocytes and the fibroblast-like cells with their rampant proliferative ability. With the exception of the fibroblasts, most of these cells are recruited to the rheumatoid joint in response to inflammatory stimuli that occur as part of the pathology of this disease.

- Although the etiology of rheumatoid arthritis is not clear, it is suspected that an
25 unknown antigen (such as a bacterium, virus or mycoplasma) is deposited in the joints as a consequence of a systemic infection. Normally the antigen is cleared and no disease arises. However, in certain individuals, the antigen elicits an acute inflammatory/foreign body response in which some autologous tissue damage occurs. This, in turn, develops into an autoimmune response and eventually leads to a chronic
30 inflammatory and immunologic reaction within the synovial lining of the joint. Thus there is a potpourri of activated cell types, and the cytokines they produce continuously fuel the proliferative and destructive ability of the synovial fibroblasts

Osteoarthritis: In osteoarthritis, degenerative changes to the articular cartilage, subchondral bone and the synovial membrane occur after various joints are subjected to repeated mechanical damage. Increased levels of IL-1, TNF- α and metalloproteases have been demonstrated within the joints of affected individuals

- 5 Spondyloarthropathies: The diseases classified as spondyloarthropathies are psoriatic arthritis, juvenile chronic arthritis with late pannus onset, enterogenic spondyloarthropathies (enterogenic reactive arthritis and inflammatory bowel diseases), urogenital spondyloarthropathies, and undifferentiated spondyloarthropathies.

10 In this type of arthritis, various types of immune-mediated joint inflammation produce degenerative changes in the multiple joints. These changes consist of inflammatory infiltration within the synovial membranes and degenerative changes to articular cartilage and the associated subchondral bone. One additional feature of this particular syndrome is the development of bony bridges (spondyloses) between affected joint components. Again, increased levels of IL-1, TNF- α and metalloproteases have
15 been documented within affected joints of patients.

Standard medical therapy for arthritis includes oral preparations of steroids (i.e. corticosteroids) and nonsteroidal antiinflammatory agents (e.g. naproxen and celecoxib) to reduce inflammation and control pain. More recently, INFLIXIMAB, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha and etanercept, a fusion protein
20 (pseudoreceptor) that prevents tumor necrosis factor from binding its receptor, have been approved for the treatment of rheumatoid arthritis. With each of these therapies however, the efficacy, method of delivery and side effect profile are still major concerns.

A well-established model of arthritis is the Lewis rat model of adjuvant-induced arthritis, where severe joint swelling occurs [Kahan, et al., Agents & Actions 6: 219
25 (1976), Leisten, et al., Clinical Immunology & Immunopathology 56: 108 (1990);]. A second model is the HLA-B27 rat which exhibits a spontaneous inflammatory disease phenotype [Taurog, et al., Journal of Immunology 150: 4168 (1993);] resulting in joint swelling.

Estrogens have previously been shown to modulate the immune system both
30 through direct effect on immune system cells, e.g. cell survival, (for review see Cutolo, et al., Clinical & Experimental Rheumatology 13: 217 (1995), Jansson and Holmdahl, Inflammation Research 47: 290 (1998),) and through influencing cytokine production via NF- κ B inhibition [Ray, et al., Journal of Biological Chemistry 269: 12940 (1994), Stein

74-8
76

and Yang, Molecular & Cellular Biology 15: 4971 (1995). Estrogens exert their actions in cells by binding to receptors, of which two are known. The second form of the estrogen receptor (ER) was recently discovered [Tremblay, et al., Molecular Endocrinology 11: 353 (1997), Bhat, et al., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 67: 233 (1998), Kuiper, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93: 5925 (1996), Mosselman, et al., FEBS Letters 392: 49 (1996);] This protein has been designated ER β to distinguish it from the previously known form, now called ER α . Although the tissue distribution [Brandenberger, et al., Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 82: 3509 (1997), Kuiper, et al., Endocrinology 138: 863 (1997), Saji, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97: 337 (2000), Saunders, et al., Journal of Endocrinology 154: R13 (1997), Shughrue, et al., Journal of Comparative Neurology 388: 507 (1997), Taylor and Al-Azzawi, Journal of Molecular Endocrinology 24: 145 (2000), Vidal, et al., Journal of Bone & Mineral Research 14: 923 (1999), Wang, et al., Biology of Reproduction 63: 1331 (2000);] ligand specificity [Kuiper, et al., Endocrinology 138: 863 (1997), Kuiper, et al., Endocrinology 139: 4252 (1998);] and three-dimensional structure (through X-ray crystallography) [Pike, et al., EMBO Journal 18: 4608 (1999);] of ER β have been studied, defining its function has remained elusive.

Of interest to this invention, is the observation that ER β can interfere with NF- κ B transcriptional activation, as evaluated using the non-receptor selective estrogen, 17 β -estradiol [Bhat, et al., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 67: 233 (1998), Hamish, et al., Endocrinology 141: 3403 (2000);]. In addition, ER β is expressed in growth plate and articular cartilage [Juma, et al., Journal of Bone & Mineral Research 14: (1999), Nilsson, et al., Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 84: 370 (1999), Nilsson, et al., Hormone Research 51: 23 (1999), Nilsson, et al., Journal of Bone & Mineral Research 14: (1999), Savendahl, et al., Acta Paediatrica. Supplement (2000, Ushiyama, et al., Osteoarthritis & Cartilage 7: 560 (1999, Richmond, et al., Arthritis & Rheumatism 43: 2081 (2000).], and cells of the immune system [Mosselman, et al., FEBS Letters 392: 49 (1996), Brandenberger, et al., Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 82: 3509 (1997), Rider, et al., Clinical Immunology 95: 124 (2000).]. Additionally, it has recently been shown that ICI-182780 (a nonselective estrogen receptor antagonist) can enhance development of arthritis in normal cycling female mice [Jansson, L., Arthritis & Rheumatism 44: 2168 (2001);].

SUMMARY OF THE INVENTION

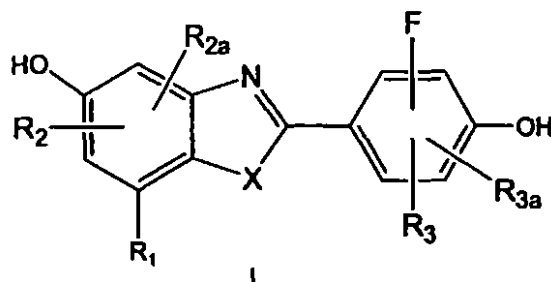
In some embodiments, the present invention provides methods of treating or inhibiting arthritis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 20 times greater than its binding affinity to ER- α , and an anti-arthritis agent.

In some embodiments, the binding affinity of the ER β selective ligand to ER β is at least about 50 times greater than its binding affinity to ER α . In some such embodiments, the ER β selective ligand causes an increase in wet uterine weight which is less than about 10% of that observed for a maximally efficacious dose of 17 β -estradiol in a standard pharmacological test procedure measuring uterotrophic activity, and the ER β selective ligand has activity that is <10% as efficacious as 17beta-estradiol at facilitating the development of lobular-alveolar end buds as assessed by histological examination.

In some of the foregoing embodiments, the ER β selective ligand does not significantly increase wet uterine weight compared with a control that is devoid of uterotrophic activity, and does not significantly facilitate the development of lobular-alveolar end buds compared with a control that is devoid of mammotrophic activity.

In some embodiments, the present invention provides methods of treating or inhibiting joint swelling or erosion, or treating or inhibiting joint damage secondary to arthroscopic or surgical procedures in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 20 times greater than its binding affinity to ER- α , and an anti-arthritis agent. In some embodiments, the binding affinity of the ER β selective ligand to ER β is at least about 50 times greater than its binding affinity to ER α .

In some further embodiments, the invention provides methods of treating or inhibiting arthritis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of a compound of formula I, having the structure.

75A
77

5 wherein

R_1 is alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkenyl moiety is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆,

10 R_2 and R_{2a} are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

15 R_3 , and R_{3a} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

20 R_5 , R_6 are each, independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms;

X is O, S, or NR₇;

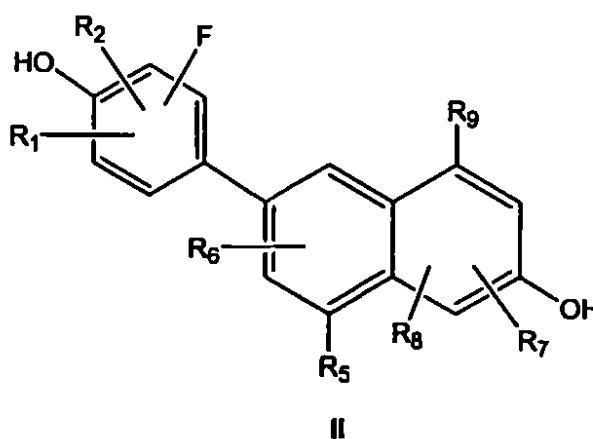
25 R_7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅ or -SO₂R₅;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an anti-arthritis agent. In some embodiments, X is O. In further embodiments, R_1 is alkenyl of 2-3 carbon atoms, which is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms,

trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 or $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$. In some embodiments, the compound of formula I is 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 Also provided in accordance with the present invention are methods of treating or inhibiting joint swelling or erosion; or treating or inhibiting joint damage secondary to arthroscopic or surgical procedures in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an anti-arthritis agent.

The invention further provides methods of treating or inhibiting arthritis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of a compound of formula II, having the structure:



wherein

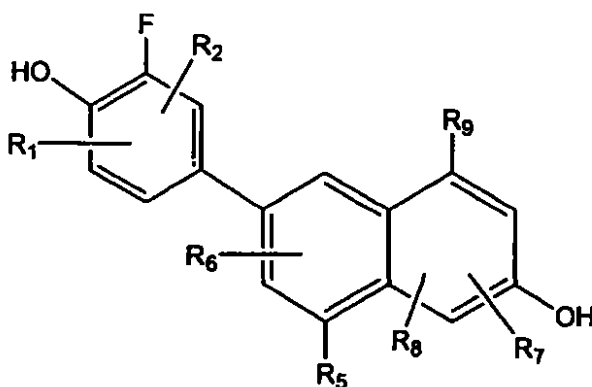
R_1 and R_2 are each, independently, selected from hydrogen, hydroxyl, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl, of 2-7 carbon atoms, and alkynyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, or halogen,

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , and R_9 are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-6 carbon atoms, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, trifluoromethyl, phenylalkyl of 7-12 carbon atoms, phenyl, or a 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms

70-8
78

selected from O, N or S, wherein the alkyl or alkenyl moieties of R₅, R₆, R₇, R₈, or R₉ may be optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -NO₂, or phenyl; wherein the phenyl moiety of R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, or R₁₀ may be optionally mono-, di-, or tri-substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, halogen, hydroxyl, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, -CN, -NO₂, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 1-6 carbon atoms per alkyl group, thio, alkylthio of 1-6 carbon atoms, alkylsulfinyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulfonyl of 1-6 carbon atoms, alkoxycarbonyl of 2-7 carbon atoms, alkylcarbonyl of 2-7 carbon atoms, or benzoyl;

with the proviso that at least one of R₅ or R₉ is not hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the compound of formula II has the structure



15

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some such embodiments, the 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S is furan, thiophene, or pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In further embodiments, R₅, R₆, R₇, R₈, and R₉ are each, independently, hydrogen, halogen, -CN, or alkynyl of 2-7 carbon atoms. In some further embodiments, R₆, R₇, and R₈ are hydrogen

20

In some embodiments, the compound of formula II is 3-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-hydroxy-1-naphthonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further provides methods of treating or inhibiting joint swelling or erosion; or treating or inhibiting joint damage secondary to arthroscopic or surgical procedures in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of 3-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-hydroxy-1-naphthonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an anti-arthritis agent.

In some of the foregoing embodiments, the arthritis is rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or spondyloarthropathies. In some of the foregoing embodiments, the anti-arthritis agent is useful in treating the signs and symptoms of arthritis or is a disease modifying antirheumatic drug. In some of the foregoing embodiments, the anti-arthritis agent is a) a steroidal antiinflammatory agent, b) sulfasalazine, c) methotrexate, d) auranofin, e) D-penicillamine, f) a COX-2 inhibitor, g) an NSAID, i) a P38 MAP kinase inhibitor, j) a TNF α inhibitor, k) a IL1 β converting enzyme inhibitor, l) a VLA4 antagonist, m) a NF κ B inhibitor, n) an immunomodulator, o) a IL1 receptor antagonist, p) an antibiotic, q) a statin, r) cyclophosphamide, s) hydroxychloroquine, or t) chlorambusil

DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention provides a combination of an ER β selective ligand plus an anti-arthritis agent for the use in treating or inhibiting arthritis. More particularly, the combination is useful in the treatment or inhibition of rheumatoid arthritis, osteoarthritis or spondyloarthropathies, or the treatment or inhibition of joint swelling or erosion; or treating or inhibiting joint damage secondary to arthroscopic or surgical procedures. This invention also provides combinations of an ER β selective ligand and an anti-arthritis agent in which the dosage of either the ER β selective ligand or the anti-arthritis agent or both are used in subtherapeutically effective dosages

As used in accordance with this invention, the term "providing," with respect to providing a compound or substance covered by this invention, means either directly administering such a compound or substance, or administering a prodrug, derivative, or analog which will form the effective amount of the compound or substance within the body.

As used in accordance with this invention, the term "treatment" means treating a mammal having or being susceptible to arthritis by providing said mammal an effective

77-9
79

amount of a ER β selective ligand with the purpose of inhibiting onset or progression of the arthritis, eradicating arthritis, or palliating the arthritis.

As used in accordance with this invention, the term "ER β selective ligand" means that the binding affinity (as measured by IC₅₀, where the IC₅₀ of 17 β -estradiol is not more than 3 fold different between ER α and ER β) of the ligand to ER β is at least about 10 times greater than its binding affinity to ER α in a standard pharmacological test procedure that measures the binding affinities to ER α and ER β . Such a standard test is disclosed in, for example, Harns, H.A., et al., Steroids 67 (2002) 379-384, incorporated by reference herein in its entirety. It is preferred that the ER β selective ligand will have a binding affinity to ER β that is at least about 20 times greater than its binding affinity to ER α . It is more preferred that the ER β selective ligand will have a binding affinity to ER β that is at least about 50 times greater than its binding affinity to ER α . It is further preferred that the ER β selective ligand is non-uterotrophic and non-mammatrophic.

As used in accordance with this invention, the term "non-uterotrophic" means producing an increase in wet uterine weight in a standard pharmacological test procedure of less than about 50% of the uterine weight increase observed for a maximally efficacious dose of 17 β -estradiol or 17 α -ethinyl-17 β -estradiol in the same procedure. Such a standard test is disclosed in, for example, Harns, H.A., et al., Endocrinology 143(11) 4172-4177 (2002), incorporated by reference herein in its entirety. It is preferred that the increase in wet uterine weight will be less than about 25% of that observed for estradiol, and more preferred that the increase in wet uterine weight will be less than about 10% of that observed for estradiol. It is most preferred that the non-uterotrophic ER β selective ligand will not increase wet uterine weight significantly compared with a control that is devoid of uterotrophic activity (e.g. vehicle). In the context of the present invention, the non-uterotrophic ER β selective ligand is considered to not increase wet uterine weight significantly compared with such a control of uterotrophic activity if the confidence level of such a comparison is less than 0.05 (i.e., p < 0.05).

As used in accordance with this invention, the term "non-mammatrophic" means having activity that is <10% as efficacious as 17 β -estradiol at facilitating the development of lobular-alveolar end buds as assessed by histological examination. Examples of such determination by histological examination are well known in the art.

See, for example, Harris, H.A., et al., Endocrinology 144(10) 4241-4249 (2003); Mulac-Jencevic, B , et al., Proc Natl Acad. Sci., 100 (17) 9744-9749 (2003); Bocchinfuso, W.P , et al , Endocrinology 141(8) 2982-2994 (2002); and Lewis, B C., et al., Toxicological Sciences 62, 46-53 (2001), each of which is incorporated by reference
5 herein in its entirety

As used in accordance with this invention, the term "anti-arthritis agent" means an compound, agent, or substance which is useful in treating or inhibiting the signs or symptoms of arthritis or is a disease modifying antirheumatic drug (DMARD).

Preferred anti-arthritis agents include, but are not limited to the following These
10 agents are either commercially available, or can be prepared as described further below

- a) steroidal antiinflammatory agents, such as prednisolone, dexamethasone, or cortisone,
- b) sulfasalazine;
- c) methotrexate;
- 15 d) auranofin;
- e) D-penicillamine;
- f) COX-2 inhibitors, such as celecoxib or rofecoxib;
- g) NSAIDs, such as etodolac, ibuprofen, naproxen, or piroxicam,
- h) lefunomide;
- 20 i) P38 MAP kinase inhibitors, such as SCIO-469 (disclosed in US 6,541,477 and US 6,410,540, which are hereby incorporated by reference),
- j) TNF α inhibitors, such as TMI-005 (disclosed in US 6,225,311, which is hereby incorporated by reference), ISIS 104838 (disclosed in US 6,080,580, which is hereby incorporated by reference), infliximab, or
25 entanercept;
- k) IL1 β converting enzyme inhibitors,
- l) VLA4 antagonists;
- m) NF κ B inhibitors;
- n) immunomodulators, such as CCI-779 (US 5,362,718), rapamune,
30 cyclosporine, fludarabine, or leflunomide;
- o) IL1 receptor antagonists, such as anakinra,
- p) antibiotics, such as minocycline,
- q) statins, such as simvastatin;

- r) cyclophosphamide;
- s) hydroxychloroquine, or
- t) chlorambusil

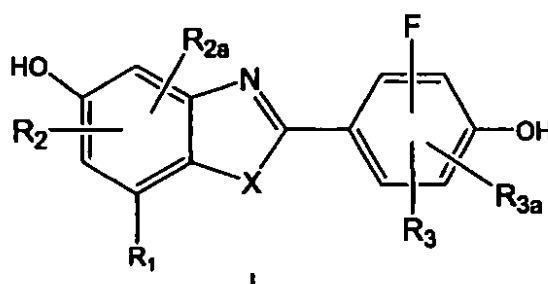
As used herein, the term "Interleukin-1 β converting enzyme inhibitors" (also known as caspase-1 inhibitors) is intended to mean agents that inhibit the release of active Interleukin-1 β from a proenzyme form.

As used herein, the term "VLA4 antagonists" means agents that block cell signaling mediated by very late antigen 4 (also known as $\alpha 4 \beta 1$ integrin or CD49D/CD29). The anti-inflammatory effect of blocking this protein has been described [Lin and Castro, Current Opinion in Chemical Biology 2: 453-457 (1998), incorporated herein by reference in its entirety].

As used herein, the term "Nuclear factor kappa B (NF κ B)" has its recognized meaning of a transcription factor that plays a key role in propagating the inflammation cascade.

As used herein, the term "Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonists" denotes agents that bind the IL-1 receptor but do not elicit the same proinflammatory response. Their effect at blunting inflammation has been described [Arend et. al. Annual Review of Immunology 16:27-55 (1998), incorporated herein by reference in its entirety].

Preferred ER β selective ligands include those of formula I having the structure.



wherein

R₁ is alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkenyl moiety is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

R₂ and R_{2a} are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7

carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

5 R₃, and R_{3a} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -
10 COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

R₅, R₆ are each, independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms or aryl of 6-10 carbon atoms;

X is O, S, or NR₇;

R₇ is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅ or
15 -SO₂R₅;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

The preparation and use of compounds of formula I is described in US Patent Application SN 10/309,699 (WO 03/050095), which is hereby incorporated by reference in its entirety.

20 Pharmaceutically acceptable salts can be formed from organic and inorganic acids, for example, acetic, propionic, lactic, citric, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, phthalic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, methanesulfonic, naphthalenesulfonic, benzenesulfonic, toluenesulfonic, camphorsulfonic, and similarly known acceptable acids when a compound of this invention contains a basic
25 moiety. Salts may also be formed from organic and inorganic bases, such as alkali metal salts (for example, sodium, lithium, or potassium) alkaline earth metal salts, ammonium salts, alkylammonium salts containing 1-6 carbon atoms or dialkylammonium salts containing 1-6 carbon atoms in each alkyl group, and trialkylammonium salts containing 1-6 carbon atoms in each alkyl group, when a compound of this invention
30 contains an acidic moiety.

The terms alkyl, alkenyl, and alkynyl include both branched and straight chain moieties. Examples include methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl, sec-butyl, tert-butyl, vinyl, allyl, acetylene, 1-methyl vinyl, and the like. When alkyl or alkenyl moieties are

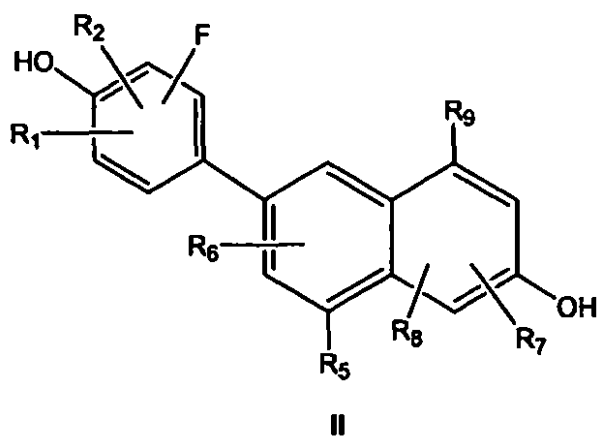
79-4
8+

substituted, they may typically be mono-, di-, tri- or persubstituted. Examples for a halogen substituent include 1-bromo vinyl, 1-fluoro vinyl, 1,2-difluoro vinyl, 2,2-difluorovinyl, 1,2,2-trifluorovinyl, 1,2-dibromo ethane, 1,2 difluoro ethane, 1-fluoro-2-bromo ethane, CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, and the like. The term halogen includes bromine, chlorine, fluorine, and iodine. The term aryl means phenyl, 1-naphthyl, or 2-naphthyl. Preferred 5-6 membered heterocyclic rings include furan, thiophene, pyrrole, isopyrrole, pyrazole, imidazole, triazole, dithiole, oxathiole, isoxazole, oxazole, thiazole, isothiazole, oxadiazole, furazan, oxatriazole, dioxazole, oxathiazole, tetrazole, pyran, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, triazine, oxazine, oxathiazine, or oxadiazine. It is more preferred that the heterocyclic ring is furan, thiophene, or thiazole.

Of the compounds of formula I, it is preferred that X is O; and that X is O and R_1 is alkenyl of 2-3 carbon atoms, which is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 or $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$. In one particularly preferred embodiment, the compound of formula I is 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other preferred $\text{ER}\beta$ selective ligands are those of formula II, having the structure:

20



wherein

R₁ and R₂ are each, independently, hydrogen, hydroxyl, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms or halogen,

5 R₅, R₆, R₇, R₈, and R₉ are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-6 carbon atoms, -CN, -CHO, trifluoromethyl, phenylalkyl of 7-12 carbon atoms, phenyl, or a 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S; wherein the alkyl or alkenyl moieties of R₅, R₆, R₇, R₈, or R₉ may be optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -NO₂, or phenyl; wherein the phenyl moiety of R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, or R₁₀ may be optionally mono-, di-, or tri-substituted with up to three substituents independently selected from alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, halogen, hydroxyl, alkoxy of 1-6 carbon atoms, -CN, -NO₂, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 1-6 carbon atoms per alkyl group, thio, alkylthio of 1-6 carbon atoms, alkylsulfinyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulfonyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy carbonyl of 2-7 carbon atoms, alkyl carbonyl of 2-7 carbon atoms, or benzoyl;

with the proviso that at least one of R₅ or R₉ is not hydrogen;

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Pharmaceutically acceptable salts can be formed from organic and inorganic acids, for example, acetic, propionic, lactic, citric, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, phthalic, hydrochloric, hydrobromic, phosphonic, nitric, sulfuric, methanesulfonic, naphthalenesulfonic, benzenesulfonic, toluenesulfonic, camphorsulfonic, 25 and similarly known acceptable acids when a compound of this invention contains a basic moiety. Salts may also be formed from organic and inorganic bases, such as alkali metal salts (for example, sodium, lithium, or potassium) alkaline earth metal salts, ammonium salts, alkylammonium salts containing 1-6 carbon atoms or dialkylammonium salts containing 1-6 carbon atoms in each alkyl group, and trialkylammonium salts 30 containing 1-6 carbon atoms in each alkyl group, when a compound of this invention contains an acidic moiety

0032

The terms alkyl and alkenyl include both branched and straight chain moieties. Examples include methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl, sec-butyl, tert-butyl, vinyl, allyl, 1-methyl vinyl, and the like. When alkyl or alkenyl moieties are substituted, they may typically be mono-, di-, tri- or persubstituted. Examples for a halogen substituent include

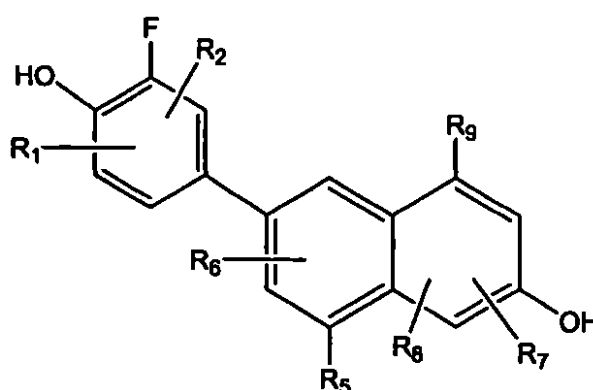
5 1-bromo vinyl, 1-fluoro vinyl, 1,2-difluoro vinyl, 2,2-difluorovinyl, 1,2,2-trifluorovinyl, 1,2-dibromo ethane, 1,2 difluoro ethane, 1-fluoro-2-bromo ethane, CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, and the like. The term halogen includes bromine, chlorine, fluorine, and iodine.

Preferred 5-6 membered heterocyclic rings include furan, thiophene, pyrrole, isopyrrole, pyrazole, imidazole, triazole, dithiole, oxathiole, isoxazole, oxazole, thiazole,

10 isothiazole, oxadiazole, furazan, oxatriazole, dioxazole, oxathiazole, tetrazole, pyran, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, triazine, oxazine, oxathiazine, or oxadiazine. It is more preferred that the heterocyclic ring is furan, thiophene, or pyridine.

The preparation and use of compounds of formula II is described in US Patent Application SN 10/316,640 (WO 03/051805), which is hereby incorporated by reference.

15 Preferred compounds of formula II are those having the structure:



IIa

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferred compounds of formula II, are those having the structure of IIa, and:

wherein the 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S is furan, thiophene, or pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferred compounds of formula IIa include those in which the 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S is furan, thiophene, or pyridine; and R₅, R₆, R₇, R₈, and R₉ are each, independently, hydrogen, halogen, -CN, or alkynyl of 2-7 carbon atoms; or a pharmaceutically acceptable salt thereof

More preferred compounds of formula IIa also include those in which the 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S is furan, thiophene, or pyridine, R₅, and R₉ are each, independently, hydrogen, halogen, -CN, or alkynyl of 2-7 carbon atoms; and R₆, R₇, and R₈ are hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof

In one particularly preferred embodiment, the compound of formula II is 3-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-hydroxy-1-naphthonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

When administered for the treatment or inhibition of a particular disease state or disorder, it is understood that the effective dosage may vary depending upon the particular compound utilized, the mode of administration, the condition, and severity thereof, of the condition being treated, as well as the various physical factors related to the individual being treated. Effective administration of the ER β selective ligand may be given at an oral dose of from about 0.1 mg/day to about 1,000 mg/day. Preferably, administration will be from about 10 mg/day to about 600 mg/day, more preferably from about 50 mg/day to about 600 mg/day, in a single dose or in two or more divided doses. The projected daily dosages are expected to vary with route of administration. Dosages of the anti-arthritis agents will vary by the selection of the agent and route of administration. In general, the initial dosage will be the commercially available dosage and route of administration, for those agents that are commercially available. Agents not commercially available will be administered in accordance with dosages and routes of administration described in the literature.

Such doses may be administered in any manner useful in directing the active compounds herein to the recipient's bloodstream, including orally, via implants, parentally (including intravenous, intraperitoneal, intraarticular and subcutaneous injections), rectally, intranasally, topically, ocularly (via eye drops), vaginally, and transdermally.

02 13
83

Oral formulations containing the active compounds of this invention may comprise any conventionally used oral forms, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions or solutions. Capsules may contain mixtures of the active compound(s) with inert fillers and/or diluents such as the

5 pharmaceutically acceptable starches (e.g. corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses, such as crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc. Useful tablet formulations may be made by conventional compression, wet granulation or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents, binding agents, lubricants, disintegrants,

10 surface modifying agents (including surfactants), suspending or stabilizing agents, including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate,

15 lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starches and powdered sugar. Preferred surface modifying agents include nonionic and anionic surface modifying agents. Representative examples of surface modifying agents include, but are not limited to, poloxamer 188, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearyl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, colloidal silicon dioxide, phosphates,

20 sodium dodecylsulfate, magnesium aluminum silicate, and triethanolamine. Oral formulations herein may utilize standard delay or time release formulations to alter the absorption of the active compound(s). The oral formulation may also consist of administering the active ingredient in water or a fruit juice, containing appropriate solubilizers or emulsifiers as needed.

25 In some cases it may be desirable to administer the compounds directly to the airways in the form of an aerosol.

The compounds of this invention may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds as a free base or pharmacologically acceptable salt can be prepared in water suitably mixed with a

30 surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to inhibit the growth of microorganisms.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

For the purposes of this disclosure, transdermal administrations are understood to include all administrations across the surface of the body and the inner linings of bodily passages including epithelial and mucosal tissues. Such administrations may be carried out using the present compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

Transdermal administration may be accomplished through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, is non toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments may be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release the active ingredient into the blood stream such as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

Suppository formulations may be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppository's melting point, and glycerin. Water soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, may also be used.

As those skilled in the art will appreciate, numerous changes and modifications may be made to the preferred embodiments of the invention without departing from the

02/17/04

spirit of the invention It is intended that all such variations fall within the scope of the invention

It is intended that each of the patents, applications, and printed publications including books mentioned in this patent document be hereby incorporated by reference
5 in their entirety.

WHAT IS CLAIMED IS:

1 A method of treating or inhibiting arthritis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of a non-uterotrophic, non-mammatrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 10 times greater than its binding affinity to ER- α , and an anti-arthritis agent.

2. The method according to claim 1, wherein the arthritis is rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or spondyloarthropathies.

3. The method according to claim 1 or claim 2, wherein the binding affinity of the ER β selective ligand to ER β is at least about 50 times greater than its binding affinity to ER α .

4 The method according to claim 3, wherein the ER β selective ligand causes an increase in wet uterine weight which is less than about 10% of that observed for a maximally efficacious dose of 17 β -estradiol, and the ER β selective ligand has activity that is <10% as efficacious as 17beta-estradiol at facilitating the development of lobular-alveolar end buds as assessed by histological examination.

5. The method according to claim 4, wherein the ER β selective ligand does not significantly increase wet uterine weight compared with a control that is devoid of uterotrophic activity, and does not significantly facilitate the development of lobular-alveolar end buds compared with a control that is devoid of mammatrophic activity.

6. The method according to any one of claims 1 to 5 wherein the anti-arthritis agent is useful in treating the signs and symptoms of arthritis or is a disease modifying antirheumatic drug.

7. A method according to claim 6, wherein the anti-arthritis agent is:
- a) a steroidal antiinflammatory agent,
 - b) sulfasalazine,

03 25
95

- c) methotrexate,
- d) auranofin,
- e) D-penicillamine,
- f) a COX-2 inhibitor,
- g) an NSAID,
- i) a P38 MAP kinase inhibitor,
- j) a TNF α inhibitor,
- k) a IL1 β converting enzyme inhibitor,
- l) a VLA4 antagonist,
- m) a NF κ B inhibitor,
- n) an immunomodulator,
- o) a IL1 receptor antagonist,
- p) an antibiotic,
- q) a statin,
- r) cyclophosphamide,
- s) hydroxychloroquine, or
- t) chlorambusil

8 A method of treating or inhibiting joint swelling or erosion, or treating or inhibiting joint damage secondary to arthroscopic or surgical procedures in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 10 times greater than its binding affinity to ER- α , and an anti-arthritis agent.

9. A method according to claim 8, wherein the binding affinity of the ER β selective ligand to ER β is at least about 50 times greater than its binding affinity to ER α .

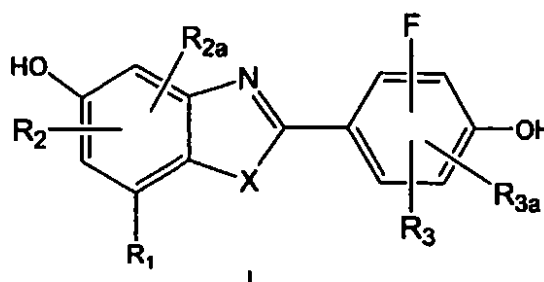
10 A method according to claim 8 or claim 9, wherein the anti-arthritis agent is useful in treating the signs and symptoms of arthritis or is a disease modifying antirheumatic drug.

11. A method according to claim 10, wherein the anti-arthritis agent is:

- a) a steroidal antiinflammatory agent,
- b) sulfasalazine,
- c) methotrexate,
- d) auranofin,
- e) D-penicillamine,
- f) a COX-2 inhibitor,
- g) an NSAID,
- i) a P38 MAP kinase inhibitor,
- j) a TNF α inhibitor,
- k) a IL1 β converting enzyme inhibitor,
- l) a VLA4 antagonist,
- m) a NF κ B inhibitor,
- n) an immunomodulator,
- o) a IL1 receptor antagonist,
- p) an antibiotic, or
- q) a statin,
- r) cyclophosphamide,
- s) hydroxychloroquine, or
- t) chlorambusil

12 A method of treating or inhibiting arthritis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of a compound of formula I, having the structure

84/16
9/6



wherein

R_1 is alkenyl of 2-7 carbon atoms, wherein the alkenyl moiety is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆,

R_2 and R_{2a} are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

R_3 , and R_{3a} are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

R_5 , R_6 are each, independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms;

X is O, S, or NR₇;

R_7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅ or -SO₂R₅,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an anti-arthritis agent.

13 The method according to claim 12, wherein X is O.

14. The method according to claim 12 or claim 13, wherein R_1 is alkenyl of 2-3 carbon atoms, which is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆

15. A method according to claim 12 wherein the compound of formula I is 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof

16. A method according to any one of claims 12 to 15, wherein the arthritis is rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or spondyloarthropathies.

17. A method according to any one of claims 12 to 16 wherein the anti-arthritis agent is useful in treating the signs and symptoms of arthritis or is a disease modifying antirheumatic drug

18. A method of treating or inhibiting joint swelling or erosion, or treating or inhibiting joint damage secondary to arthroscopic or surgical procedures in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an anti-arthritis agent.

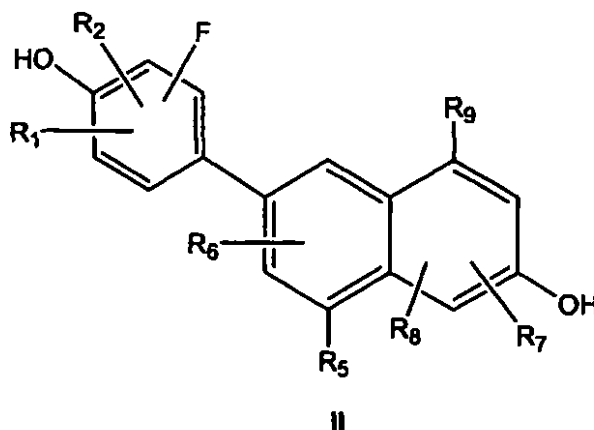
19. A method according to claim 17 or claim 18 wherein the anti-arthritis agent is

- a) a steroidal antiinflammatory agent,
- b) sulfasalazine,
- c) methotrexate,
- d) auranofin,
- e) D-penicillamine,
- f) a COX-2 inhibitor,
- g) an NSAID,
- i) a P38 MAP kinase inhibitor,

05/17/07

- j) a TNF α inhibitor,
- k) a IL1 β converting enzyme inhibitor,
- l) a VLA4 antagonist,
- m) a NF κ B inhibitor,
- n) an immunomodulator,
- o) a IL1 receptor antagonist,
- p) an antibiotic, or
- q) a statin,
- r) cyclophosphamide,
- s) hydroxychloroquine, or
- t) chlorambusil.

20. A method of treating or inhibiting arthritis in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of a compound of formula II, having the structure



wherein

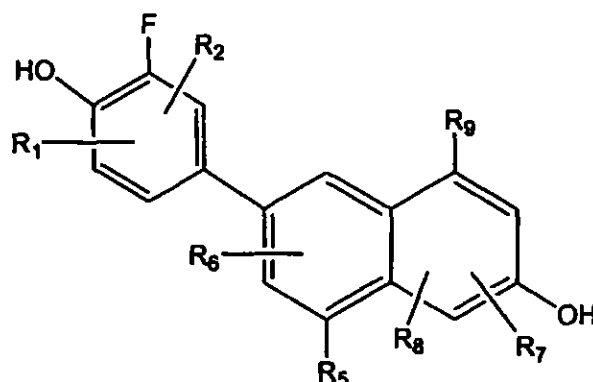
R₁ and R₂ are each, independently, selected from hydrogen, hydroxyl, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl, of 2-7 carbon atoms, and alkynyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, or halogen;

R₅, R₆, R₇, R₈, and R₉ are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-6

carbon atoms, -CN, -CHO, trifluoromethyl, phenylalkyl of 7-12 carbon atoms, phenyl, or a 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S; wherein the alkyl or alkenyl moieties of R₅, R₆, R₇, R₈, or R₉ may be optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, -NO₂, or phenyl, wherein the phenyl moiety of R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, or R₁₀ may be optionally mono-, di-, or tri-substituted with alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, halogen, hydroxyl, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, -CN, -NO₂, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 1-6 carbon atoms per alkyl group, thio, alkylthio of 1-6 carbon atoms, alkylsulfinyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulfonyl of 1-6 carbon atoms, alkoxycarbonyl of 2-7 carbon atoms, alkylcarbonyl of 2-7 carbon atoms, or benzoyl;

with the proviso that at least one of R₅ or R₉ is not hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21 A method according to claim 20, wherein the compound of formula II has the structure



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A method according to claim 20 or claim 21 wherein the 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S is furan, thiophene, or pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

06/18/04

23 A method according to any one of claims 20 to 22 wherein R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , and R_9 are each, independently, hydrogen, halogen, -CN, or alkynyl of 2-7 carbon atoms or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A method according to claim 23, wherein R_6 , R_7 , and R_8 are hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 The method according to claim 20, wherein the compound of formula II is 3-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-hydroxy-1-naphthonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof

26. A method according to claim 25, wherein the arthritis is rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or spondyloarthropathies.

27 A method according to any one of claims 20 to 25 wherein the anti-arthritis agent is useful in treating the signs and symptoms of arthritis or is a disease modifying antirheumatic drug.

28. A method of treating or inhibiting joint swelling or erosion; or treating or inhibiting joint damage secondary to arthroscopic or surgical procedures in a mammal in need thereof, which comprises providing to said mammal an effective amount of a combination of 3-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-hydroxy-1-naphthonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an anti-arthritis agent.

29. A method according to any one of claims 20 to 28 wherein the anti-arthritis agent is:

- a) a steroidal antiinflammatory agent,
- b) sulfasalazine,
- c) methotrexate,
- d) auranofin,
- e) D-penicillamine,

- f) a COX-2 inhibitor,
- g) an NSAID,
- i) a P38 MAP kinase inhibitor,
- j) a TNF α inhibitor,
- k) a IL1 β converting enzyme inhibitor,
- l) a VLA4 antagonist,
- m) a NF κ B inhibitor,
- n) an immunomodulator,
- o) a IL1 receptor antagonist,
- p) an antibiotic, or
- q) a statin,
- r) cyclophosphamide,
- s) hydroxychloroquine, or
- t) chlorambucil

30. Use of a combination of a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 10 times greater than its binding affinity to ER- α , and an anti-arthritis agent in the preparation of a medicament for treating or inhibiting arthritis in a mammal.

31. Use of a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 10 times greater than its binding affinity to ER- α , in the preparation of a medicament for treating or inhibiting arthritis in a mammal; which treatment also comprises administration of an anti-arthritis agent.

32. Use of an anti-arthritis agent in the preparation of a medicament for treating or inhibiting arthritis in a mammal; which treatment also comprises administration of a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 10 times greater than its binding affinity to ER- α

07-19
89

33 A substance or composition for use in a method of treating or inhibiting arthritis in a mammal in need thereof, said substance or composition comprising a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 10 times greater than its binding affinity to ER- α , and an anti-arthritis agent; said method providing an effective amount of said substance or composition to said mammal.

34 A product comprising a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 20 times greater than its binding affinity to ER- α , and an anti-arthritis agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in treating or inhibiting arthritis in a mammal

35. A pharmaceutical composition comprising a non-uterotrophic, non-mammotrophic ER β selective ligand, wherein the binding affinity of the ER- β selective ligand to ER- β is at least about 10 times greater than its binding affinity to ER- α , and an anti-arthritis agent.

INTER TIONAL SEARCH REPORT

International Application No
US2004/016030

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4184 A61K31/055 A61P19/02

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 02/46168 A (BARLAAM BERNARD ; ASTRAZENECA AB (SE), DOCK STEVEN (US); FOLMER JAMES) 13 June 2002 (2002-06-13) page 2, lines 20-27 - page 14, lines 10-13	1-11
A	-----	12-20
P,X	WO 03/050095 A (WYETH CORP) 19 June 2003 (2003-06-19) page 41, line 23; claim 1	1-35
P,X	WO 03/051805 A (WYETH CORP) 26 June 2003 (2003-06-26) pages 39-44; claim 1	1-35

-/--

☒ 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2004

Date of mailing of the international search report

14/10/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

.../US2004/016030

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
P, X	HARRIS H A ET AL: "EVALUATION OF AN ESTROGEN RECEPTOR-BETA AGONIST IN ANIMAL MODELS OF HUMAN DISEASE" ENDOCRINOLOGY, BALTIMORE, MD, US, vol. 144, no. 10, 17 September 2003 (2003-09-17), pages 4241-4249, XP009024626 ISSN: 0013-7227 Discussion, figure 1	1-35
X	US 2003/087955 A1 (COLLINI MICHAEL D ET AL) 8 May 2003 (2003-05-08) paragraphs '0026!, '0099!	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/016030

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0246168	A	13-06-2002	AU 2123902 A	18-06-2002
			EP 1341768 A1	10-09-2003
			JP 2004515496 T	27-05-2004
			WO 0246168 A1	13-06-2002
WO 03050095	A	19-06-2003	CA 2467517 A1	19-06-2003
			EP 1451165 A1	01-09-2004
			WO 03050095 A1	19-06-2003
			US 2003199562 A1	23-10-2003
WO 03051805	A	26-06-2003	CA 2470109 A1	26-06-2003
			EP 1453782 A2	08-09-2004
			WO 03051805 A2	26-06-2003
			US 2003181519 A1	25-09-2003
US 2003087955	A1	08-05-2003	NONE	

90-22
62

WO 2004/103365

PCT/US2004/016030

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**PCT****NOTIFICACIÓN REFERIDA A LA REMISIÓN DE COPIA DE SOLICITUD DE
PATENTE INTERNACIONAL PUBLICADA O REPUBLICADA**

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: STRAHER, Michael P.

Cozen O'Connor

1900 Market Street

Philadelphia, PA 19103

Estados Unidos

Fecha de remisión (día/mes/año): 2 de diciembre de 2004 (2-12-2004)

Referencia de archivo del Solicitante o del agente: AM101354

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/016030

Fecha de Presentación internacional (día/mes/año): 20 de mayo de 2004 (20-05-2004)

Fecha de la Prioridad (día/mes/año): 21 de mayo de 2003 (21-05-2003)

Solicitante: WYETH et al

91/23
93

La Oficina Internacional remite adjunto a la presente los siguientes documentos:

[x] Copia de la solicitud de patente internacional publicada por la Oficina Internacional el 2 de diciembre de 2004 (2-12-2004) con el N° WO 2004/103365

[] copia de la solicitud de patente internacional republicada por la Oficina Internacional el con el N° WO -

Para ver una explicación en cuanto al motivo de esta republicación de la solicitud internacional, se hace referencia a los códigos de INID (15), (48) u (88) (según sea el caso) que aparecen en la carátula del documento adjunto a la presente.

La Oficina Internacional de la WIPO

34, chemin des Colombettes, 1211 Geneva 20, Suiza

Fax 41-22-740-1435

Funcionario Autorizado: Yolaine Cussac. Fax 41-22-338-7080

Formulario PCT/IB/311 (enero de 2004)

02
21
04

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Oficina Internacional

WIPO - OMPI

PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional: 2 de diciembre de
2004 (2-12-2004)

(10) Publicación Internacional Número: WO 2004/103365 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/4184,
31/055, A61P 19/02

(21) Solicitud Internacional Número: PCT/US2004/016030

(22) Fecha de Presentación Internacional: 20 de mayo de 2004
(20-05-2004)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos de la Prioridad:

60/472.382 21 de mayo de 2003 (21-05-2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos): WYETH [Estados Unidos/Estados Unidos]; Five
Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (Estados Unidos).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (exclusivamente para Estados Unidos): HARRIS, Heather Anne [Estados Unidos/Estados Unidos], 210 Pine Drive, Phoenixville, PA 19460 (Estados Unidos). QUINN, Damien P. [Estados Unidos/Estados Unidos], 400 Maplewood Avenue, Wayne, PA 19087 (Estados Unidos). KURRASCH, Regina H. [Estados Unidos/Estados Unidos], 3000 Valley Forge Circle, #753, King of Prusia, PA 19406 (Estados Unidos).

(74) Agente: STRAHER, Michael P., Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (Estados Unidos).

(81) Estados Designados (nacional): 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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente de Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,

94 26
9/6

IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con informe de búsqueda internacional
- con anterioridad al vencimiento del plazo para enmendar las reivindicaciones y para ser republicado en el caso de recibirse enmiendas

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, recurra a las "Notas de Guía acerca de Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada emisión regular del Boletín del PCT.

(54) Título: COMBINACIONES ANTIARTRITIS

(57) **Resumen:** Esta invención proporciona combinaciones de un ligando selectivo de ER β con un agente anti-artritis, que son útiles en el tratamiento o la inhibición de la artritis.

AS 27
97

COMBINACIONES ANTIARTRITIS

Referencia Cruzada a Solicitudes de Patente Relacionadas

Esta solicitud de patente reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisoria Estadounidense Acta N° 60/472.382, presentada el 21 de mayo de 2003, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

Antecedentes de la Invención

Esta invención se relaciona con combinaciones de un ligando selectivo de ER β con un agente anti-artritis, que son útiles en el tratamiento o en la inhibición de la artritis.

La artritis es término amplio que abarca tres enfermedades: artritis reumatoide, osteoartritis y espondiloartropatías. Las características de estos trastornos se describen en forma más completa a continuación.

Artritis reumatoide: En esta enfermedad, el tejido sinovial que recubre la articulación se organiza en una masa que infiltra y degrada el cartílago articular, los tendones y el hueso. El tejido sinovial consiste en una membrana delgada de solamente dos o tres capas de células, compuesta

principalmente por células sinoviales similares a fibroblastos y macrófagos residentes raros. En cambio, el tejido sinovial reumatoide consiste en una mezcla de tipos de células: células T y B inmunes, monocitos/macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y las células similares a fibroblastos con su capacidad proliferativa rampante. Con la excepción de los fibroblastos, la mayor parte de estas células se reclutan hacia la articulación reumatoide en respuesta a estímulos inflamatorios que ocurren como parte de la patología de esta enfermedad.

Aunque la etiología de la artritis reumatoide no está clara, se sospecha que un antígeno desconocido (tal como una bacteria, un virus o un micoplasma) se deposita en las articulaciones como consecuencia de una infección sistémica. Normalmente el antígeno se aclara y no surge ninguna enfermedad. Sin embargo, en ciertos individuos, el antígeno produce una respuesta corporal inflamatoria/extraña aguda en donde ocurre alguna lesión del tejido autólogo. Esto, a su vez, desarrolla una respuesta autoinmune y finalmente deriva en una reacción inflamatoria e inmunológica crónica dentro del recubrimiento sinovial de la articulación. Por lo tanto existe una mezcla de tipos de células activadas, y las citocinas que producen, incentivan continuamente la capacidad proliferativa y destructivas de los fibroblastos sinoviales.

Osteoartritis: En la osteoartritis, ocurren cambios hacia el cartílago articular, el hueso subcondral y la membrana sinovial después de que diferentes articulaciones se someten a la lesión mecánica repetida. Se han demostrado niveles aumentados de IL-1, TNF- α y metaloproteasas dentro de las articulaciones de los individuos afectados.

Espondiloartropatías: Las enfermedades clasificadas como espondiloartropatías son artritis psoriásica, artritis crónica juvenil con inicio tardío de pannus, espondiloartropatías enterogénicas (artritis reactiva enterogénica y enfermedades intestinales inflamatorias), espondiloartropatías urogenitales, y espondiloartropatías no diferenciadas.

En este tipo de artritis, diferentes tipos de inflamación de la articulación mediada por inmune producen cambios degenerativos en las múltiples articulaciones. Estos cambios consisten en la infiltración inflamatoria dentro de las membranas sinoviales y cambios degenerativos hacia el cartílago articular y el hueso subcondral asociado. Una característica adicional de este síndrome particular es el desarrollo de puentes óseos (espondilosis) entre componentes de las articulaciones afectadas. Nuevamente, se han documentado niveles aumentados de IL-1, TNF- α y

98-26
105

metaloproteasas dentro de las articulaciones de pacientes afectados.

La terapia médica común para la artritis incluye preparaciones orales de esteroides (es decir, corticosteroides) y agentes antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, naproxeno y celecoxib) para reducir la inflamación y controlar el dolor. Más recientemente, se ha aprobado INFLUXIMAB, un anticuerpo monoclonal del factor alfa de necrosis de tumor y etanerecept, una proteína de fusión (pseudoreceptor) que impide que el factor de necrosis de tumor se una a su receptor, para el tratamiento de la artritis reumatoide. Con cada una de estas terapias, sin embargo, la eficacia, el método de administración y el perfil de los efectos colaterales son aún preocupaciones importantes.

Un modelo bien establecido de artritis es el modelo de rata Lewis de artritis inducida por el coadyuvante, donde ocurre una hinchazón severa de las articulaciones [Kahan, et al, Agentes y Acciones 6: 219 (1976), Leisten et al, Inmunología e Inmunopatología Clínica 56: 108 (1990)]. Un segundo modelo es la rata HLA-B27 que presenta un fenotipo de enfermedad inflamatoria espontánea [Taurog, et al, Diario de Inmunología 150: 4168 (1993)] deriva en la hinchazón de las articulaciones.

Los estrógenos han demostrado previamente que modulan el sistema inmune tanto a través del efecto directo sobre las células del sistema inmune, por ejemplo la supervivencia celular (para la revisión véase Cutolo, et al, Reumatología Clínica y Experimental 13: 217 (1995), Jansson y Holmdahl, Investigación de la Inflamación 47: 290 (1998)] y como a través de la influencia de la producción de citocinas a través de la inhibición de NF-KB [Ray et al, Diario de Química Biológica 269: 12940 (1994), Stein y Yang, Biología Molecular y Celular 15: 4971 (1995)]. Los estrógenos ejercen sus acciones en células mediante la unión a los receptores, de los cuales dos son conocidos. La segunda forma del receptor de estrógeno (ER) se descubrió recientemente [Tremblay et al, Endocrinología Molecular 11: 33 (1997), Bhat et al, Diario de Bioquímica Esteroide y Biología Molecular 67: 233 (1998), Kuiper et al, Procedimientos de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos 93: 5925 (1996), Mosselman et al, FEBS Letters 392: 49 (1996)]. Esta proteína se ha denominado ER β para distinguirla de la forma conocida previamente, ahora denominada ER α . Aunque la distribución de tejidos [Brandenberger et al, Diario de Endocrinología Clínica y Metabolismo 82: 3509 (1997), Kuiper et al, Endocrinología 138: 863 (1997), Saji et al, Procedimientos de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos 97: 337 (2000), Saunders et al,

Diario de Endocrinología 154: R13 (1997), Shughrue, et al, Diario de Neurología Comparativa 388: 507 (1997), Taylor y Al-Azzawi, Diario de Endocrinología Molecular 24: 145 (2000), Vidal et al, Diario de Investigación de Huesos y Mineral 14: 923 (1999), Wang et al, Biología de la Reproducción 63: 1331 (2000)] la especificidad del ligando [Kuiper et al, Endocrinología 138: 863 (1997), Kuiper et al, Endocrinología 139: 4252 (1998)] y la estructura tridimensional (a través de la cristalografía de rayos X) [Pike et al, Diario EMBO 18: 4608(1999)] de ER β se han estudiado, la definición de su función ha permanecido esquivada.

Es interesante para esta invención, la observación de que ER β puede interferir con la activación de la transcripción de NF-KB evaluada usando el estrógeno selectivo no receptor, 17 β -estradiol [Bhat et al, Diario de Bioquímica Esteroides y Biología Molecular 67: 233 (1998), Hamish et al, Endocrinología 141: 3403 (2000)]. Además, ER β se expresa en la placa de crecimiento y en el cartílago articular [Juma et al, Diario de Investigación de Huesos y Mineral 14 (1999), Nilsson et al, Diario de Endocrinología Clínica y Metabolismo 84: 370 (1999), Nilsson et al, Investigación de Hormonas 51: 23 (1999), Nilsson et al, Diario de Investigación de Huesos y Mineral 14 (1999), Savendahl et al, Acta Paediatrica. Suplemento (2000),

Ushiyama et al, Osteoarthritis y Cartílago 7: 560 (1999), Richmond et al, Arthritis y Reumatismo 43: 2081 (2000) y células del sistema inmune [Mosselman et al, FEBS Letters 392: 49 (1996), Branderberger et al, Diario de Endocrinología Clínica y Metabolismo 82: 3509 (1997), Rider et al, Inmunología Clínica 95: 124 (2000)]. Además, recientemente se ha mostrado que ICI-182780 (un antagonista receptor de estrógeno no selectivo) puede mejorar el desarrollo de la artritis en ratones hembra de ciclos normales [Jansson, L, Arthritis y Reumatismo 44: 2168 (2001)].

Resumen de la invención

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos de tratar o inhibir la artritis en un mamífero que lo necesita, que comprenden proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de un ligando selectivo de ER β no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER- β al ER- β es al menos 20 veces mayor que su afinidad de la unión a ER- α y un agente anti-artritis.

En algunas realizaciones, la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER β al ER β es al menos 50 veces mayor que su

102-24
4104

afinidad de la unión a ER α . En algunas realizaciones, el ligando selectivo de ER β produce un aumento en el peso húmedo uterino que es inferior al 10% de aquel observado para una dosis máximamente eficaz de 17 β -estradiol en un procedimiento de ensayo farmacológico común que mide la actividad uterotrófica, y el ligando selectivo de ER β tiene una actividad que es <10% más eficaz que 17 β -estradiol para facilitar el desarrollo de las yemas del extremo lobular-alveolar como se evaluó mediante examen histológico.

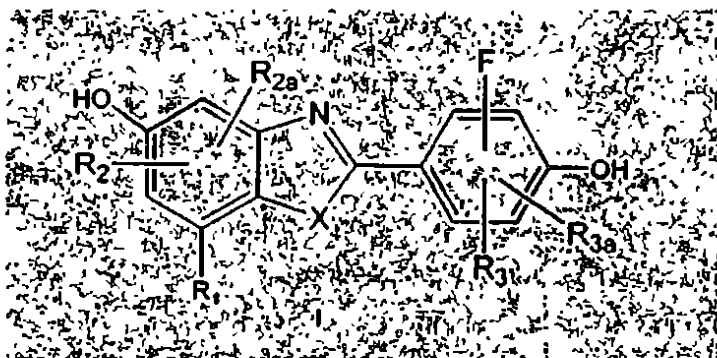
En algunas de las realizaciones precedentes, el ligando selectivo de ER β no aumenta significativamente el peso húmedo uterino comparado con un control que no tiene actividad uterotrófica, y no facilita significativamente el desarrollo de yemas del extremo lobular-alveolar comparado con un control que no tiene actividad mamotrófica.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos de tratar o inhibir la hinchazón o la erosión de las articulaciones; o tratar o inhibir la lesión de las articulaciones secundaria a los procedimientos artroscópicos o quirúrgicos en un mamífero que los necesita, que comprende proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de un ligando selectivo de ER β no uterotrófico, no

103.35
106

mamotrófico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER- β a ER- β es al menos 20 veces mayor que su afinidad de la unión a ER- α , y un agente anti-artritis. En algunas realizaciones, la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER β a ER β es al menos 50 veces mayor que su afinidad de la unión a ER α .

En algunas otras realizaciones, la invención proporciona métodos de tratar o inhibir la artritis en un mamífero que los necesita, que comprende proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de la fórmula I, que tiene al estructura:



en donde:

R₁ es alquenilo de 2-7 átomos de carbono; en donde el grupo alquenilo optativamente se sustituye con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R_2 y R_{2a} son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo optativamente se sustituyen con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 o $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_3 y R_{3a} son cada uno, independientemente, hidrógeno alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo optativamente se sustituyen con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 o $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_5 , R_6 son cada uno, independientemente, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono;

X es O, S o NR_7 ;

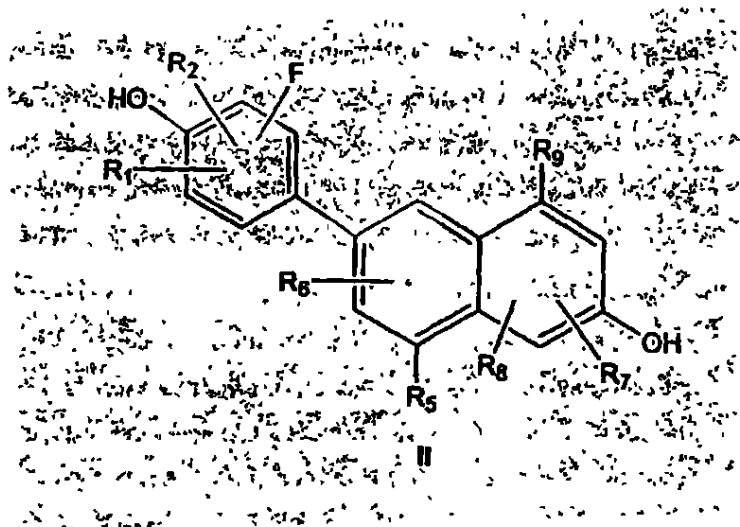
R_1 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$ o $-\text{SO}_2\text{R}_5$;

105 37
402

o una sal farmacéuticamente aceptable de él, y un agente anti-artritis. En algunas realizaciones, X es O. En otras realizaciones, R₁ es alqueno de 2-3 átomos de carbono, que optativamente se sustituye con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

También se proporcionan de acuerdo con la presente invención métodos de tratar o inhibir la hinchazón o erosión de las articulaciones; o tratar o inhibir la lesión de las articulaciones secundaria a los procedimientos artroscópicos o quirúrgicos en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable y un agente anti-artritis.

La invención además proporciona métodos de tratar o inhibir la artritis en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de la fórmula II, que tiene la estructura:

106 28
108

en donde

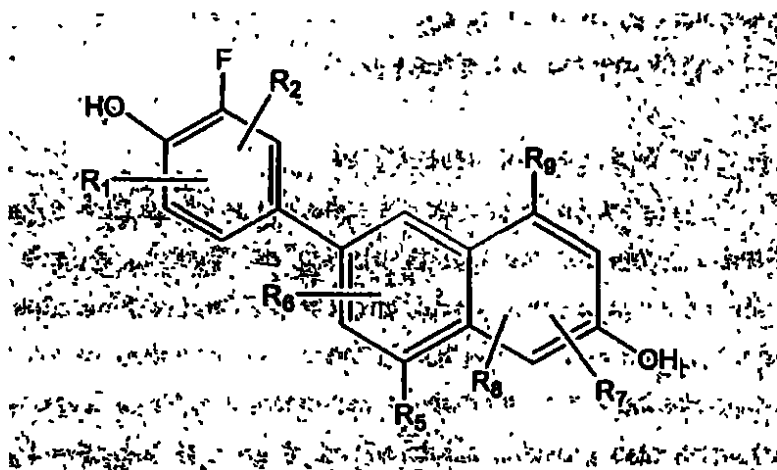
R_1 y R_2 cada uno, independientemente, se seleccionan de hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, y alquinilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono o halógeno;

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 cada uno, independientemente se selecciona de alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, -CN, -CHO, trifluorometilo, fenilalquilo de 7-12 átomos de carbono, fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S; en donde los grupos alquilo o alquenilo de R_5 , R_6 , R_7 , R_8 o R_9 pueden optativamente sustituirse con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, -NO₂ o fenilo; en donde el grupo fenilo

107-39
104

de R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 o R_{10} pueden ser optativamente mono, di, o trisustituidos con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, -CN, -NO₂, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 1-6 átomos de carbono por cada grupo alquilo, tio, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 2-7 átomos de carbono o benzoilo;

con la condición de que al menos uno de R_5 o R_9 no es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de él. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula II tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de él. En algunas de esas realizaciones, el anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S es furano, triofeno, o piridina o una sal farmacéuticamente

100-40
40

aceptable de él. En otras realizaciones, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, -CN, o alquínilo de 2-7 átomos de carbono. En algunas otras realizaciones, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula II es 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-hidroxi-1-naftonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

La presente invención además proporciona métodos de tratar o inhibir la hinchazón o la erosión de las articulaciones; o tratar o inhibir la lesión de las articulaciones secundaria a los procedimientos artroscópicos o quirúrgicos en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-hidroxi-1-naftonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

En algunas de las realizaciones precedentes, la artritis es artritis reumatoide, osteoartritis o espondiloartropatías. En algunas de las realizaciones precedentes, el agente anti-artritis es útil en tratar los signos y los síntomas de la artritis o es una droga antirreumática que modifica la enfermedad. En algunas de las realizaciones precedentes, el agente anti-artritis es a) un agente antiinflamatorio

109 41
11

esteroide; b) sulfasalazina; c) metotrexato, d) auranofina, e) D-penicilamina, f) un inhibidor de COX-2, g) un NSAID, i) un inhibidor de P38 MAP cinasa, j) un inhibidor de TNF- α , k) un inhibidor de enzima de conversión de IL1 β , l) un antagonista de VLA4, m) un inhibidor de NF κ B, n) un inmunomodulador, o) un antagonista receptor de IL1, p) un antibiótico, q) una estatina, r) ciclofosfamida, s) hidroxycloroquina, o t) clorambusil.

Descripción de la Invención

Esta invención proporciona una combinación de un ligando selectivo de ER β más un agente anti-artritis para el uso en el tratamiento o la inhibición de la artritis. Más particularmente, la combinación es útil en el tratamiento de o la inhibición de la artritis reumatoide, la osteoartritis o las espondiloartropatías, o el tratamiento o la inhibición de la hinchazón o la erosión de las articulaciones; o tratar o inhibir la lesión de las articulaciones secundaria a los procedimientos artroscópicos o quirúrgicos. Esta invención también proporciona combinaciones de un ligando selectivo de ER β y un agente anti-artritis en donde la dosificación del ligando selectivo de ER β el agente anti-artritis o ambos se

110-42
#2

usan en dosificaciones inferiores a las terapéuticamente eficaces.

Como se usa de acuerdo con esta invención, el término "proporcionar" con respecto a proporcionar un compuesto o una sustancia comprendida por esta invención, significa administrar directamente ese compuesto o esa sustancia, o administrar una prodroga, un derivado o un análogo que formará la cantidad eficaz del compuesto o la sustancia dentro del cuerpo.

Como se usa de acuerdo con esta invención, el término "tratamiento" significa tratar a un mamífero que tiene o es susceptible a la artritis proporcionando al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un ligando selectivo de ER β con el propósito de inhibir el inicio o el avance de la artritis, erradicar la artritis o paliar la artritis.

Como se usa de acuerdo con esta invención, el término "ligando selectivo de ER β " significa que la afinidad de la unión (que se mide mediante IC₅₀, donde la IC₅₀ de 17 β -estradiol no es superior a 3 veces diferentes entre ER α y ER β) del ligando a ER β es al menos 10 veces mayor que la afinidad de la unión a ER α en un procedimiento de ensayo farmacológico que mide las

afinidades de la unión a ER α y ER β . Ese ensayo normal se describe, por ejemplo, en Harris, H.A. et al, Esteroides 67 (2002) 379-384, incorporado como referencia aquí en su totalidad. Se prefiere que el ligando selectivo de ER β tiene una afinidad de la unión a ER β que es al menos 20 veces mayor que la afinidad de la unión a ER α . Se prefiere más que el ligando selectivo de ER β tenga una afinidad de la unión a ER β que es al menos 50 veces mayor que su afinidad de la unión a ER α . Se prefiere además que el ligando selectivo de ER α sea no uterotrófico y no mamotrófico.

Como se usa de acuerdo con esta invención, el término "no uterotrófico" significa producir un aumento en el peso húmedo uterino en un procedimiento de ensayo farmacológico común inferior al 50% del aumento del peso húmedo uterino observado para una dosis máximamente eficaz de 17 β -estradiol o 17 α -etinil-17 β -estradiol en el mismo procedimiento. Ese ensayo común se describe, por ejemplo, en Harris, H.A. et al, Endocrinología 143(1), 4172-4177 (2002), incorporado aquí como referencia en su totalidad. Se prefiere que el aumento en el peso húmedo uterino sea inferior al 25% del observado para estradiol, y se prefiere más que el aumento en el peso húmedo uterino sea inferior al 10% del observado para estradiol. Se prefiere más que el ligando selectivo de ER β no uterotrófico no

aumente significativamente el peso húmedo uterino comparado con un control que no tiene la actividad uterotrófica (por ejemplo, vehículo). En el contexto de la presente invención, se considera que el ligando selectivo de ER β no uterotrófico no aumenta significativamente el peso húmedo uterino comparado con ese control de la actividad uterotrófica si el nivel de confianza de esa comparación es inferior a 0,05 (es decir, $p < 0,05$).

Como se usa de acuerdo con esta invención, el término "no mamotrófico" significa que tiene una actividad que es $< 10\%$ más eficaz que 17beta-estradiol para facilitar el desarrollo de las yemas de los extremos lobulares-alveolares evaluados mediante examen histológico. Ejemplos de esa determinación mediante examen histológico son conocidos en el arte. Véase por ejemplo, Harris, H.A. et al, Endocrinología 144(10), 4241-4249 (2003); Mulac-Jericevic, B., et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 100 (17) 9744-9749 (2003); Bocchinfuso, W.P. et al, Endocrinología 141(8) 2982-2994 (2002); y Lewis, B.C. et al, Ciencia Toxicológica 62, 46-53 (2001), cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Como se usa de acuerdo con la esta invención, el término "agente anti-artritis" significa un compuesto, un agente, o una sustancia que es útil en el tratamiento o la inhibición de

los signos o los síntomas de la artritis o es una droga antirreumática que modifica la enfermedad (DMARD).

Los agentes anti-artritis preferidos incluyen, en forma no taxativa los siguientes. Estos agentes están comercialmente disponibles o pueden prepararse como se describe adicionalmente a continuación.

- a) agentes antiinflamatorios esteroides, tales como prednisolona, dexametasona, o cortisona;
- b) sulfasalazina;
- c) metotrexato;
- d) auranofina;
- e) D-penicilamina;
- f) inhibidores de COX-2, tales como celecoxib o rofecoxib;
- g) NSAID, tales como etodolac, ibuprofeno, naproxeno o piroxicam;
- h) lufenomida;
- i) inhibidores de P38 MAP cinasa, tales como SCIO-469 (descrito en las Patentes Estadounidenses 6.541.477 y 6.410.540, que se incorporan aquí como referencia);
- j) inhibidores de TNF α , tales como TMI-005 (que se describe en la Patente Estadounidense 6.225.311, que se incorpora aquí como referencia), ISIS 104838 (que se describe en la patente estadounidense 6.080.580, que se incorpora aquí como referencia), infliximab, o entanercept;

11X 46
116

- k) inhibidores de la enzima de conversión de IL1 β ;
- l) antagonistas de VLA4;
- m) inhibidores de NF κ B;
- n) inmunomoduladores, tales como CCI-779 (Patente Estadounidense 5.362.718), rapamuna, ciclosporina, fludarabina, o leflunomida;
- o) antagonistas de receptor de IL1, tales como anakinra;
- p) antibióticos, tales como minociclina;
- q) estatinas, tales como simvastatina;
- r) ciclofosfamida;
- s) hidroxicloroquina; o
- t) clorambusil.

Como se usa aquí, el término "inhibidores de enzima de conversión de Interleucina-1 β " (también denominada inhibidores de caspasa-1) significa agentes que inhiben la liberación de interleucina-1 β activa desde una forma de proenzima.

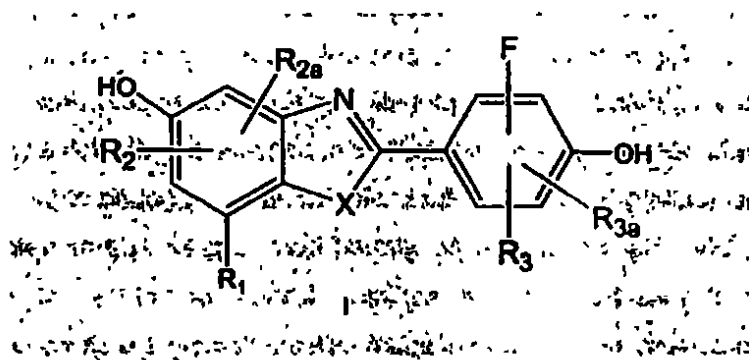
Como se usa aquí, el término "antagonistas de VLA4" significa agentes que bloquean la señalización de células mediada por el antígeno 4 muy tardío (también denominado α 4 β 1 integrina o CD49D/CD29). El efecto antiinflamatorio de bloquear esta proteína se ha descrito [Lin y Castro, Opinión Actual en

Biología Química 2: 453-457 (1998), incorporada aquí como referencia en su totalidad).

Como se usa aquí, el término "Factor nuclear kappa B (NFkB)* tiene su significado reconocido de un factor de transcripción que tiene una función en la propagación de la cascada de inflamación.

Como se usa aquí, el término "antagonistas de receptor de Interleucina-1 (IL-1)" indica agentes que se unen al receptor de IL-1 pero que no producen la misma respuesta proinflamatoria. Su efecto de mitigar la inflamación se ha descrito [Arend et al, Revista Anual de Inmunología 16:27-55 (1998), incorporado aquí como referencia en su totalidad).

Los ligandos selectivos de ER β preferidos incluyen aquellos de la fórmula I que tienen la estructura:



en donde

48
116
118

R_1 es alqueno de 2-7 átomos de carbono; en donde el grupo alqueno optativamente se sustituye con hidroxilo, $-CN$, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$;

R_2 y R_{2a} son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, alqueno de 2-7 átomos de carbono, alquino de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alqueno o alquino se sustituyen optativamente con hidroxilo, $-CN$, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$;

R_3 y R_{3a} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-7 átomos de carbono, alquino de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alqueno o alquino se sustituyen optativamente con hidroxilo, $-CN$, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$;

117-49
T-9

R₅, R₆ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono o arilo de 6-10 átomos de carbono;

X es O, S o NR₇;

R₇ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ o -SO₂R₅;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

La preparación y el uso de compuestos de la fórmula I se describe en la Solicitud de Patente Estadounidense Acta N° 10/309.699 (WO 03/050095), que por la presente se incorpora como referencia en su totalidad.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, alcanforsulfónico, y auxiliares aceptables conocidos en forma similar cuando un compuesto de esta invención contiene un grupo básico. Las sales pueden formarse a partir de bases orgánicas e inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio o potasio), sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de alquilamonio que contienen 1-6 átomos de carbono o sales de

50
110
122

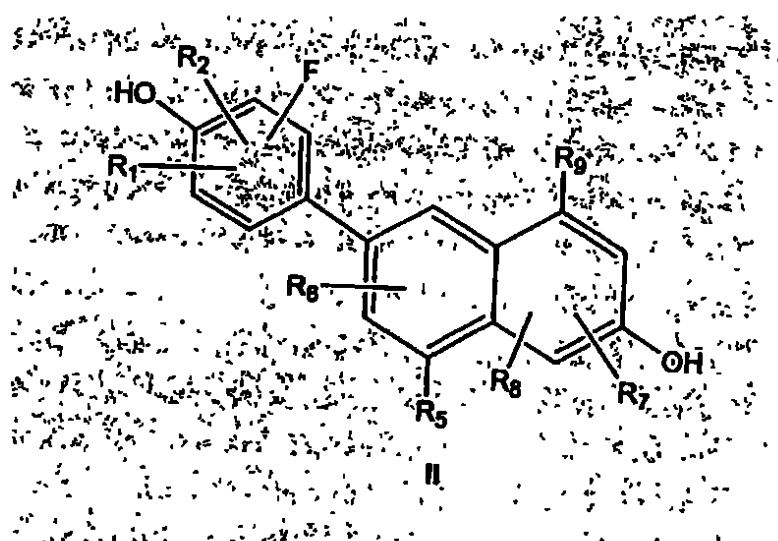
dialquilamonio que contienen 1-6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, y sales de trialquilamonio que contienen 1-6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, cuando un compuesto de esta invención contiene un grupo ácido.

Los términos alquilo, alquenilo y alquinilo incluyen grupos tanto de cadena ramificada como de cadena recta. Ejemplos de ellos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, vinilo, alilo, acetileno, 1-metil vinilo y similares. Cuando los grupos alquilo o alquenilo son sustituidos, pueden generalmente ser mono, di, tri o persustituidos. Ejemplos de un sustituyente de halógeno incluyen 1-bromo vinilo, 1-fluoro vinilo, 1,2-difluoro vinilo, 2,2-difluorovinilo, 1,2,2-trifluorovinilo, 1,2-dibromo etano, 1,2-difluoro etano, 1-fluoro-2-bromo etano, CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ y similares. El término halógeno incluye bromo, cloro, flúor, y yodo. El término arilo significa fenilo, 1-naftilo, o 2-naftilo. Los anillos heterocíclicos de 5-6 miembros preferidos incluyen furano, tiofeno, pirrol, isopirrol, pirazol, imidazol, triazol, ditiol, oxatiol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazolem oxadiazol, furazano, oxatriazol, dioxazol, oxatiazol, tetrazol, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, oxazina, oxatiazina, u oxadiazina. Se prefiere más que el anillo heterocíclico sea furano, tiofeno o tiazol.

119 51
24

De los compuestos de la fórmula I, se prefiere que X sea O; y que X sea O y R_1 sea alquenilo de 2-3 átomos de carbono, que es optativamente sustituido con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$. En una realización particularmente preferida, el compuesto de la fórmula I es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

Otros ligandos selectivos de $ER\beta$ preferidos son aquellos de la fórmula II, que tienen la estructura:



en donde

R_1 y R_2 son, cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, y alquinilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono o halógeno;

R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, -CN, -CHO, trifluorometilo, fenilalquilo de 7-12 átomos de carbono, fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S; en donde los grupos alquilo o alquenilo de R₅, R₆, R₇, R₈ o R₉ pueden optativamente sustituirse con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, -NO₂ o fenilo; en donde el grupo fenilo de R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ o R₁₀ pueden ser optativamente mono, di, o trisustituidos con hasta tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, -CN, -NO₂, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 1-6 átomos de carbono por cada grupo alquilo, tio, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 2-7 átomos de carbono o benzoilo;

con la condición de que al menos uno de R₅ o R₉ no sea hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, alcanforsulfónico, y ácidos aceptables conocidos en forma similar cuando un compuesto de esta invención contiene un grupo básico. Las sales también pueden formarse a partir bases orgánicas e inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio o potasio), sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de alquilamonio que contienen 1-6 átomos de carbono o sales de dialquilamonio que contienen 1-6 átomos de carbono en cada grupo alquilo y sales de trialquilamonio que contienen 1-6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, cuando un compuesto alquilo de esta invención contiene un grupo ácido.

Los términos alquilo y alquenilo incluyen grupos de cadena ramificada y recta. Ejemplos incluyen metilo, etilo, butilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, vinilo, alilo, 1-metil vinilo y similares. Cuando los grupos alquilo o alquenilo son sustituidos, pueden ser generalmente mono, di, tri o persustituidos. Ejemplos de un sustituyente incluyen 1-bromo vinilo, 1-fluoro vinilo, 1,2-difluoro vinilo, 2,2-

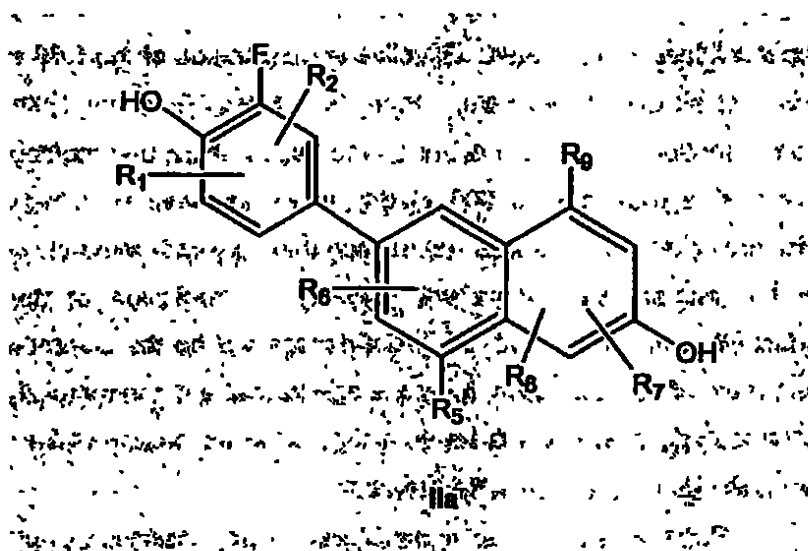
122.54
122

difluorovinilo, 1,2,2-trifluorovinilo, 1,2-dibromo etano, 1,2 difluoro etano, 1-fluoro-2-bromo etano, CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ y similares. El término halógeno incluye bromo, cloro, flúor, y yodo.

Los anillos heterocíclicos de 5-6 miembros incluyen furano, tiofeno, pirrol, isopirrol, pirazol, imidazol, triazol, ditiol, oxatiol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazolem oxadiazol, furazano, oxatriazol, dioxazol, oxatiazol, tetrazol, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, oxazina, oxatiazina u oxadiazina. Se prefiere más que el anillo heterocíclico sea furano, tiofeno o piridina.

La preparación y el uso de los compuestos de la fórmula II se describe en la Solicitud de Patente Estadounidense Acta N° 10/316.640 (WO 03/051805) que se incorpora aquí como referencia.

Los compuestos de la fórmula II son aquellos que tienen la estructura:

123/55
126

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

Compuestos más preferidos de la fórmula II, son aquellos que tienen la estructura de IIa, y:

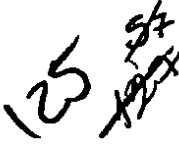
en donde el anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S es furano, tiofeno, o piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

Compuestos más preferidos de la fórmula IIa incluyen aquellos en donde el anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S es furano, tiofeno, o piridina y R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, -CN, o alquínilo de 2-7 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

Compuestos más preferidos de la fórmula IIa también incluyen aquellos en donde el anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S es furano, tiofeno o piridina; R₅ y R₉ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, -CN o alquínilo de 2-7 átomos de carbono; y R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

En una realización particularmente preferida, el compuesto de la fórmula IIa es 3(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-hidroxi-1-naftonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

Cuando se administra para el tratamiento o la inhibición de un estado de enfermedad o un trastorno particular, se entiende que la dosificación eficaz puede variar según el compuesto particular utilizado, la forma de administración, la condición y la severidad de él, de la condición que se está tratando, así como de los diferentes factores físicos relacionados con el individuo al que se está tratando. La administración eficaz del ligando selectivo de ER β puede darse a una dosis oral de 0,1 mg/día a 1.000 mg/día. Preferentemente, la administración es de 10 mg/día a 600 mg/día, más preferentemente de 50 mg/día a 600 mg/día, en una sola dosis o en dos o más dosis divididas. Se espera que las dosificaciones diarias proyectadas varíen con la vía de administración. Las



dosificaciones de los agentes anti-artritis varían con la selección del agente y la vía de administración. En general, la dosificación inicial es la dosificación comercialmente disponible y la vía de administración, para esos agentes que están comercialmente disponibles. Los agentes que no están comercialmente disponibles se administran de acuerdo con dosificaciones y vías de administración descritas en la bibliografía.

Esas dosis pueden administrarse de cualquier manera útil para dirigir los compuestos activos de la presente hacia el torrente sanguíneo, que incluyen oralmente, a través de implantes, en forma parenteral (que incluye inyecciones intravenosas, intraperitoneales, intraarticulares y subcutáneas), en forma rectal, intranasal, tópica, ocular (a través de gotas oculares), vaginal, y transdérmica.

Las formulaciones orales que contienen los compuestos activos de esta invención pueden comprender cualquier forma oral usada convencionalmente, que incluye comprimidos, cápsulas, formas bucales, pedacitos, pastillas y líquidos, suspensiones o soluciones orales. Las cápsulas pueden contener mezclas del compuesto(s) activo con rellenos y/o diluyentes inertes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, de papa o de tapioca), azúcares, agentes

126 58
18

edulcorantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalina y microcristalina, harinas, gelatinas, gomas etc. Las formulaciones de comprimidos útiles pueden fabricarse mediante métodos convencionales de compresión, granulación húmeda y utilizar diluyentes, agentes ligantes, lubricantes, desintegradores, agentes modificadores de la superficie (que incluyen surfactantes), agentes de suspensión o estabilización, farmacéuticamente aceptables que incluyen, en forma no taxativa, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma de acacia, goma xantan, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sucrosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo. Los agentes modificadores de la superficie preferidos incluyen agentes modificadores de la superficie no iónicos y aniónicos. Ejemplos representativos de agentes modificadores de la superficie incluyen, en forma no taxativa, poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetearílico, cera emulsionadora cetomacrogol, éteres de sorbitan, dióxido de silicio coloide, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, y trietanolamina. Las formulaciones orales de la presente pueden utilizar formulaciones de liberación retardada

127⁵⁹
100

o de tiempo comunes para alterar la absorción del compuesto(s) activo. La formulación oral también puede consistir en administrar el ingrediente activo en agua o un jugo de fruta, que contiene los solubilizadores o emulsionadores apropiados que sean necesarios.

En algunos casos puede ser deseable administrar los compuestos directamente a las vías aéreas en la forma de un aerosol.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en forma parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como base libre o sal farmacológicamente aceptable pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de ellos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para inhibir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que

120 120 120

exista una aplicabilidad con una jeringa fácil. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de ellos y aceites vegetales.

Para los propósitos de esta invención, se entiende que las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos interiores de los pasajes corporales que incluyen tejidos epiteliales y mucosales. Esas administraciones pueden llevarse a cabo usando los presentes compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de ellos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectal y vaginal).

La administración transdérmica puede estar acompañada con el uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, es no tóxico para la piel, y permite la administración del agente para la absorción sistémica en la sangre a través de la piel. El portador puede tomar cualquier cantidad de formas tales como

121/131

cremas o ungüentos, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas o semisólidas viscosas del tipo de aceite en agua o de agua en aceite. Las pastas compuestas de polvos absorbentes dispersados en petróleo o petróleo hidrófilo que contienen el ingrediente activo también pueden ser adecuadas. Se puede usar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo tal como una membrana semiimpermeable que cubre un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Se conocen otros dispositivos oclusivos en la bibliografía.

Las formulaciones en supositorios pueden fabricarse a partir de materiales tradicionales, que incluyen manteca de cacao, con o sin el agregado de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio y la glicerina. También se pueden usar bases de supositorios solubles en agua, tales como polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares.

Como lo apreciarán los expertos en el arte, se pueden hacer numerosos cambios y modificaciones en las realizaciones preferidas de la invención sin apartarse del espíritu de la invención. Se desea que todas esas variaciones estén dentro del alcance de la invención.

130¹⁵²
~~132~~

Se desea que cada una de las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones impresas, que incluyen los libros mencionados en este documento de patente se incorporen por la presente como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratar o inhibir la artritis en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de un ligando selectivo de ER β no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER- β a ER- β es al menos 10 veces mayor que su afinidad de la unión a ER- α y un agente anti-artritis.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la artritis es artritis reumatoide, osteoartritis o espondiloartropatías.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER β a ER β es al menos 50 veces mayor que su afinidad de la unión a ER α .
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ligando selectivo de ER β produce un aumento en el peso húmedo uterino que es inferior al 10% de aquel observado para una dosis máximamente eficaz de 17 β -estradiol y el ligando selectivo de ER β tiene una actividad que es <10% más eficaz que

17beta-estradiol en facilitar el desarrollo de las yemas del extremo lobular-alveolar evaluado mediante examen histológico.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el ligando selectivo de ER β no aumenta significativamente el peso húmedo uterino comparado con un control que no tiene actividad uterotrófica, y no facilita significativamente el desarrollo de las yemas del extremo lobular-alveolar comparado con un control que no tiene actividad mamotrófica.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente anti-artritis es útil en el tratamiento de los signos y los síntomas de la artritis o es una droga antirreumática que modifica la enfermedad.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente anti-artritis es:

- a) un agente antiinflamatorio esteroide;
- b) sulfasalazina;
- c) metotrexato;
- d) auranofina;
- e) D-penicilamina;
- f) un inhibidor de COX-2;
- g) un NSAID;
- i) un inhibidor de P38 MAP cinasa;

133⁶⁵
138

- j) un inhibidores de TNF α ;
- k) un inhibidor de la enzima de conversión de IL1 β ;
- l) un antagonista de VLA4;
- m) un inhibidor de NF κ B;
- n) un inmunomodulador;
- o) un antagonista de receptor de IL1;
- p) un antibiótico;
- q) una estatina;
- r) ciclofosfamida;
- s) hidroxicloroquina; o
- t) clorambusil.

8. Un método de tratar o inhibir la hinchazón o la erosión de las articulaciones; o tratar o inhibir la lesión de las articulaciones secundaria a procedimientos artroscópicos o quirúrgicos en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero una cantidad eficaz de una combinación de un ligando selectivo de ER β no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER- β a ER- β es al menos 10 veces mayor que su afinidad de la unión a ER- α y un agente anti-artritis.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de $ER\beta$ a $ER\beta$ es al menos 50 veces mayor que su afinidad de la unión a $ER\alpha$.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el agente anti-artritis es útil en el tratamiento de los signos y los síntomas de la artritis o es una droga antirreumática que modifica la enfermedad.

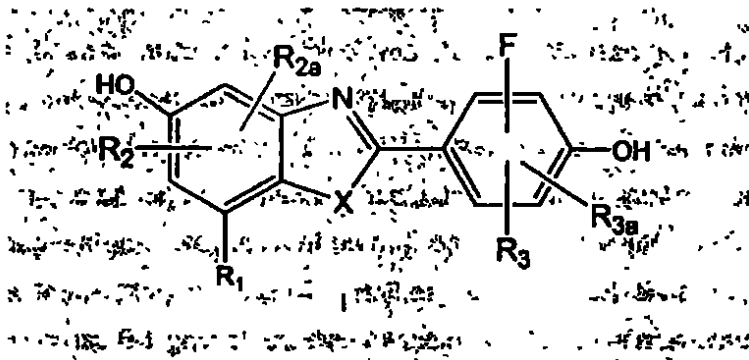
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente anti-artritis es:

- a) un agente antiinflamatorio esteroide;
- b) sulfasalazina;
- c) metotrexato;
- d) auranofina;
- e) D-penicilamina;
- f) un inhibidor de COX-2;
- g) un NSAID;
- i) un inhibidor de P38 MAP cinasa;
- j) un inhibidores de $TNF\alpha$;
- k) un inhibidor de la enzima de conversión de $IL1\beta$;
- l) un antagonista de VLA4;
- m) un inhibidor de NF κ B;
- n) un inmunomodulador;

5⁶⁸
37

- o) un antagonista de receptor de IL1;
- p) un antibiótico;
- q) una estatina;
- r) ciclofosfamida;
- s) hidroxiclороquina; o
- t) clorambusil.

12. Un método de tratar o inhibir la artritis en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de la fórmula I que tiene la estructura:



en donde

R_1 es alqueno de 2-7 átomos de carbono; en donde el grupo alqueno optativamente se sustituye con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R_2 y R_{2a} son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi

136 68
138

de 1-4 átomos de carbono, alquénilo de 2-7 átomos de carbono, alquínilo de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquénilo o alquínilo se sustituyen optativamente con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₃ y R_{3a} son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquénilo de 2-7 átomos de carbono, alquínilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo, alquénilo o alquínilo se sustituyen optativamente con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₅, R₆ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono;

X es O, S o NR₇;

R₇ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ o -SO₂R₅;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

137-89
131

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde X es O.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde R₁ es alqueno de 2-3 átomos de carbono, que se sustituye optativamente con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto de la fórmula I es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

16. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde la artritis es artritis reumatoide, osteoartritis o espondiloartropatías.

17. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde el agente anti-artritis es útil en el tratamiento de los signos y los síntomas de la artritis o es una droga antirreumática que modifica la enfermedad.

130 20 40

18. Un método de tratar o inhibir la hinchazón o la erosión de las articulaciones; o tratar o inhibir la lesión de las articulaciones secundaria a procedimientos artroscópicos o quirúrgicos en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero una cantidad eficaz de una combinación de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de él, y un agente anti-artritis.

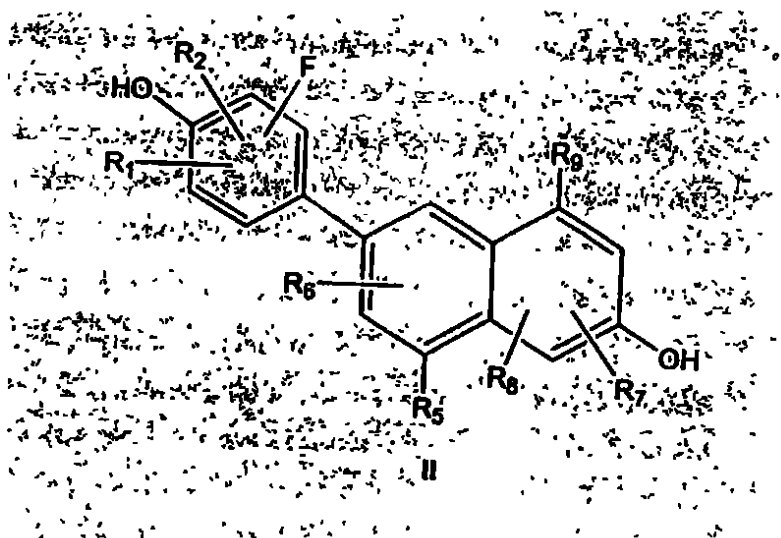
19. Un método de acuerdo con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en donde el agente anti-artritis es:

- a) un agente antiinflamatorio esteroide;
- b) sulfasalazina;
- c) metotrexato;
- d) auranofina;
- e) D-penicilamina;
- f) un inhibidor de COX-2;
- g) un NSAID;
- i) un inhibidor de P38 MAP cinasa;
- j) un inhibidores de TNF α ;
- k) un inhibidor de la enzima de conversión de IL1 β ;
- l) un antagonista de VLA4;
- m) un inhibidor de NF κ B;
- n) un inmunomodulador;

139 ~~7~~

- o) un antagonista de receptor de IL1;
- p) un antibiótico;
- q) una estatina;
- r) ciclofosfamida;
- s) hidroxiclороquina; o
- t) clorambusil.

20. Un método de tratar o inhibir la artritis en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de la fórmula II, que tiene la estructura:

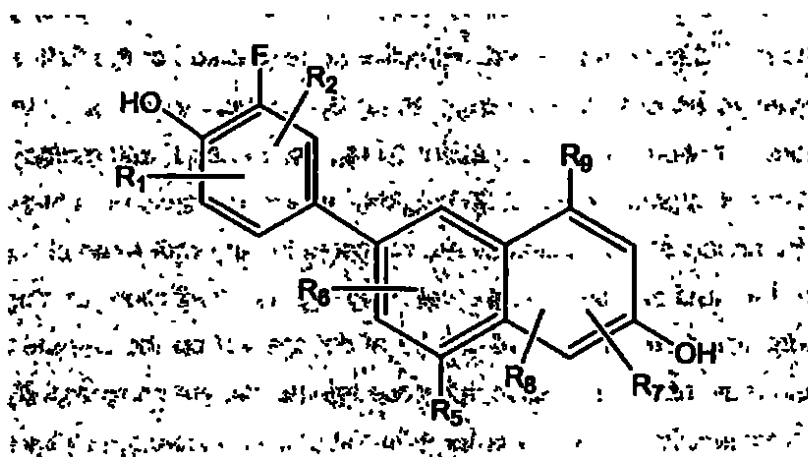


en donde

R₁ y R₂ son, cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, y alquinilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono o halógeno;

R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, -CN, -CHO, trifluorometilo, fenilalquilo de 7-12 átomos de carbono, fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S; en donde los grupos alquilo o alquenilo de R₅, R₆, R₇, R₈ o R₉ pueden optativamente sustituirse con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, -NO₂ o fenilo; en donde el grupo fenilo de R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ o R₁₀ pueden ser optativamente mono, di, o trisustituidos con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, -CN, -NO₂, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 1-6 átomos de carbono por cada grupo alquilo, tio, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 2-7 átomos de carbono o benzoilo; con la condición de que al menos uno de R₅ o R₉ no sea hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el compuesto de la fórmula II tiene la estructura

141 ⁷³
~~143~~

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en donde el anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de O, N o S es furano, tiofeno o piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

23. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde R₅, R₆, R₇, R₈ o R₉ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, -CN, o alquínilo de 2-7 átomos de carbono o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

24. Un método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

142³⁴
744

25. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el compuesto de la fórmula II es 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-hidroxi-1-naftonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

26. Un método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la artritis es artritis reumatoide, osteoartritis, o espondiloartropatías.

27. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, en donde el agente anti-artritis es útil en el tratamiento de los signos y los síntomas de la artritis o es una droga antirreumática que modifica la enfermedad.

28. Un método de tratar o inhibir la hinchazón o la erosión de las articulaciones, o tratar o inhibir la lesión de las arterias secundaria a procedimientos artroscópicos o quirúrgicos en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de una combinación de 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-hidroxi-1-naftonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

29. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, en donde el agente anti-artritis es:

143 75
145

- a) un agente antiinflamatorio esteroide;
- b) sulfasalazina;
- c) metotrexato;
- d) auranofina;
- e) D-penicilamina;
- f) un inhibidor de COX-2;
- g) un NSAID;
- i) un inhibidor de P38 MAP cinasa;
- j) un inhibidores de TNF α ;
- k) un inhibidor de la enzima de conversión de IL1 β ;
- l) un antagonista de VLA4;
- m) un inhibidor de NF κ B;
- n) un inmunomodulador;
- o) un antagonista de receptor de IL1;
- p) un antibiótico;
- q) una estatina;
- r) ciclofosfamida;
- s) hidroxicloroquina; o
- t) clorambusil.

30. El uso de una combinación de un ligando selectivo de ER β no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER- β a ER- β es al menos 10 veces mayor que su afinidad de la unión a ER- α y un agente anti-artritis

14476
1986

en la preparación de un medicamento para tratar o inhibir la artritis en un mamífero.

31. El uso de un ligando selectivo de ER β no uterotrónico, no mamotrónico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER- β a ER- β es al menos 10 veces mayor que la afinidad de la unión a ER- α , en la preparación de un medicamento para tratar o inhibir la artritis en un mamífero; cuyo tratamiento también comprende la administración de un agente anti-artritis.

32. El uso de un agente anti-artritis en la preparación de un medicamento para tratar o inhibir la artritis en un mamífero; cuyo tratamiento también comprende la administración de un ligando selectivo de ER β no uterotrónico, no mamotrónico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER- β a ER- β es al menos 10 veces mayor que su afinidad de la unión a ER- α .

33. Una sustancia o composición para su uso en un método de tratar o inhibir la artritis en un mamífero que lo necesita, dicha sustancia o composición comprende un ligando selectivo de ER β no uterotrónico, no mamotrónico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER- β a ER- β es al menos 10

19577
147

veces mayor que su afinidad de la unión a ER- α , y un agente anti-artritis; dicho método proporciona una cantidad eficaz de la sustancia o composición mencionada al mamífero mencionado.

34. Un producto que comprende un ligando selectivo de ER β a ER- β es al menos 20 veces mayor que su afinidad de la unión a ER- α , y un agente anti-artritis como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de la artritis en un mamífero.

35. Una composición farmacéutica que comprende un ligando selectivo de ER β , en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de ER- β a ER- β es al menos 10 veces mayor que su afinidad de la unión a ER- α , y un agente anti-artritis.

146. 78
148**RESUMEN DE LA INVENCION**

Esta invención proporciona combinaciones de un ligando selectivo de ER β con un agente anti-artritis, que son útiles en el tratamiento o la inhibición de la artritis.

147 79
149

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/016030

A. Clasificación de la Materia:

IPC 7 A61K31/4184, A61K31/055, A61P19/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC.

B. Campos de Búsqueda:

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda:

--

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados):

EPO-Internal, PAJ, EMBASE, BIOSIS

148
150

C. Documentos Considerados Relevantes

Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
X	WO 02/46168 A (BARLAAM BERNARD; ASTRAZENECA AB (SE); DOCK STEVEN (US); FOLMER JAMES) 13 de junio de 2002 (13-06-2002)	1-11
A	página 2, líneas 20-27 - página 14, líneas 10-13	12-20
P, X	WO 03/050095 A (WYETH CORP) 19 de junio de 2003 (19-06-2003) página 41, línea 23; reivindicación 1	1-35
P, X	WO 03/051805 A (WYETH CORP) 26 de junio de 2003 (26-06-2003) páginas 39-44; reivindicación 1	1-35

[x] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C.

[x] Los miembros de la familia de patentes aparecen en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A": documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia

149
81
157

"E": documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a ella.

"L": documento que puede arrojar dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (especificada).

"O": documento que refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio.

"P": documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T": documento posterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o a la fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para comprender un principio o teoría que sustenta la invención.

"X": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se toma solo.

"Y": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se combina con otro u otros documentos, siendo dicha combinación obvia para un experto en el arte.

"&": documento miembro de la misma familia de patentes.

150⁸²
152

Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional: 22 de septiembre de 2004

Fecha de envío del informe de búsqueda internacional: 14-10-2004

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA:

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel: (31-70) 340-2040

Télex: 31 651 epo nl

Fax: (31-70) 340-3016

Funcionario autorizado: Cattell, James

Formulario PCT/ISA/210 (página dos) (enero de 2004)

151 83
133

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/01603

C. (Continuación) Documentos Considerados Relevantes

Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
P,X	HARRIS H A ET AL; "EVALUACIÓN DE UN AGONISTA RECEPTOR-BETA DE ESTRÓGENO EN MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDAD HUMANA" ENDOCRINOLOGÍA, BALTIMORE, MD, ESTADOS UNIDOS. Volumen 144, N°10, 17 de septiembre de 2003 (17-09-2003, páginas 4241-4249, XP009024626. ISS: 0013-7227 Análisis, Figura 1	1-35
X	US 2003/087955 A1 (COLLINI MICHAEL D ET AL) 8 de mayo de 2003 (8-05-2003) párrafos 0026, 0099	1-21

ISU 89
154

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/016030

Documento de Patente Citado en informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 0246168 A	13-06-2002	AU 2123902 A	18-06-2002
		EP 1341768 A1	10-09-2003
		JP 2004515496 T	27-05-2004
		WO 0246168 A1	13-06-2002
WO 030250095 A	19-06-2003	CA 2467517 A1	19-06-2003
		EP 1451165 A1	11-09-2004
		WO 103050095 A1	19-06-2003
		US 2003199562 A1	23-10-2003
WO 03051805 A	26-06-2003	CA 2470109 A1	26-06-2003
		EP 1453782 A2	8-09-2004
		WO 03051805 A2	26-06-2003
		US 2003181519 A1	25-09-2003
US 2003087955 A1	8-05-2003	NINGUNA	

Formulario PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (enero de 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2004/103365
PCT/US2004/016030

mB/QW

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47 I(c))

RECEIVED
COZEN IP DEPT.To
STRAHER, Michael, P
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

JAN 05 2005

DUE DATE

11/21/05

MAX DATE

DOCKETED BY

A.T.

Date of mailing (day/month/year) 23 December 2004 (23 12 2004)		
Applicant's or agent's file reference AM101354 WYETH 0063-500 (148931)		
IMPORTANT NOTICE		
International application No PCT/US2004/016030	International filing date (day/month/year) 20 May 2004 (20 05 2004)	Priority date (day/month/year) 21 May 2003 (21 05 2003)
Applicant WYETH et al		

1 **ATTENTION** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1) as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does apply please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date)

2 Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis 1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below
02 December 2004 (02 12 2004)

CH

In accordance with Rule 47 I(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s)

3 The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, have not requested as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis 1

FI, LU, SE, TZ, UG, ZM

In accordance with Rule 47 I(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing under Article 22, by the applicant of a copy of the international application

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 20 MONTHS from the priority date

In practice, time limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above for regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yolaine Cussac
Facsimile No +41 22 740 14 35	Facsimile No +41 22 338 70 80

Form PCT/IB/308(First Notice) (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2004/103365
PCT/US2004/016030

From the INTERNATIONAL BUREAU

MRS/QZV 154
156

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47 1(c))

To

STRAHER, Michael, P
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
COZEN IP DEPT.

SEP 27 2005

DUE DATE N/A
MAX DATE N/A
DOCKETED BY A-T

Date of mailing (day/month/year)
22 September 2005 (22 09 2005)

Applicant's or agent's file reference
AM101354

WY/H0063-500 (148931)

IMPORTANT NOTICE

International application No
PCT/US2004/016030

International filing date (day/month/year)
20 May 2004 (20 05.2004)

Priority date (day/month/year)
21 May 2003 (21 05 2003)

Applicant

WYETH et al

1 **ATTENTION** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously

2 Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis 1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below
02 December 2004 (02 12 2004)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47 1(c-bis)(ii), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s)

3 The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis 1

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

In accordance with Rule 47 1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application

4. **TIME LIMITS** for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits

To: A mlawsky
Date: 10/21/05
Copy sent to Client

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

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No +41 22 740 14 35

Facsimile No +41 22 338 70 80

155 \$
18

WO 2004/103365

PCT/US2004/016030

PCT

PRIMERA NOTIFICACIÓN PARA INFORMAR AL SOLICITANTE SOBRE LA
COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS
DESIGNADAS QUE NO APLICAN EL PLAZO DE 30 MESES CONFORME A LA
CLÁUSULA 22(1))

(Norma PCT 47.1(c))

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: STRAHER, Michael P., Cozen O'Connor, 1900 Market Street,
Philadelphia, PA 19103, Estados Unidos

Fecha de remisión (día, mes, año): 23 de diciembre de 2004
(23/12/2004)

Referencia de archivo del Solicitante o agente: AM101354

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/016030

Fecha de Presentación internacional (día, mes, año): 20 de
mayo de 2004 (20-05-2004)

Fecha de Prioridad (día, mes, año): 21 de mayo de 2003 (21-05-
2003)

Solicitante: WYETH et al

156
78
100

1. ATENCIÓN: Para todas las Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el 1 de abril de 2002 (30 meses desde la fecha de la prioridad), sí es aplicable, rogamos ver el Formulario PCT/IB/308 (Segunda Notificación y Notificación Suplementaria) (que deberá emitirse a la brevedad con posterioridad al vencimiento de 28 meses desde la fecha de la prioridad).

2. Por la presente se notifica que las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, ha/han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, establecida conforme a la Cláusula 20, se efectuará conforme a la Norma 93bis.1. La Oficina Internacional ha efectuado esa comunicación en la fecha que se indica a continuación:

2 de diciembre de 2004 (2-12-2004)

CH

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(i), esas Oficinas aceptarán la presente Notificación como prueba definitiva de que la comunicación de la solicitud internacional se ha realizado debidamente en la fecha de remisión indicada más arriba y que no es necesario que el solicitante presente copia de la solicitud internacional ante las Oficinas designadas.

1572
159

3. Las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), que está vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, no han solicitado, al momento de la remisión de la presente notificación, que la comunicación de la solicitud internacional se efectúe conforme a la Norma 93bis.1:

FI, LU, SE, TZ, UG, ZM

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(ii), aquellas Oficinas aceptan la presente notificación como prueba definitiva de que el Estado Firmante por el cual actúa la Oficina como Oficina designada no requiere la provisión, conforme a la Cláusula 22, por el solicitante de una copia de la solicitud internacional.

4. PLAZOS para el ingreso en la fase nacional.

Para las Oficinas designadas enumeradas anteriormente, y excepto que se haya presentado un pedido de examen preliminar internacional con anterioridad a al vencimiento de 19 meses desde la fecha de la prioridad (véase la Cláusula 39(1)), el plazo aplicable para ingresar en la fase nacional será, conforme a lo que se mencionan en el párrafo siguiente, será de 20 MESES desde la fecha de la prioridad.

En la práctica, los plazos excepto el plazo de 20 meses seguirán siendo aplicables, durante diferentes períodos de tiempo, con respecto a ciertas Oficinas designadas enumeradas

1500 90
160

anteriormente. Para actualizaciones regulares de los plazos aplicables (20 o 21 meses, u otro plazo), Oficina por Oficina, vea el Boletín del PCT, el Boletín del PCT y la Guía del Solicitante de PCT, Volumen II, Capítulos Nacionales, todos disponibles en el sitio de Internet de la WIPO, en <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Es la responsabilidad del solicitante controlar todos estos plazos.

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.

Funcionario Autorizado: Yolaine Cussac

Tel. (41-22)338-7080

Formulario PCT/IB/308 (Primera Notificación) (enero de 2004)

159⁹¹
161

WO 2004/103365

PCT/US2004/016030

PCT

SEGUNDA NOTIFICACIÓN Y NOTIFICACIÓN SUPLEMENTARIA PARA
INFORMAR AL SOLICITANTE SOBRE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD
INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS DESIGNADAS QUE APLICAN EL PLAZO
DE 30 MESES CONFORME A LA CLÁUSULA 22(1))
(Norma PCT 47.1(c))

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: STRAHER, Michael P., Cozen O'Connor, 1900 Market Street,
Philadelphia, PA 19103, Estados Unidos

Fecha de remisión (día, mes, año): 22 de septiembre de 2005
(22/09/2005)

Referencia de archivo del Solicitante o agente: AM101354

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/016030

Fecha de Presentación internacional (día, mes, año): 20 de
mayo de 2004 (20-05-2004)

Fecha de Prioridad (día, mes, año): 21 de mayo de 2003 (21-05-
2003)

Solicitante: WYETH et al

160-92
160

1. ATENCIÓN: Para todas las Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el 1 de abril de 2002 (30 meses desde la fecha de la prioridad), sí es aplicable, rogamos ver el Formulario PCT/IB/308 (Primera Notificación) emitido con anterioridad.

2. Por la presente se notifica que las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, ha/han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, establecida conforme a la Cláusula 20, se efectuará conforme a la Norma 93bis.1. La Oficina Internacional ha efectuado esa comunicación en la fecha que se indica a continuación:

2 de diciembre de 2004 (2-12-2004)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(i), esas Oficinas aceptarán la presente Notificación como prueba definitiva de que la comunicación de la solicitud internacional se ha realizado debidamente en la fecha de remisión indicada más arriba y que no es necesario que el solicitante presente copia de la solicitud internacional ante las Oficinas designadas.

2. Las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), que está vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, no han solicitado, al momento de la remisión de la presente notificación, que la comunicación de la solicitud internacional se efectúe conforme a la Norma 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(ii), aquellas Oficinas aceptan la presente notificación como prueba definitiva de que el Estado Firmante por el cual actúa la Oficina como Oficina designada no requiere la provisión, conforme a la Cláusula 22, por el solicitante de una copia de la solicitud internacional.

4. PLAZOS para el ingreso en la fase nacional.

Para las Oficinas designadas enumeradas anteriormente, y excepto que se haya presentado un pedido de examen preliminar internacional con anterioridad a al vencimiento de 19 meses desde la fecha de la prioridad (véase la Cláusula 39(1)), el plazo aplicable para ingresar en la fase nacional será, conforme a lo que se mencionan en el párrafo siguiente, será de 20 MESES desde la fecha de la prioridad.

162 94
164

En la práctica, los plazos excepto el plazo de 20 meses seguirán siendo aplicables, durante diferentes períodos de tiempo, con respecto a ciertas Oficinas designadas enumeradas anteriormente. Para actualizaciones regulares de los plazos aplicables (20 o 21 meses, u otro plazo), Oficina por Oficina, vea el Boletín del PCT, el Boletín del PCT y la Guía del Solicitante de PCT, Volumen II, Capítulos Nacionales, todos disponibles en el sitio de Internet de la WIPO, en <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Es la responsabilidad del solicitante controlar todos estos plazos.

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.
Funcionario Autorizado: Yolaine Cussac
Tel. (41-22)338-7080

Formulario PCT/IB/308 (Segunda Notificación y Notificación Suplementaria) (Enero de 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

STRAHER, Michael, P.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 31 August 2004 (31.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference AM101354 WYTH006 3-500	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No PCT/US2004/016030	International filing date (day/month/year) 20 May 2004 (20.05.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 21 May 2003 (21.05.2003)
Applicant WYETH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
21 May 2003 (21.05.2003)	60/472,382	US	03 Augu 2004 (03.08.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer D. CABOT
Facsimile No (41-22) 338 70 80	Telephone No (41-22) 338 8435

164 98
166

PCT/US2004/016030

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

**PCT. NOTIFICACIÓN SOBRE PRESENTACIÓN O REMISIÓN DE DOCUMENTOS
DE PRIORIDAD**

(Instrucciones Administrativas del PCT, Artículo 411)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: STRAHER, Michael P.

Cozen O'Connor

1900 Market Street

Philadelphia, PA 19103

Estados Unidos

Fecha de envío (día/mes/año): 31 de agosto de 2004 (31-08-2004)

Referencia de archivo del Solicitante o Agente: AM101354

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/016030

Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año): 20 de mayo
de 2004 (20-05-2004)

Fecha de Publicación Internacional: Aún no publicada

Fecha de Prioridad (día/mes/año): 21 de mayo de 2003 (21-05-
2003)

Solicitante: WYETH et al

1. Por medio de este Formulario, que reemplaza a toda
notificación emitida previamente referida a la presentación o

165-97
167

remisión de documentos de prioridad, el solicitante por la presente queda notificado de la fecha de recepción del documento de prioridad por la Oficina Internacional en relación con todas las solicitudes anteriores cuya prioridad se reivindica. A menos que se indique lo contrario con las letras "NR", en la columna de la derecha, o con un asterisco que aparece junto a la fecha de recepción, el documento de prioridad referido se presentó o remitió a la Oficina Internacional en cumplimiento de la Norma 17.1(a) o (b).

2. Si corresponde, las letras "NR" que aparecen en la columna de la derecha indican un documento de prioridad que, a la fecha de remisión de este formulario, no había sido recibido aún por la Oficina Internacional conforme a la Norma 17.1(a) o (b). Cuando, conforme a la Norma 17.1(a), el documento de prioridad deba ser presentado por el solicitante ante la Oficina receptora o la Oficina Internacional, pero el solicitante no presente el documento de prioridad dentro del plazo aplicable conforme a esa Norma, se llama la atención del solicitante hacia la Norma 17.1(c) que establece que ninguna Oficina designada podrá pasar por alto la reivindicación de prioridad referida antes de dar al solicitante la oportunidad, al entrar en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en las circunstancias.

3. Si corresponde, un asterisco(*) que aparece junto a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, indica un documento de prioridad presentado o remitido a la Oficina Internacional pero no en cumplimiento de la Norma 17.1(a) o (b) (el documento de prioridad fue recibido con posterioridad al plazo establecido en la Norma 17.1(a) o el pedido de preparar y remitir el documento de prioridad se presentó ante la Oficina receptora con posterioridad al plazo aplicable conforme a la Norma 17.1(b)). Aún cuando el documento de prioridad no se presentó en cumplimiento con la Norma 17.1(a) o (b), la Oficina Internacional remitirá una copia del documento a las Oficinas designadas, para su consideración. En caso de que esa copia no sea aceptada por la Oficina designada como documento de prioridad, la Norma 17.1(c) establece que ninguna Oficina designada podrá pasar por alto la reivindicación de prioridad referida antes de dar al Solicitante la oportunidad, al entrar en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en las circunstancias.

Fecha de la solicitud: 21 de mayo de 2003 (21-05-2003)

Solicitud de Prioridad N°: 60/472.382

País u Oficina Regional u Oficina receptora de PCT: Estados Unidos

167 99
169

Fecha de recepción del documento de prioridad: 3 de agosto de
2004 (3-08-2004)

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des
Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza. Fax: (41-22) 338.70.80

Funcionario autorizado: D.CABOT

Teléfono N° (41-22) 338-8435

Formulario PCT/IB/304 (enero de 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24 2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To.

STRAHER, Michael, P
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 31 August 2004 (31 08.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AM101354 WYTH0063-500	International application No. PCT/US2004/016030

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants

WYETH (for all designated States except US)

HARRIS, Heather, Anne et al (for US)

International filing date 20 May 2004 (20.05.2004)

Priority date(s) claimed 21 May 2003 (21.05.2003)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 06 August 2004 (06 08 2004)

List of designated Offices

AP :BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW

EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,
TR

OA BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

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

RECEIVED
COZEN IP DEPT.

SEP 10 2004

DUE DATE N/A
MAX DATE
DOCKETED BY (W)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer D. CABOT
Facsimile No. (41-22) 338 70 80	Telephone No (41-22) 338 8435

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 31 August 2004 (31 08.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AM101354	International application No. PCT/US2004/016030

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to

☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)

☐ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority

170
102
4/22

PCT/US2004/016030

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

ACUSE DE RECIBO DE COPIA DE ARCHIVO

(PCT, Norma 24.2(a))

De: Oficina Internacional

Para: STRAHER, Michael P.

Cozen O'Connor

1900 Market Street

Philadelphia, PA 19103

Estados Unidos

Fecha de envío (día,mes,año): 31 de agosto de 2004 (31-08-
2004)

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Referencia de archivo de Solicitante o agente: AM101354

Solicitud Internacional No: PCT/US2004/016030

Por la presente se notifica al solicitante que la Oficina Internacional ha recibido la copia del registro de presentación de la solicitud internacional según el siguiente detalle.

103
171
173

Nombre(s) del(os) Solicitante(s) y Estado(s) para el cual son
Solicitantes:

WYETH (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos)

HARRIS, Heather Anne et al (para Estados Unidos)

Fecha de presentación internacional: 20 de mayo de 2004 (20-
05-2004)

Fecha de Prioridad reivindicada: 21 de mayo de 2003 (21-05-
2003)

Fecha de recepción de la copia del registro de presentación
por la Oficina Internacional: 6 de agosto de 2004 (6-08-2004)

Lista de Oficinas designadas:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

Nacional:

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

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des
Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza. Fax (41-22) 338-7080

Funcionario autorizado: D.CABOT

Tel. (41-22) 338-8435

Formulario PCT/IB/301 (enero de 2004)

123
125

PCT/US2004/016030

Continuación del Formulario PCT/IB/301

ACUSE DE RECIBO DE COPIA DE ARCHIVO

Fecha de remisión (día/mes/año): 31 de agosto de e2004 (31-08-2004)

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Referencia de Archivo del Solicitante o Agente: AM101354

Solicitud Internacional N°: PCT/US2004/016030

ATENCIÓN:

El solicitante deberá verificar cuidadosamente los datos que figuran en esta notificación. En caso de discrepancia, entre estos datos y los señalados en la solicitud internacional, el solicitante deberá informar a la brevedad a la Oficina Internacional.

Asimismo, se llama la atención del solicitante sobre la información contenida en el Anexo, referida a:

☒ [X] plazos para el ingreso en fase nacional - véase la información importante actualizada (a abril de 2002)

☐ [] requisitos en cuanto a documentos de prioridad (si corresponde)

Se remitirá una copia de este Acuse de Recibo a la Oficina receptora y a la Autoridad de Búsqueda Internacional.

Formulario PCT/IB/301 (página continuación) (enero de 2004)