



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-117098

54. TÍTULO

COMBINACIONES ANTIARTRITIS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/4184; A61K31/55
A61P19/02

71. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

MADISON, NEW JERSEY, EE UU

74. APODERADO

CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTÁ, D. C.,

noviembre 18 de 2005

ORIGINAL

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05117998 00000000

Folios: 69

Fecha (AMB): 2005-11-18 12:07:28

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

21-12-05

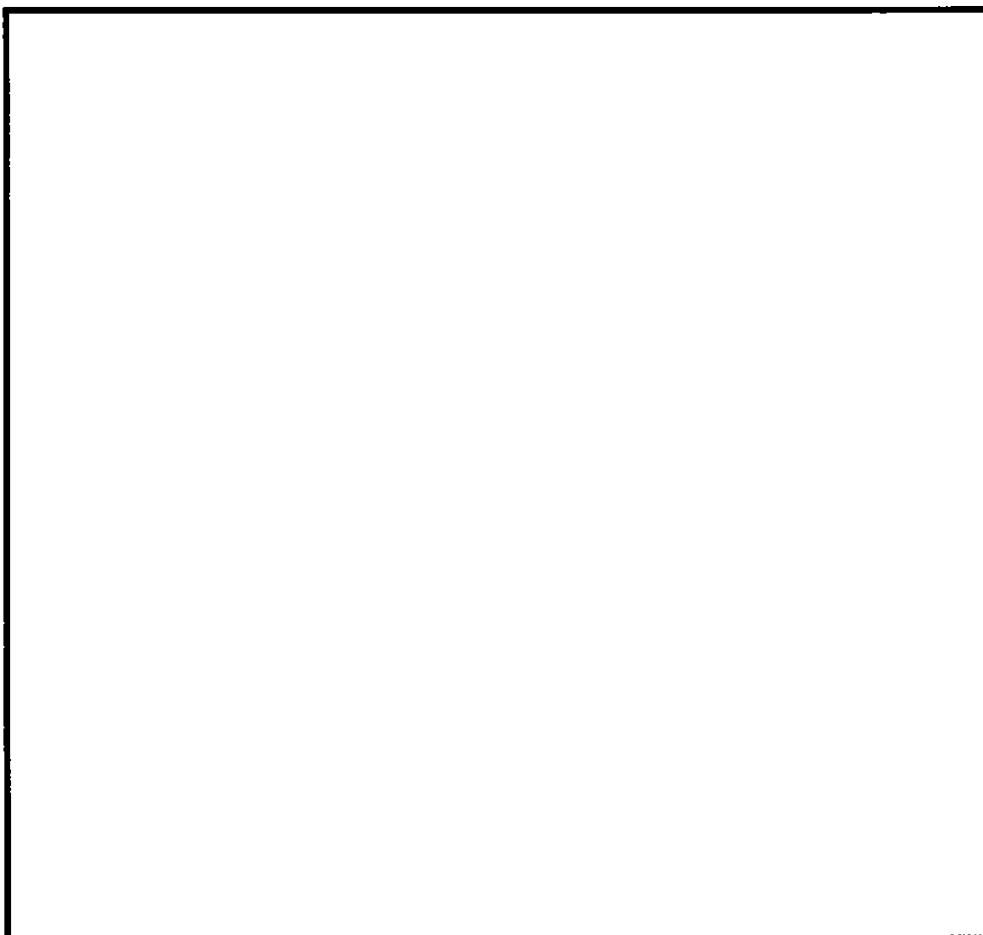
1. SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2. SOLICITANTE (71)	Nombre: WYETH Dirección Five Giralda Farms, Madison. Nueva Jersey 07940 Nacionalidad o Domicilio Nueva Jersey 07940, EE.UU. Lugar de Constitución DELAWARE, EE.UU.		IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____		
3. REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ Dirección Cr. 13 A No 28-38, Mz 2 Bufete 245. Parque Central Bavaria Teléfono 3419841 Fax 3368592 E-mail: tmcarlos@etb.net.co		IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17,117,818 TP 17,402
4. INVENTOR(ES) (72)	Nombres: 1- Heather Anne Harris 2.- Damlén P. Quinn 3.- Regina H. Kurrasch Dirección 1.- 210 Pine Drive, Phoenixville, Pennsylvania 19460, US. 2.- 400 Maplewood Avenue, Wayne, Pennsylvania 19087, US 3.- 3000 Valley Forge Circle, #753, King of Prussia, Pennsylvania 19406, US. Nacionalidad o Domicilio CIUDADANOS DE EE.UU.		
5. PCT (86) Solicitud internacional No <u>PCT/US2004/016030</u> Fecha <u>20 de mayo 2004</u> Publicación internacional No <u>WO 2004/103365 A1</u> Fecha <u>2 de diciembre 2004</u>			
6. Título (54) COMBINACIONES ANTIARTRITIS <i>Título (cual es la combinación?) ver folio 202</i>			
7. Clasificación Internacional (51)			
8. Prioridad Si ☒ No ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EE.UU	21 de mayo 2003	60/472.382
9. Comprobante de pago No. <u>05-88965</u> Fecha <u>NOV 18 DE 2005</u>			

10.

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros (FOTOCOPIA CARATULA DE LA PUBLICACION INTERNACIONAL)

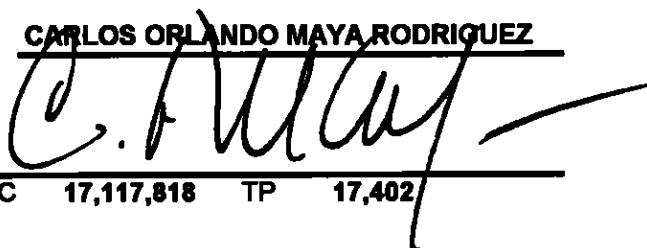
11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:


C.C 17,117,818 TP 17,402

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05117090 00000000 Folios: 69
Fecha (AND): 2005-11-18 12:07:28
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,965
FECHA : NOVIEMBRE 18 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45328623	18/11/2005	452,860.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(21) N° de solicitud				(51) Int Cl	
22) Fecha de solicitud 18-11-2005				(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad SI	(31) No. Prioridad 60/472.382	32) Fecha 21/05/2003	(33) País E.U	(72) Inventor(es) 1.- Heather Anne Harris 2.- Damien P. Quinn 3.- Regina H. Kurrasch	
				(74) Apoderado CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha 02/12/2004	
Fecha de presentación de la solicitud Fecha 20/05/2004				N° publicación WO 2004/103365 A1	
No de solicitud PCT/US2004/016030					
(54) Título: COMBINACIONES ANTIARTRITIS					

Reivindicación(es)

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 ERβ 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

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
2 December 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/103365 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/4184,
A1A55, A61P 19/02(21) International Application Number:
PCT/US2004/016010

(22) International Filing Date: 20 May 2004 (20.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60472382 21 May 2003 (21.05.2003) US(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]: Five Girdle Farms, Madison, NJ 07910 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventor/Applicants (for US only): HARRIS, Heather,
Anne [US/US], 210 Pine Drive, Phoenixville, PA 19360
(US); QUINN, Damien, P. [US/US], 400 Maplewood Av-
enue, Wayne, PA 19087 (US); KURRASCH, Regina, H.
[US/US], 3000 Valley Forge Circle, 4753, King of Prussia,
PA 19406 (US).(74) Agent: STRATHER, Michael, P.; Owen O'Connor, PGO
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, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SJ, 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, LI, 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 a letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/103365 A1

(54) Title: ANTI-ARTHRITIC COMBINATIONS

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

14172
61

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by JUDITH A JOHNSTON
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp JUDITH A JOHNSTON, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

at Harrisburg, Pennsylvania

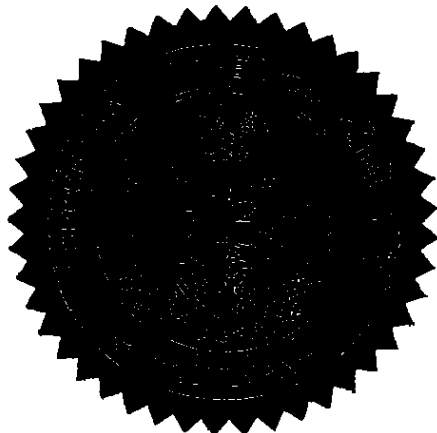
6. The 1st day of March, 2005

7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania

8. No : 200506728

9. Seal/Stamp

10. Signature



Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés

CECBA - LEY 404 GCBR
LEGALIZACION
050316091498
\$28.00
11-28-16
16/03/2005



DANIEL GOYTIA - PATENTS & TRADEMARKS

Power of Attorney

The undersigned (1)
WYETH

Residing at (2)

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, US

hereby grants to DANIEL GOYTIA

residing in Buenos Aires, Argentina

full and ample power of attorney to represent him (it) and to apply to the proper national authorities, either administrative or judiciary for

Patents, Trademarks, Models, Designs and their Renewals

and to carry out all the necessary steps to protect our rights, to which effect they are empowered to take all necessary steps before the said national authorities, either administrative and/or judicial, for the aforementioned purposes, including to file petitions, arguments oppositions, protests, appeals and claims, to waive, settle and compromise, to accept assignments and transfers, to apply for certified copy; to receive documents and other valuable things, to prove workings; to collect monies, to sign public and private instruments and deeds; to either waive or not at their discretion the right of resorting to court proceedings; to do all and whatever shall be necessary before any national judicial and/or administrative authorities to protect the constituent's interests, either as plaintiff or defendant, with power to substitute this instrument and to revoke such substitution. It being understood that the above powers enumerated in this mandate are merely exemplifying and not limitative of other powers and therefore the attorneys-in-fact are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by Law or emerging from it or which, may be a consequence of the objects of this mandate and whether this be under legislation at present in force or legislation which may be promulgated in the future

Dated (3)

Day 16 Of February 2005

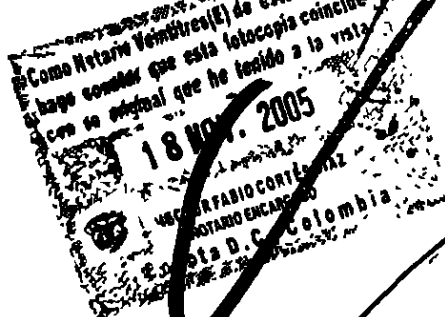
Wyeth

(4)

William T. King, Assistant Secretary

(1) Applicant's name - (2) Applicant's address - (3) Date - (4) Applicant's Signature

This document is effective as of January 26, 2004



ALEJANDRO M LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Poder

El abajo firmante (1)
WYETH

Domiciliado en (2)

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, EEUU

por el presente otorga a DANIEL GOYTIA

domiciliado en Buenos Aires, Argentina

poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de

Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus renovaciones

y realizar todos los tramites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los tramites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir, aceptar cesiones y transferencias, solicitar testimonios, recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones, cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras publicas, para renunciar o no a las gestiones judiciales, y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitution. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue.

(3) Fecha de el
de

de 20

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Hoy 15 de Febrero de 2005
 compareció William T. King quien conozco, quien luego de
 prestar juramento debidamente, declaró y dijo que él es Secretario
Adjunto de Wyeth
 la compañía nombrada en el documento
 que antecede, una corporación organizada conforme a las leyes
 del Estado de Delaware, USA
 domiciliada en la ciudad de Madison
 Estado de Nueva Jersey, EUS
 Legalmente constituida para un período de duración que aún no
 ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha
 compañía para conferir este poder y que personalmente ha
 firmado y estampado el sello de la compañía al pie de dicho poder
 en nombre y representación de la compañía mencionada
 El suscrito Notario ha visto los estatutos de incorporación
 firmados en Nueva York
 Estado de Nueva York
 Con fecha 4 de Feb, 1926 certifica que de conformidad con la
 legislación de dicho Estado la anterior declaración jurada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
 ciertos o verdaderos de lo cual da fe como asimismo de que el
 compareciente firmó este instrumento en su presencia

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

A los 20 días del mes de Febrero
 compareció
 personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes
 citado,
 a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
 persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede,
 declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y
 propósitos que en él se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

A los 20 días del mes de Febrero
 compareció
 personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes
 citado,
 a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
 persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede,
 declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y
 propósitos que en él se expresan

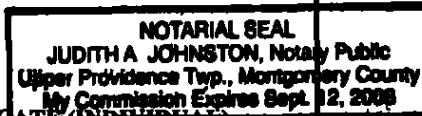
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 15th day of February 2005
 personally came William T. King
 known to me, who being by me duly sworn did depose and say
 that he is the Assistant Secretary
 of Wyeth
 the Company herein named, a Corporation
 organized under the laws of the State of Delaware, USA,
 domiciled in the City of Madison,
 State of New Jersey,
United States of America
 and legally constituted for a period of tenure not yet expired,
 furthermore that the deponent is authorized by said Company to
 confer this Power of Attorney, and that he personally has signed
 and affixed the seal of the Corporation at the foot of such power
 of attorney in the name and on behalf of the Corporation
 mentioned
 The undersigned Notary Public has seen the Articles of
 Incorporation of said Corporation executed in New York,
 State of New York,
 on (date) February 4, 1926,
 And hereby certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgement is a sufficient proof that the facts
 therein contained are true, which he attests, as also that the
 appearer signed this instrument in his presence

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 20 day of February
 personally appeared before me, a Notary Public, in and
 for the above mentioned county
 to me known, and known to me to be the person(s) described
 herein, who executed the foregoing document, and duly
 acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses
 and purposes therein expressed

to me known, and known to me to be the person(s) described
 herein, who executed the foregoing document, and duly
 acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses
 and purposes therein expressed.



LEJANDRO M. LIPORACE
 Matrícula 3837
 ESCRIBANO PÚBLICO

Como Notario Veintidós(22) de este Circulo
 hago constar que esta fotocopia coincide
 con su original que he tenido a la vista.
 18 NOV. 2005
 HECTOR FABIO CORTÉS DÍAZ
 NOTARIO ENCARGADO
 Bogotá D.C., Colombia

TRADUCCIÓN.-----

[Página 1].-----

APOSTILLA.-----

(Convención de La Haya del 05 de octubre de 1961).-----

1. País: Estados Unidos de América.-----

2. El presente documento público ha sido firmado por **Judith A. Johnston**-----

3. en su carácter de NOTARIA PÚBLICA-----

4. lleva el sello / la estampilla de JUDITH A. JOHNSTON, NOTARIA PÚBLICA, CONDADO DE MONTGOMERY, COMUNIDAD DE ESTADOS DE PENNSYLVANIA [COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA]-----

ha sido CERTIFICADO-----

5. en Harrisburg, Pennsylvania--+-----

6. el primero de marzo de 2005-----

7. por Pedro A. Cortés, Secretario de la Comunidad de Estados de Pennsylvania-----

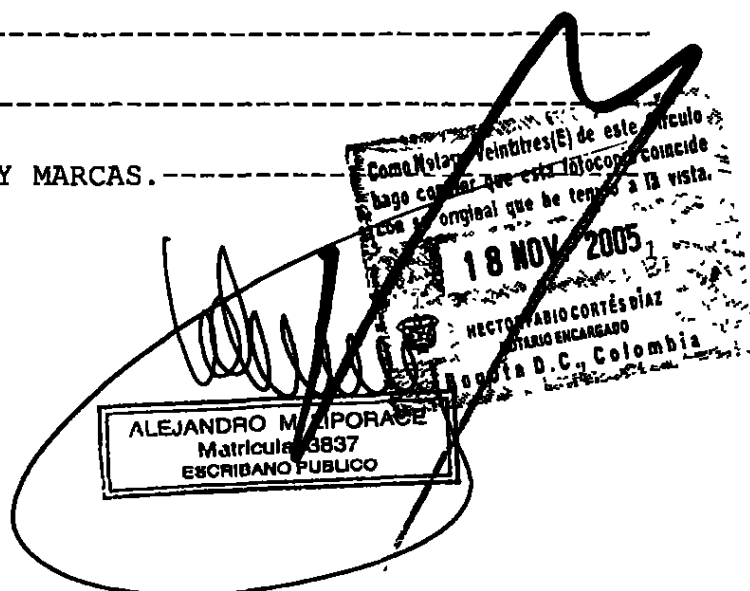
8. con el número 200506728.-----

9. Sello / estampilla: [Aparece una estampilla dorada que reza:] SECRETARIA DE LA COMUNIDAD DE ESTADOS DE PENNSYLVANIA.

10. Firma: [Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:] Pedro A. Cortés.-----

[Página 2].-----

DANIEL GOYTIA - PATENTES Y MARCAS.-----



[Aparece un Poder redactado en dos idiomas: inglés y español].-----

Fechado (3): el 15 de febrero de 2005.-----

Wyeth.-----

(4) [Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:]
William T. King, Secretario Asistente.-----

(1) Nombre del solicitante; (2) Domicilio del solicitante;
(3) Fecha; (4) Firma del solicitante.-----

***La vigencia del presente documento es retroactiva al 26 de
enero de 2004***.-----

[Página 3].-----

[Aparece una Certificación Notarial redactada en dos idiomas:
inglés y español].-----

[Al pie de la certificación notarial se lee:]-----

Notario Público [Aparece una firma ilegible y a su derecha un
sello que reza:] SELLO NOTARIAL - JUDITH A. JOHNSTON, Notaria
Pública - Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi
mandato concluye el 12 de septiembre de 2006.-----

[Aparece debajo un sello en relieve que reza:] JUDITH A.
JOHNSTON - NOTARIA PÚBLICA, COMUNIDAD DE ESTADOS DE
PENNSYLVANIA.-----

Es traducción fiel al idioma español de la parte pertinente
del documento original redactado en idioma inglés.

Notario Verificador(E) de este Circulo
Hago constar que esta copia coincide
con su original que se tenio a la vista.
18 NOV. 2005
DIRECTOR FABIO CORTÉS DÍAZ
NOTARIO ENCARGADO
Bogotá D.C., Colombia

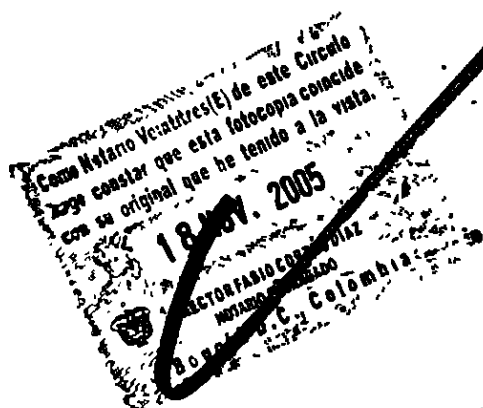
ALEJANDRO MALIPORACE
Matrícula 3837
ESCRIBANO PÚBLICO

adjunto a la presente, y al cual me remito en la Ciudad de
Buenos Aires, a los diez días del mes de marzo del año dos
mil cinco.-----

Silvia P. Blankenhorn

SILVIA P. BLANKENHORN

18 MAR 2005



ALEJANDRO M
Matrícula
ESCRIBANO

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUA-
CION NOTARIAL N° T-00352 28
BUENOS AIRES J 13 105

Como el/los Vendedor(es) de este Circulo
he constatado que esta fotocopia coincide
con su original que he tenido a la vista.
18 NOV. 2005
ACTOR PADRINO CORTESIAL
NOTARIO ENCARGADO
Bogotá, C. Colombia

ALEJANDRO M LIPORACE
Matrícula 3897
ESCRIBANO PUBLICO



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404



T 003582567

Buenos Aires, 11 de Marzo de 2005.-

En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

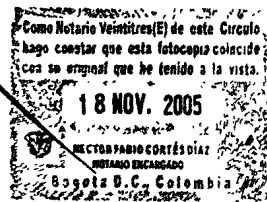
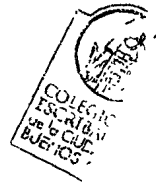
CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Sels.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe
El Autorizante deja constancia que el documento original cuyas fotocopias se
certifican se encuentra redactado en idioma extranjero con su correspondiente
traducción al español y consiste en un PODER.-

LIPORACE
3837
JBLICO

ALEJANDRO M. LIPORACE
Matrícula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Como Notario Verificador(E) de este Circulo
hago constar que esta fotocopia coincide
con su original que he tenido a la vista.
18 NOV. 2005
ALEXANDRO M. LIPORACE
ESCRIBANO PUBLICO
C.E. Colombia





DE
LOS
DAL
RES

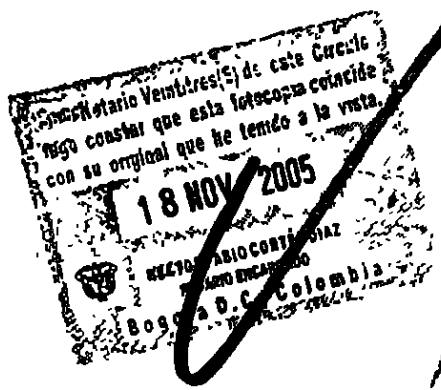
L 006417885

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 050316091498/G La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Miércoles 16 de Mayo de 2005



ESC ALBERTO IGNACIO PAZ
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



1

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por ALBERTO I. PAF

3. Quien actúa en calidad de CONSEJ

4. Lleva el sello/timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS

CMD - BS AS

5. En BUENOS AIRES 6. El día 17 MAR 2005

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

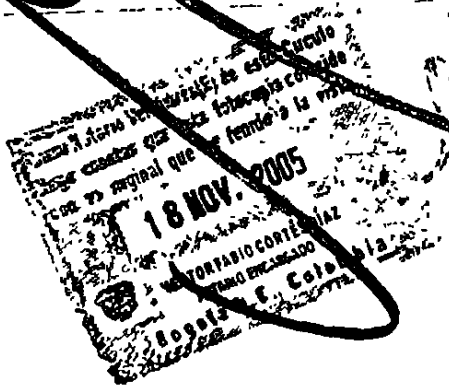
INTERNACIONAL Y CULTO

8. Bajo el Número: 52082

9. Sello / Timbre: 338

Dr. ROBERTO DANIEL PEREZ
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores
Comercio Internacional y Culto

10. Firma





N 004563812

FOLIO 281.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO CIENTO TREINTA

Y SIETE.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina,

a once de marzo de dos mil cinco, ante mi, Escribano Autorizante, COMPA-

RECE el Doctor Daniel GOYTIA, argentino, mayor de edad, casado, Libreta

de Enrolamiento número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N Alem

449, 3º piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona hábil y de mi

conocimiento, doy fe, así como que DICE. I.- Que por escritura del día de la

fecha pasada ante mi, al folio 276 del Protocolo de este mismo Registro, se

protocolizó un Poder otorgado por WYETH, con domicilio en Five Giralda

Farms, Madison, N.J. 07940-0874, EEUU, a su favor.- II.- Que viene por la

presente a SUSTITUIR el citado mandato, reservándose para si las faculta-

des, a favor de "CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS" y/o Carlos Orlando

Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Rosero y/o Carmen Graciela Flo-

rez y/o Clara Cortes Charry y/o Mayerling Rocio Castelblanco S., con

domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Manzana 02, Parque Cen-

tral Bavaria, Bogotá, COLOMBIA, para actuar en dicho país con las siguien-

tes facultades: poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades

nacionales que correspondan, sean estas administrativas y/o judiciales, la

obtención de "PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISEÑOS Y SUS RENO-

ACIONES", y realizar todos los trámites conducentes para proteger los de-

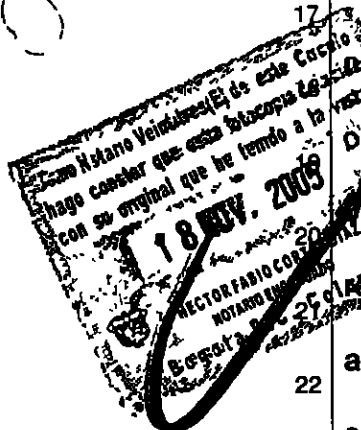
chos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas

autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites ne-

cesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposicio-

nes, protestas, apelaciones y demandas, desistir, arreglar y transigir; aceptar

cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros

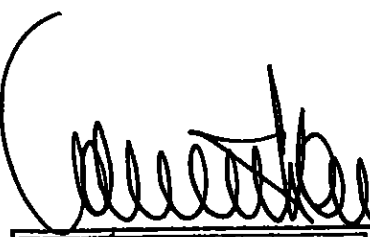




N 004563812

COLEGIO DE ESCRIBANOS
de la CIUDA
BUENOS A

valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir, firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue..."- LO TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado - LEIDA y ratificada, así lo expresé, otorgó, acepté y firmé, por ante mí, doy fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mí: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 281 del Protocolo del Registro 1331, a mi cargo. PARA LOS APODERADOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 004563812 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.


ALEJANDRO M LIPORACE
Matrícula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Como Notario Vencido (E) de este Circulo
hago constar que esta copia coincide
con el original que he tenido a la vista.
18 NOV 2005
RECTOR PABLO CORTÉS DÍAZ
NOTARIO ENCARGADO
Bogotá D.C. Colombia

DE
OS
de
RES



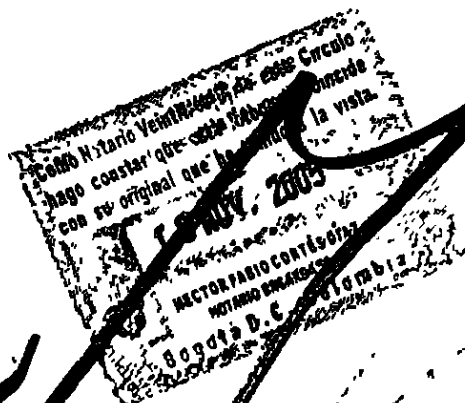
L 006417786

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 050316091497/C La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Miércoles 16 de Marzo de 2005



ESC ALBERTO IGNACIO PAZ
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por ROBERTO I. PABLO

3. Quien actúa en calidad de CONSEJER

4. Lleva el sello/timbre de GOBIERNO DE BUENOS AIRES

COA. B.S. AS.

5. En BUENOS AIRES 6. El día 17 MAR 2005

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

INTERNACIONAL Y CULTO

8. Bajo el Número: 5207P

9. Sello / Timbre: \$ 33

Dn. ROBERTO DANIEL PEREZ
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores
Comercio Internacional y Culto

10. Firma: _____

Como Mero Ventres(E) en este Circulo
hago constar que esta fotocopia coincide
con su original que he tenido a la vista.

18 NOV. 2005

HECTOR FABIO CORTES DIAZ
NOTARIO PUBLICO
Bogotá D.C., Colombia

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

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 Esteroides 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

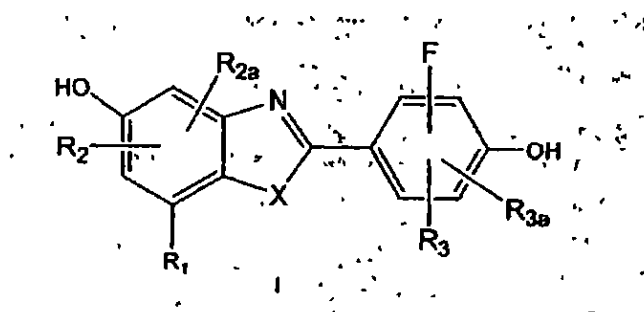
afinidad de la unión a ER α . En algunas realizaciones, el ligando selectivo de ER β produce un aumento en el peso húmedo uterino que es inferior al 10% de aquel observado para una dosis máximamente eficaz de 17 β -estradiol en un procedimiento de ensayo farmacológico común que mide la actividad uterotrófica, 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

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

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, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

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

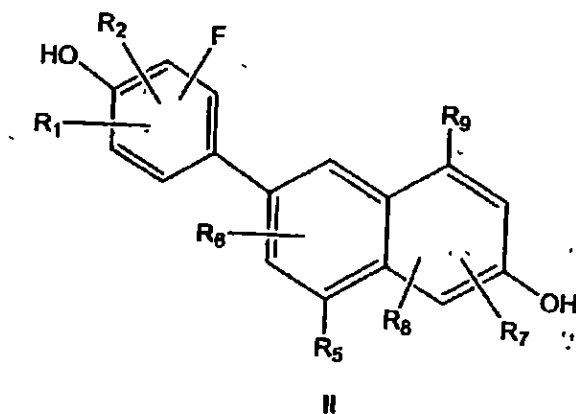
X es O, S o NR₇;

R_1 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, 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:



en donde

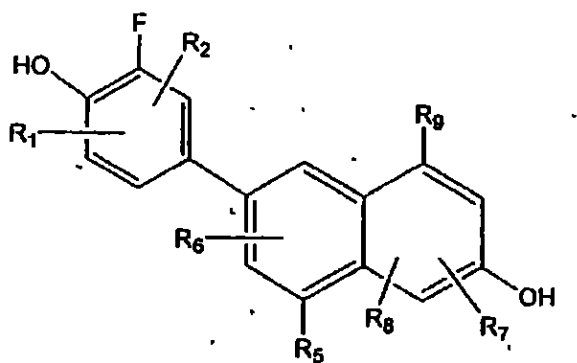
R_1 y R_2 cada uno, independientemente, se seleccionan de hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, y alquinilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono o halógeno;

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

24
20

de R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 o R_{10} pueden ser optativamente mono, di, o trisustituídos 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, alcóxicarbonilo 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

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

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) hidroxiclolorquina, 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

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 uterotrónica (por ejemplo, vehículo). En el contexto de la presente invención, se considera que el ligando selectivo de ER β no uterotrónico no aumenta significativamente el peso húmedo uterino comparado con ese control de la actividad uterotrónica 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 mamotrónico" 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;

- 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.

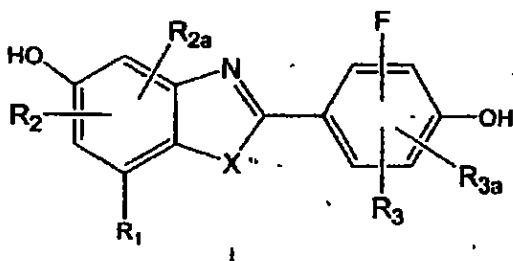
Como se usa aquí, el término "antagonistas de VLA4" significa agentes que bloquean la señalización de células mediada por el antígeno 4 muy tardío (también denominado α 4 β 1 integrina o CD49D/CD29). El efecto antiinflamatorio de bloquear esta proteína se ha descrito [Lin y Castro, Opinión Actual en

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

R_1 es alqueno de 2-7 átomos de carbono; en donde el grupo alqueno optativamente se sustituye con hidroxilo, $-\text{CN}$, 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_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, $-\text{CN}$, 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, 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, $-\text{CN}$, 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, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono o arilo de 6-10 átomos de carbono;

X es O, S o NR_7 ;

R_7 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono, $-COR_5$, $-CO_2R_5$ o $-SO_2R_5$;

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.

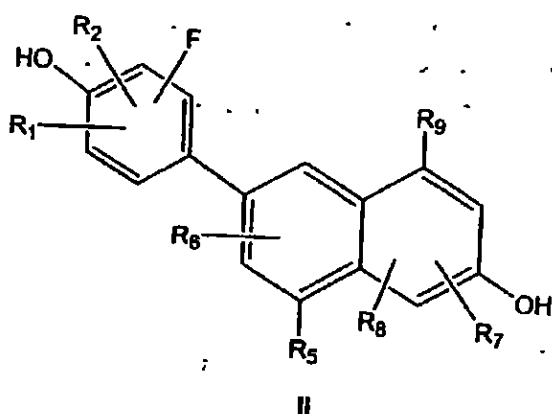
Las sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, 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

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, oxatriazol, tetrazol, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, oxazina, oxatriazina, u oxadiazina. Se prefiere más que el anillo heterocíclico sea furano, tiofeno o tiazol.

De los compuestos de la fórmula I, se prefiere que X sea O; y que X sea O y R₁ 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, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆. 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 β preferidos son aquellos de la fórmula II, que tienen 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 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.

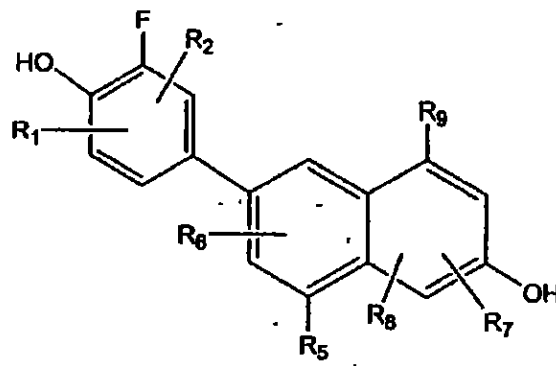
Los términos alquilo y alquenoilo incluyen grupos de cadena ramificada y recta. Ejemplos incluyen metilo, etilo, butilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, vinilo, alilo, 1-metil vinilo y similares. Cuando los grupos alquilo o alquenoilo son sustituidos, pueden ser generalmente mono, di, tri o persustituidos.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

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, oxatíol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazolem oxadiazol, furazano, oxatriazol, dioxazol, oxatiazol, tetrazol, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, oxazina, oxatriazina 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:



IIa.

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

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

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

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

cremas o ungentos, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungentos 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 semipermeable 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.

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

64
53

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;
- 1) un inhibidor de P38 MAP cinasa;

- j) un inhibidores de $\text{TNF}\alpha$;
- k) un inhibidor de la enzima de conversión de $\text{IL1}\beta$;
- l) un antagonista de VLA4 ;
- m) un inhibidor de NFKB ;
- n) un inmunomodulador;
- o) un antagonista de receptor de IL1 ;
- p) un antibiótico;
- q) una estatina;
- r) ciclofosfamida;
- s) hidroxiclороquina; 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 $\text{ER}\beta$ no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de $\text{ER-}\beta$ a $\text{ER-}\beta$ es al menos 10 veces mayor que su afinidad de la unión a $\text{ER-}\alpha$ 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 β a ER β es al menos 50 veces mayor que su afinidad de la unión a ER α .

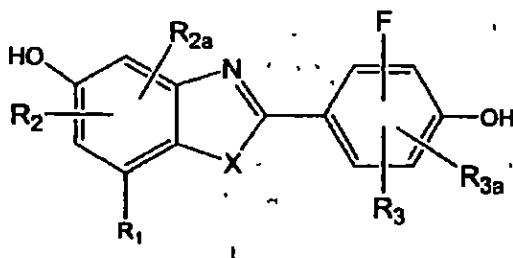
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el agente anti-artritis es útil en el tratamiento de los signos y los síntomas de la artritis o es una droga antirreumática que modifica la enfermedad.

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 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.

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 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 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, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo 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, alquenilo o alquinilo 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.

SA
50

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, trifluoroalcoxil 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.

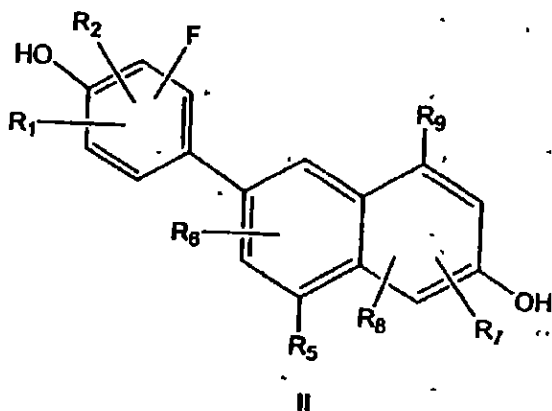
18. Un método de tratar o inhibir la hinchazón o la erosión de las articulaciones; o tratar o inhibir la lesión de las articulaciones secundaria a procedimientos artroscópicos o quirúrgicos en un mamífero que lo necesita, que comprende proporcionar al mamífero una cantidad eficaz de una combinación de 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 $TNF\alpha$;
- 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;

- o) un antagonista de receptor de IL1;
- p) un antibiótico;
- q) una estatina;
- r) ciclofosfamida;
- s) hidroxicloroquina; 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:

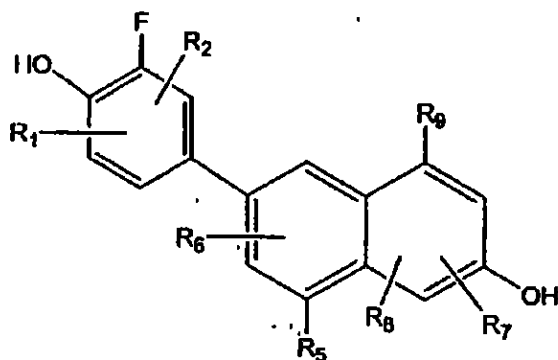


en donde

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, alcoxil 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, alcóxycarbonilo 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



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 alquilino 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.

Foto 64
hoja en blanco

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:

- 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

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

31. El uso de un ligando selectivo de $ER\beta$ no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de $ER\beta$ a $ER\beta$ es al menos 10 veces mayor que la afinidad de la unión a $ER\alpha$, 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 $ER\beta$ no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de $ER\beta$ a $ER\beta$ es al menos 10 veces mayor que su afinidad de la unión a $ER\alpha$.

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 $ER\beta$ no uterotrófico, no mamotrófico, en donde la afinidad de la unión del ligando selectivo de $ER\beta$ a $ER\beta$ es al menos 10

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.

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.

7068

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION PCT MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	(X)
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
Descripcion de la invencion	()	(X)
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA (X) INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseno Industrial	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
Representacion grafica o fotografica del Diseno Industrial o muestra del Material que incorpora el diseno	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable

Fecha

