



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 049**

51 Int. Cl.:

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/618 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07788436 .9**

96 Fecha de presentación : **15.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2056805**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.05.2009**

54 Título: **Uso de derivados de 2,5-dihidroxibenceno para el tratamiento de enfermedades de tejido reactivo.**

30 Prioridad: **16.08.2006 ES 200602217**
02.07.2007 ES 200701855

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2011

73 Titular/es: **ACTION MEDICINES, S.L.**
Costa Brava, 14 B - 7ªA Portal 2
28034 Madrid, ES

72 Inventor/es: **Cuevas Sánchez, Pedro;**
Sáenz de Tejada Gorman, Íñigo;
Giménez Gallego, Guillermo;
Angulo Frutos, Javier;
Rivas López, Luis Ignacio;
Moreno Nuncio, Francisco Javier;
Fernández Jaén, Tomás Fernando;
Lozano Puerto, Rosa María;
Romero Garrido, Antonio y
Valverde López, Serafín

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 367 049 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de 2,5-dihidroxibenceno para el tratamiento de enfermedades de tejido reactivo

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud ES nº P200602217, presentada el 16 de agosto de 2006 y de la solicitud ES nº P200701855, presentada el 2 de julio de 2007.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La invención se refiere al uso de derivados de 2,5-dihidroxibenceno, a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, así como a los isómeros de los mismos para el tratamiento de ciertas enfermedades, específicamente, para el tratamiento de hiperplasia prostática benigna, enfermedad de Barrett, asma, reparación de músculo esquelético y tendón, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (proctitis, proctosigmoiditis, pancolitis) y leishmaniasis; mediante la administración de un compuesto que incluye al menos un compuesto de 2,5-dihidroxibenceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, al menos un agente terapéutico adicional.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 La enfermedad de Barrett está originada por el reflujo gastroesofágico que transforma el epitelio escamoso normal del esófago en un epitelio columnar. Este proceso puede producir adenocarcinomas.

La colitis ulcerosa (proctitis, proctosigmoiditis, pancolitis) es una enfermedad que causa úlceras en el recto y colon, produciendo hemorragia y diarrea.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica autoinmune que produce inflamación intestinal. Aunque puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, lo más frecuentemente afecta al íleon.

20 El asma es una enfermedad crónica que afecta a las vías respiratorias estrechándolas. Las terapias actuales para el asma son parcialmente eficaces, y sigue siendo una de las causas principales de mortalidad infantil.

25 La hiperplasia prostática benigna es una enfermedad en la que la glándula prostática está considerablemente agrandada y puede causar afecciones relacionadas con la micción. Aunque hay tratamientos farmacológicos para la hiperplasia prostática benigna, su eficacia es limitada y, al final, muchos pacientes requieren cirugía con al menos una resección parcial de la glándula.

Cada año en los Estados Unidos 6 millones de personas sufren enfermedades musculoesqueléticas, principalmente desgarro de fibras (McClatchey K.D. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2004). La regeneración del músculo dañado implica un proceso que causa frecuentemente alteraciones en la función muscular. Actualmente no hay terapias eficaces para tratar lesiones musculares.

30 La leishmaniasis, producida por la parasitación de especies del género *Leishmania*, es la tercera enfermedad más importante entre las enfermedades transmitidas por vector. Se transmite a mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la picadura de mosquitos del género *Phlebotomus*. Se estima que cada año hay 1,5 – 2 millones de casos de leishmaniasis en todo el mundo, y que 350 millones de personas tienen riesgo de sufrir la enfermedad. La leishmaniasis está asociada a una amplia variedad de síntomas clínicos que incluyen lesiones ulcerosas cutáneas en la zona de la picadura (leishmaniasis cutánea localizada), nódulos no ulcerosos múltiples (leishmaniasis cutánea difusa), inflamación y destrucción de la mucosa (leishmaniasis mucosa) e infección visceral diseminada, potencialmente letal (leishmaniasis visceral) (Murray y col., *Lancet*, 2005). El tratamiento actual para la leishmaniasis comprende sales de antimonio pentavalente, principalmente Pentosam (estibogluconato de sodio) y Glucantime (antimoniato de N-metilglucamina). Estos tratamientos están asociados con importantes efectos secundarios que afectan al riñón, al hígado y al corazón (Ouellete M.J. y col., *Drug Resist Updates*, 2004). Por lo tanto, hay un considerable interés clínico en encontrar nuevos tratamientos seguros y eficaces para la leishmaniasis.

35 La solicitud internacional WO2005/023305 describe el uso de un derivado del ácido bencenosulfónico, en particular, ácido sultosilico, así como de algunas estatinas para el tratamiento del asma, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y leishmaniasis.

45 EP1676573 describe una composición farmacéutica que comprende, además de otros componentes, una sal del ácido 2,5-dihidroxibenceno sulfónico para el tratamiento del asma.

Los documentos WO2006/066894, WO03/024452, US 5,374,772, WO00/38653 y WO97/25321 también describen el uso de algunos derivados de dihidroxibenceno para el tratamiento de asma y también WO2005/056544 describe su utilidad para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

50 También se han publicado en los documentos WO2004/013108, WO02/068397, EP1452521 y WO00/76556 otros derivados de dihidroxibenceno por su utilidad en el tratamiento de colitis ulcerosa, reparación de tejido y enfermedad de Crohn.

Por lo tanto, y a pesar de los recientes avances científicos y de conocimiento sobre la etiología de muchas enfermedades descritas en esta invención, no hay tratamientos realmente eficaces para esas enfermedades.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 Los inventores han encontrado sorprendentemente que los derivados de 2,5-dihidroxibenceno, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptados, así como isómeros de los mismos, son útiles para fabricar medicamentos para tratar hiperplasia prostática benigna, enfermedad de Barrett, asma, reparación de músculo esquelético y tendón, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (proctitis, proctosigmoiditis, pancolitis) y leishmaniasis.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;
 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;
 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;
 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;
 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;
 15 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo constituido por hiperplasia prostática benigna, enfermedad de Barrett, asma, reparación de músculo esquelético y tendón, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y leishmaniasis.

20 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Enfermedad inflamatoria intestinal

Efecto del 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio sobre la pérdida de peso corporal en ratones con enfermedad inflamatoria intestinal inducida experimentalmente en un modelo aplicable a la evaluación de tratamientos para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se sometieron los ratones a dos ciclos de 7 días de exposición a dextrano sulfato de sodio (DSS) (del día 1 al 7 y del día 14 al 21) y en el agua de bebida separados por 7 días en los que se proporcionó agua normal (del 7 al 14). Se trató un grupo con vehículo (NaCl al 0,9%), otro con Solu-Medrol (10 mg/kg/día i.m.), y los otros dos grupos con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS), uno de ellos con 100 mg/kg/día i.p. y el otro con 125 mg/kg/día por vía oral (p.o.). Se normalizó el peso corporal al día 0. Los datos se expresan como media \pm DT del porcentaje del peso basal (día 0) de 10 ratones por grupo. Todos los tratamientos tuvieron un efecto significativo sobre el peso corporal comparados con el grupo tratado con vehículo.

Figura 2. Enfermedad inflamatoria intestinal

Efecto del 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio sobre la puntuación clínica de la enfermedad en ratones con enfermedad inflamatoria intestinal inducida experimentalmente en un modelo aplicable para la evaluación de tratamientos para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se sometieron los ratones a dos ciclos de 7 días de exposición a dextrano sulfato de sodio (DSS) (del día 1 al 7 y del día 14 al 21) y en el agua de bebida separados por 7 días en los que se proporcionó agua normal (del 7 al 14). Se trató un grupo con vehículo (NaCl al 0,9%), otro con Solu-Medrol (10 mg/kg/día i.m.), y los otros dos grupos con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS), uno de ellos con 100 mg/kg/día i.p. y el otro con 125 mg/kg/día por vía oral (p.o.). Los datos se expresan como media \pm DT de la puntuación clínica de la enfermedad obtenida continuamente de 10 ratones por cada grupo.

Figura 3. Asma

Efecto del 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS) sobre la broncoconstricción en ratones asmáticos tratados con metacolina. Se expusieron todos los ratones a metacolina nebulizada (MC; 5 y 20 mg/ml). Se determinó la broncoconstricción como la pausa aumentada (P_{aum}), calculada como se describe en el correspondiente ejemplo (ejemplo 13). Como control, se muestran el fondo y la exposición a disolución salina nebulizada (NaCl al 0,9%). * $p < 0,05$ frente a disolución salina. Los grupos de ratones tratados con Combivent o DABS no muestran un aumento significativo de la P_{aum} después de exposición a MC.

Figura 4. Asma

Efecto del 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS) sobre el recuento de células inflamatorias en el lavado broncoalveolar (LBA) en ratones asmáticos. Los datos se expresan como media \pm DT del número total de células detectadas en el LBA del pulmón derecho de cada animal. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ frente al grupo tratado con

vehículo.

Figura 5. Leishmaniasis.

5 Reducción del tamaño de la lesión causada por la inoculación masiva de promastigotos de *Leishmania major* en la almohadilla plantar de la pata trasera de ratones BALB/c hembra después de tratamiento intraperitoneal diario con 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS, 200 mg/kg) durante 14 días desde la tercera semana después de la infección. El grupo de vehículo consistía en animales infectados que recibieron inyecciones diarias de suero salino (NaCl al 0,9%) durante el mismo periodo que DHBS. Los resultados se expresan como la media \pm desviación típica de los aumentos de tamaño de la pata inoculada (derecha) comparada con la pata no inoculada (izquierda) en mm obtenidos con un calibre de Vernier cada semana de 0 a 10. ** indica $p < 0,01$ frente al grupo tratado con vehículo mediante un test t de Student. Se utilizaron 6 animales para cada grupo.

Figura 6. Leishmaniasis.

15 Reducción del tamaño de la lesión causada por la inoculación masiva de promastigotos de *Leishmania major* en la almohadilla plantar de la pata trasera de ratones BALB/c hembra después de tratamiento intraperitoneal diario con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS, 200 mg/kg) a partir del momento de la infección. El grupo de vehículo consistía en animales infectados que recibieron inyecciones diarias de suero salino (NaCl al 0,9%) a partir del momento de la infección, mientras que el grupo de control consistía en animales no infectados. Los resultados se expresan como media \pm desviación típica de los aumentos de tamaño de la pata inoculada (derecha) comparados con la pata no inoculada (izquierda) en mm obtenidos con un calibre Vernier cada semana de 0 a 9. * indica $p < 0,05$ frente al grupo tratado con vehículo por un test t de Student. Se utilizaron 7 animales para cada grupo.

Figura 7. Leishmaniasis.

20 Reducción del tamaño de la lesión causada por la inoculación masiva de promastigotos de *Leishmania major* en la almohadilla plantar de la pata trasera de ratones BALB/c hembra después de tratamiento intraperitoneal diario con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS, 200 mg/kg) a partir de la tercera semana después de la infección. El grupo de vehículo consistía en animales infectados que recibieron inyecciones diarias de suero salino (NaCl al 0,9%) a partir de la tercera semana después de la infección. Los resultados se expresan como la media \pm desviación típica de los aumentos de tamaño de la pata inoculada (derecha) comparados con la pata no inoculada (izquierda) en mm obtenidos con un calibre Vernier de 0 a 9. * indica $p < 0,05$ frente al grupo tratado con vehículo por un test t de Student. Se utilizaron 7 animales para cada grupo.

25 **Figura 8.** Inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 en cultivos quiescentes de fibroblastos de Balb/c 3T3 por 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato de calcio (2A-5HBS) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS).

30 **Figura 9.** Inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 en cultivos quiescentes de fibroblastos de Balb/c 3T3 por 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato de potasio (5A-2HBS) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS).

35 **Figura 10.** Inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 en cultivos quiescentes de fibroblastos de Balb/c 3T3 por 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS).

40 **Figura 11.** Muestra el efecto del tratamiento con 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato de potasio (5A-2HBS) y 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato de potasio (2A-5HBS) sobre la proliferación de células de glioma C6 de rata. Se administraron 5A-2HBS y 2A-5HBS o no (control) después de sembrar células C6 en placas de 24 pocillos (10^4 por pocillo) hasta que se fijaron 48 horas después. Los datos se expresan como media \pm EEM del porcentaje de absorbancia a 595 nm obtenido en cultivos de control, que es proporcional al número de células teñidas con violeta cristal. Los datos se obtuvieron a partir de 3 cultivos para cada tratamiento y 6 cultivos de control. La barra blanca representa el valor de las células de control, mientras que la barra negra muestra el valor en presencia de 5A-2HBS (500 μ M), y la barra rayada muestra el valor en presencia de 2A-5HBS (500 μ M). *** indica $p < 0,001$ con respecto al control por un análisis de varianza de un factor (ANOVA) seguido de un post-análisis Student-Newmann-Keuls.

45 **Figura 12.** Ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico cocrystalizado con factor de crecimiento de fibroblastos 1. La densidad electrónica del compuesto, con contornos a 1σ (panel C), permite la localización y determinación de la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como afirmar que el compuesto conserva el grupo acetoxilo en la posición 2 cuando se une a la proteína. El compuesto ocupa un lugar que está muy cercano al que se describe ocupado por ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- π con el grupo N^ϵ de la lisina 132, que está marcado en el panel A como referencia. El panel B muestra, en forma de una malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, superpuesto con su representación en forma de barras. En los paneles A y B, la superficie de la proteína está coloreada según su potencial electrostático (gris claro: carga negativa; gris oscuro: carga positiva; blanco: falta de carga).

55 **Figura 13.** Ácido 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfónico cocrystalizado con factor de crecimiento de fibroblastos 1. La

5 densidad electrónica del compuesto, con contornos a 1σ (panel C), permite la localización y determinación de la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como afirmar que el compuesto conserva el grupo acetoxilo en la posición 5 cuando se une a la proteína. El compuesto ocupa un lugar que está muy cercano al que se describe ocupado por ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace cation- π con el grupo N^o de la lisina 132, que está marcado en el panel A como referencia. El panel B muestra, en forma de una malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico superpuesto con su representación en forma de barras. En los paneles A y B, la superficie de la proteína está coloreada según su potencial electrostático (gris claro: carga negativa; gris oscuro: carga positiva; blanco: falta de carga).

10 **Figura 14.** Ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico cocristalizado con factor de crecimiento de fibroblastos 1. La densidad electrónica del compuesto, con contornos a 1σ (panel C), permite la localización y determinación de la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como afirmar que el compuesto conserva los grupos acetoxilo en las posiciones 2 y 5 cuando se une a la proteína. El compuesto ocupa un lugar que está muy cercano al que se describe ocupado por ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace cation- π con el grupo N^o de la lisina 132, que está marcado en el panel A como referencia. El panel B muestra, en forma de una malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico superpuesto con su representación en forma de barras. En los paneles A y B, la superficie de la proteína está coloreada según su potencial electrostático (gris claro: carga negativa; gris oscuro: carga positiva; blanco: falta de carga).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Como se utiliza en la memoria descriptiva, debe entenderse que, a menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tendrán los significados expuestos a continuación:

El término "paciente" se refiere a animales, preferiblemente mamíferos, y más preferiblemente seres humanos, e incluyen hombres y mujeres, niños y adultos.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto y/o composición eficaz para conseguir el fin deseado.

25 Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al uso de los compuestos o composiciones de la presente invención, profilácticamente para evitar los síntomas de enfermedad o trastorno, o terapéuticamente para mejorar un estado existente.

30 El término "agente terapéutico" incluye cualquier agente activo que pueda utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad descrita en la presente memoria. "Agentes terapéuticos" incluye, pero sin limitación, corticosteroides, antibióticos, analgésicos, bloqueantes alfa-adrenérgicos, agonistas beta-adrenérgicos, anticolinérgicos, inhibidores de 5-alfa-reductasa, antiandrógenos, anticonceptivos orales, inmunomoduladores, inmunodepresores, antiangiogénicos, broncodilatadores, modificadores de leucotrieno, aminosalicilatos, anestésicos, antiinflamatorios no esteroideos, antiparasitarios, antioxidantes, inhibidores de bomba de protones, antagonistas del receptor H2, terapia de receptor de interleucina solubilizado, oro intramuscular, citotóxicos, agentes quimioterapéuticos y combinaciones de dos o más de los mismos.

Un agente terapéutico incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo, profármacos y derivados farmacéuticos del mismo.

El término "hiperplasia prostática benigna" se refiere a una enfermedad en la que la glándula prostática aumenta considerablemente y puede causar afecciones relacionadas con la micción.

40 El término "enfermedad de Barrett" se refiere a un proceso de metaplasia/displasia del epitelio esofágico.

El término "colitis ulcerosa (proctitis, proctosigmoiditis, pancolitis)" se refiere a una enfermedad que causa úlceras en el recto y colon produciendo hemorragia y diarrea.

El término "enfermedad de Crohn" se refiere a una enfermedad crónica autoinmune que produce inflamación intestinal. Aunque puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, lo más frecuentemente afecta al íleon.

45 El término "asma" se refiere a una enfermedad crónica que afecta a las vías respiratorias estrechándolas.

El término "enfermedades del músculo esquelético" se refiere a lesiones del mismo, como roturas y traumatismos.

El término "leishmaniasis" se refiere a la parasitación por especies del género *Leishmania* en seres humanos y mascotas que causa una enfermedad que afecta a la piel, mucosa o vísceras.

50 El término "tópico" se refiere a la administración de un compuesto administrándolo sobre la superficie del cuerpo e incluye, pero sin limitación, la administración transdérmica y la administración a través de la mucosa.

El término "transdérmico" se refiere a la administración de un compuesto que entra en la corriente sanguínea a través de la piel.

La expresión “a través de la mucosa” se refiere a la administración de un compuesto que entra en la corriente sanguínea a través del tejido de mucosa.

5 El término “parenteral” se refiere a la administración de un compuesto mediante una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, intratecal o intrasternal; e incluye también técnicas de infusión local o sistémica.

Las expresiones “potenciación de la penetración” o “potenciación de la permeación” se refieren a un aumento de la permeabilidad de la piel o tejido de mucosa para un compuesto farmacológicamente activo de tal modo que se aumente la velocidad y/o cantidad de dicho compuesto que penetra en, o a través de, la piel o tejido de mucosa.

10 “Excipientes” o “vehículos” se refiere a los materiales de vehículo adecuados para administración de compuesto, e incluye cualquier material conocido en la técnica tal como, por ejemplo, cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante o similar que sea no tóxico y que no interaccione perjudicialmente con cualquier componente de la composición.

15 La expresión “liberación sostenida” se refiere a la liberación de un compuesto activo y/o composición de tal modo que los niveles en sangre del compuesto activo se mantengan dentro de un intervalo terapéutico deseable durante un periodo de tiempo. La formulación de liberación sostenida puede prepararse utilizando cualquier procedimiento convencional conocido por un experto en la materia para obtener las características de liberación deseadas.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

20 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

25 o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo constituido por hiperplasia prostática benigna, enfermedad de Barrett, asma, reparación de músculo esquelético y tendón, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y leishmaniasis.

Los compuestos preferidos son aquellos seleccionados de ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.

30 La invención proporciona composiciones que comprenden al menos un compuesto como se define más arriba y al menos un agente terapéutico adicional incluyendo, pero sin limitación, un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un antiandrógeno, un inmunomodulador, un antiangiogénico incluyendo anti-VEGF, anti-FGF, anti-EGF y anti-HGF; inhibidores de receptores de tirosina-cinasa, inhibidores de proteína cinasa C, un antiinflamatorio no esteroideo, una terapia de receptor de interleucina solubilizado, un citotóxico, un antioxidante y combinaciones de dos o más de los mismos.

35 Los compuestos empleados en la invención pueden utilizarse opcionalmente junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un antiandrógeno, un inmunomodulador, un antiangiogénico incluyendo anti-VEGF, anti-FGF, anti-EGF y anti-HGF; inhibidores de receptores de tirosina-cinasa, inhibidores de proteína cinasa C, un antiinflamatorio no esteroideo, una terapia de receptor de interleucina solubilizado, un citotóxico, un antioxidante y combinaciones de dos o más de los mismos.

40 Los compuestos empleados en la invención pueden sintetizarse por un experto en la materia utilizando procedimientos convencionales o comercialmente disponibles. La síntesis de los compuestos se da a conocer, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.082.941; y en “The Merck Index” 13ª edición, Merck & Co., R. Railway, NJ., EE.UU., 2001; las patentes de EE.UU. nº 5.082.841, 4.814.110, 4.613.332 y 4.115.648.

45 Los compuestos empleados en la invención pueden estar también en forma de solvatos, particularmente en forma de hidratos. La preparación de los compuestos empleados en la invención, así como de los solvatos de los mismos, puede llevarse a cabo por un experto en la materia utilizando procedimientos convencionales y reactivos comercialmente disponibles.

50 El alcance de la presente invención comprende cualquier sal del mismo, especialmente cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La frase “sales farmacéuticamente aceptables” incluye sales metálicas

o las sales de adición que pueden utilizarse en formas farmacéuticas. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales metálicas, y pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un residuo básico o ácido utilizando procesos químicos convencionales. Generalmente, esas sales se preparan, por ejemplo, mediante la reacción de formas de bases o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquiletanolamina, trietanolamina, glutamina y sales de aminoácidos básicos. Los ejemplos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones fisiológicamente tolerables que no producen típicamente una reacción adversa alérgica o similar, tal como malestar gástrico, vértigo y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, como se utiliza en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado por un agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerada en la Farmacopea de EE.UU., u otra farmacopea reconocida generalmente, como adecuado para uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

Resultará obvio para los expertos en la materia que el alcance de la presente invención comprende también sales que no son farmacéuticamente aceptables como posibles medios para obtener sales farmacéuticamente aceptables.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" se referirá a cualquier forma del compuesto activo según la invención que exhiba otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) unida a él a través de un enlace no covalente. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, preferiblemente alcoholatos C₁-C₆, por ejemplo, metanolato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos mediante procedimientos convencionales mediante la reacción de un ácido o base apropiado con el compuesto.

En una forma de realización particular de la invención, los derivados de 2,5-dihidroxibenceno de la invención pueden utilizarse opcionalmente en combinaciones entre sí. Dichas combinaciones pueden estar en la misma formulación o en formulaciones que se utilizarían secuencialmente.

Los compuestos empleados en la invención pueden estar también en forma de solvatos, particularmente en forma de hidratos. La preparación de los compuestos, así como sus solvatos, puede sintetizarse por un experto en la materia utilizando procedimientos convencionales y reactivos comercialmente disponibles.

Los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno empleados en la invención se formulan preferiblemente en forma de sales de potasio, calcio, magnesio y etilamina. El alcance de la presente invención comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales metálicas o las sales de adición que pueden utilizarse en formas farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos mediante procedimientos convencionales mediante la reacción del ácido o base apropiado con el compuesto.

En los procedimientos de la presente invención, pueden utilizarse los compuestos a un nivel de aproximadamente 1 mg/kg de peso a aproximadamente 200 mg/kg de peso sin evidenciar toxicidad.

Los corticosteroides incluyen, pero sin limitación, tanto corticoides tópicos (en cremas, ungüentos, pomadas o geles) como corticoides intraarticulares e inhalados sistémicos tópicos tales como acetato de triamcinolona y similares, corticoides sistémicos tales como, por ejemplo, prednisona y similares.

Los inmunodepresores y agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación, tópicos o sistémicos tales como ciclosporina, metotrexato, azatioprina, leflunomida y vincristina. Los inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, interferón alfa.

Los modificadores de leucotrieno incluyen, pero sin limitación, por ejemplo montelukast, zafirlukast, zileuton, cromolín, nedocromilo.

Los aminosalicilatos incluyen, pero sin limitación, sulfasalazina, sulfapiridina, olsalazina, mesalamina, balsalazida; antihistamínicos tales como difenhidramina, hidroxizina y similares.

Antiangiogénicos tales como bevacizumab.

Sales de bismuto.

Los inhibidores de bomba de protones incluyen, pero sin limitación, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol.

Los antagonistas de receptor H2 incluyen, pero sin limitación, cimetidina, ranitidina.

Antiparasitarios tales como hidrocloroquina.

Analgésicos tales como codeína, dihidrocodeína, morfina, oxidocona.

- 5 Los compuestos antimicrobianos incluyen, pero sin limitación, macrólidos tales como, por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, milbemicina, troleandomicina y similares; monobactamas tales como, por ejemplo, aztreonam y similares; tetraciclinas tales como, por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina y similares; aminoglicósidos tales como, por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, estreptomycin, tobramicina y similares; carbafemos tales como, por ejemplo, loracarbef y similares; carbapenemos tales como, por ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem y similares; penicilinas tales como, por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina y similares; polipéptidos tales como, por ejemplo, bacitracina, colistina, polimixina B y similares; inhibidores de beta-lactamasa; cefalosporinas tales como, por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, cefadroxilo, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefazolina, cefixima, cefalexina, cefepima y similares; quinolonas tales como, por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina y similares; estreptograminas; sulfonamidas tales como, por ejemplo, mefanida, prontosil, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol y similares; y medicamentos de combinación tales como, por ejemplo, sulfametoxazol y trimetoprima y similares. Los compuestos antimicrobianos adecuados de la invención se describen más completamente en la bibliografía, tal como en Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (9ª edición), McGraw-Hill, (1996); Merck Index en CD-ROM, 13ª edición; STN Express, fichero phar y fichero registry, cuyas descripciones se incorporan como referencia a la presente memoria en su totalidad.

- 25 Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos adecuados (AINE) incluyen, pero sin limitación, acetaminofeno, acemetacina, aceclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, bendazaco, benoxaprofeno, bromfenaco, ácido buclórico, butibufeno, carprofeno, cinmetacina, clopiraco, diclofenaco, etodolaco, felbinaco, ácido fenclórico, fenbufeno, fenoprofeno, fentiazaco, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, indoprofeno, ketoprofeno, lonazolaco, loxoprofeno, ácido metiazínico, mofezolaco, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirozolaco, piroprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, salicilamida, sulindaco, suprofen, suxibuzona, ácido tiaprofénico, tolmetina, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepiraco, aspirina, acemetacina, bumadizona, clidanaco, diflunisal, ácido enfenámico, fendosal, ácido flufenámico, flunixina, ácido gentísico, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, mesalamina, profármacos de los mismos y similares. Se describen AINE adecuados más completamente en la bibliografía tal como en Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (9ª edición), McGraw-Hill, 1995, páginas 617-657; the Merck Index en CD-ROM, (13ª edición); y en las patentes de EE.UU. nº 6.057.347 y 6.297.260 asignadas a NitroMed Inc., cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.

En algunas formas de realización, los AINE son acetaminofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno o aspirina.

Los anestésicos tópicos adecuados incluyen, pero sin limitación, lidocaína.

- 40 Cuando se administran separadamente, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse aproximadamente en el mismo momento como parte de un régimen de tratamiento completo, es decir, en forma de terapia de combinación. La expresión "aproximadamente en el mismo momento" incluye la administración del compuesto de 2,5-dihidroxibenceno simultánea, secuencialmente, en el mismo momento, en diferentes momentos durante el mismo día o en días diferentes, a condición de que se administre como parte de un régimen de tratamiento completo, es decir, una terapia de combinación o un cóctel terapéutico.

- 45 Cuando se administran solos, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptados y en las dosificaciones descritas en la presente memoria. Cuando los compuestos de la invención se administran en forma de una combinación de, al menos, un compuesto de 2,5-dihidroxibenceno y/o, al menos, un agente terapéutico adicional, puede utilizarse una combinación con uno o más compuestos adicionales conocidos por ser eficaces para la patología específica establecida como objetivo para el tratamiento. Pueden administrarse diferentes agentes terapéuticos y/o compuestos adicionales simultáneamente a, después o antes de administrar el compuesto de 2,5-dihidroxibenceno.

- 55 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden presentarse en cualquier forma de administración adecuada, por ejemplo, para administración sistémica, transdérmica, oral, bucal, parenteral, tópica, rectal, intravaginal o mediante inhalación; por lo tanto, incluirán los excipientes farmacéuticos aceptables necesarios para formular la forma de administración deseada.

Las composiciones comprenden una cantidad eficaz de compuestos de 2,5-dihidroxibenceno, de aproximadamente

0,001 a aproximadamente 30%. Además, la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. Generalmente, el vehículo es orgánico y puede contener los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno diluidos o dispersados. Lociones, cremas, disoluciones, geles y sólidos son las formas físicas habituales de la composición.

5 El sujeto tratado con el medicamento de la invención es un animal, preeriblemente un mamífero y más preferiblemente un ser humano. El objeto principal de la presente invención está dirigido al tratamiento o la prevención de las enfermedades descritas, principalmente en seres humanos. En segundo lugar, la presente invención puede utilizarse para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades en mascotas y animales de granja, sin limitación, bovinos, equinos y porcinos.

10 El medicamento de la presente invención puede administrarse mediante cualquiera de las vías utilizadas habitualmente para administrar medicamentos. Dichas vías incluyen, pero sin limitación, administración tópica, oral, bucal, transdérmica, parenteral o rectal para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que constituido por hiperplasia prostática benigna, enfermedad de Barrett, asma, reparación de músculo esquelético y tendón, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y leishmaniasis.

15 La vía parenteral de administración puede ser intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, perioral, subcutánea, intramuscular, etc.

20 Las composiciones pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas mediante la combinación de "portadores" estandarizados farmacológicamente. Estas combinaciones implican procedimientos tales como mezclado, granulación, compresión y disolución en ingredientes adecuados. La forma y naturaleza del portador farmacológicamente aceptable están relacionadas con el ingrediente activo con el que se mezclan y con la vía de administración.

El término "portador", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a los diluyentes y excipientes utilizados para preparar la composición farmacéutica. El término "farmacológicamente aceptable" se refiere a los requisitos descritos en la Farmacopea relacionados con la fabricación y uso de medicamentos en animales, y especialmente en seres humanos.

25 Los portadores farmacológicamente aceptables pueden ser líquidos o sólidos. Las composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral. Con este fin, la composición farmacéutica puede prepararse en forma líquida tal como disoluciones, jarabes o suspensiones, o puede formularse en forma de producto para reconstituir con agua u otros vehículos antes de la administración. Las formulaciones líquidas pueden prepararse utilizando medios convencionales con aditivos farmacológicamente aceptables tales como agentes de suspensión (sorbitol), vehículos no acuosos (aceite o éter), agentes emulsionantes (lecitina) y conservantes (ácido sórbico). La composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos, cápsulas o agregados preparados utilizando procedimientos convencionales con excipientes farmacológicamente aceptables tales como agentes aglutinantes (polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa), extensores (lactosa o celulosa microcristalina), lubricantes (estearato de magnesio o talco), disgregantes (almidón de patata) o agentes humectantes (laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse utilizando procedimientos farmacéuticamente aceptables.

35 Las composiciones para administración oral o bucal pueden formularse de tal modo que tengan una liberación controlada del compuesto activo. Dichas formulaciones pueden incluir uno o varios agentes de liberación continua tales como monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol y cera.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden administrarse también por vía tópica sobre la epidermis, a la cavidad oral, al ojo, al oído, a la cavidad nasal o a la mucosa uretral, vaginal o rectal. Las composiciones para uso en administración tópica incluyen preparaciones líquidas o en gel para administración sobre la piel tales como cremas, pomadas, linimentos o pastas y gotas adecuadas para suministro al ojo, oído o nariz. Según la invención, las cremas, gotas, linimentos, lociones, pomadas y pastas son composiciones líquidas o semisólidas para administración externa. Estas formulaciones pueden prepararse mezclando el principio activo en forma de polvo, solo o en disolución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso con una base grasa o no grasa. La base puede comprender carbohidratos complejos tales como glicerol, diversas formas de parafina, cera de abeja, un mucílago, un aceite mineral o comestible o ácidos grasos, o un macrogel. Las formulaciones pueden comprender adicionalmente agentes emulsionantes adecuados tales como tensioactivos, y agentes de suspensión tales como agar, gomas vegetales, derivados de celulosa y otros ingredientes tales como conservantes, antioxidantes, etc.

50 Las lociones y gotas incluyen aquellas adecuadas para administrar sobre la piel o suministrar al ojo. Las lociones y gotas oculares pueden formularse en disolución acuosa estéril; pueden prepararse disoluciones o suspensiones oleosas diluyendo el principio activo en una disolución acuosa adecuada. Dichas disoluciones pueden contener opcionalmente un bactericida, fungicida, conservante y tensioactivo adecuado. Las lociones y linimentos para administración sobre la piel pueden contener también agentes deshidratantes tales como alcohol y/o agentes humectantes tales como glicerol, un aceite o un ácido graso.

55 Las formulaciones pueden administrarse también por vía nasal o mediante inhalación. Para administración nasal o por inhalación, las formulaciones se suministran convenientemente en forma de un pulverizador en aerosol en envases a presión o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a

presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad específica. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador, proporcionando una válvula para liberar una cantidad específica. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador, que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

5 Los compuestos de la invención pueden formularse también para una liberación retardada. Dichas formulaciones de larga acción pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante una inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble.

10 La duración del tratamiento dependerá típicamente de la afección particular, su gravedad, el estado del paciente y similares, y se determinará fácilmente por un experto en la materia. Los tratamientos terapéuticos ilustrativos incluyen 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 3,5 meses, 4 meses, 4,5 meses, 5 meses, 6 meses, 9 meses, un año, o más según sea necesario.

15 Al tratar un sujeto que padece un trastorno descrito en la presente memoria, el tratamiento puede continuar hasta que se efectúa al menos un 10% de mejora de un síntoma asociado a la afección. En otras formas de realización, el tratamiento se continúa hasta que el sujeto necesitado de dicho tratamiento experimenta una mejora de al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 40%, preferiblemente al menos aproximadamente un 50%, preferiblemente al menos aproximadamente un 60%, más preferiblemente al menos aproximadamente un 70%, más preferiblemente al menos aproximadamente un 80%, aún más preferiblemente un 90% o más de un síntoma asociado a un trastorno descrito en la presente memoria.

20 En una forma de realización particular de la invención, se administra el compuesto empleado en la invención al menos una vez por semana. En otras formas de realización, se administra el compuesto al menos una vez al día. En aún otras formas de realización, se administra el compuesto dos veces al día. En otra forma de realización particular, se administra el compuesto durante un periodo de al menos aproximadamente una semana. En otras formas de realización, se administra el compuesto durante un periodo de al menos aproximadamente cuatro semanas.

25 Las cantidades terapéuticas pueden determinarse empíricamente y variarán con la afección que se esté tratando, el sujeto, los componentes de la formulación particular, la forma de dosificación y similares.

30 En una forma de realización particular, el compuesto empleado en la invención está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de al menos aproximadamente un 1% p/p. En otras formas de realización, el compuesto está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de al menos aproximadamente un 2,5% p/p, al menos aproximadamente un 5% p/p, al menos aproximadamente un 10% p/p, o al menos aproximadamente un 15% p/p.

35 En una forma de realización, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,05 g al día a aproximadamente 50 g al día. En formas de realización particulares, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,10 g al día a aproximadamente 25 g al día. En formas de realización más particulares, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,25 g al día a aproximadamente 10 g al día. En una forma de realización más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,5 g al día a aproximadamente 5 g al día. En una forma de realización aún más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,75 g al día a aproximadamente 2,5 g al día. En otra forma de realización particular, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 1 g al día a aproximadamente 1,5 g al día. Las cantidades particulares de compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse en forma de dosis única una vez al día, o en dosis múltiples varias veces al día, o en forma de una formulación de liberación sostenida. En una forma de realización de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno se administran en forma de aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g una vez al día (q.d). En otra forma de realización de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno se administran en forma de aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g dos veces al día (b.i.d.). En otra forma de realización de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno se administran en forma de aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g tres veces al día (t.i.d.). En otra forma de realización de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno se administran en forma de aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g cuatro veces al día.

55 En formas de realización particulares, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno. En una forma de realización más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno. En una forma de realización aún más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden administrarse por vía tópica en

una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno. En una forma de realización más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno pueden administrarse por vía t6pica en una formulaci6n que comprende una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno. En otra forma de realizaci6n particular, los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno pueden administrarse por vfa t6pica en una formulaci6n que comprende una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno. En una forma de realizaci6n a6n m6s particular, los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno pueden administrarse por vfa t6pica en una formulaci6n que comprende una cantidad de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 4% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno. La formulaci6n t6pica que comprende los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno puede administrarse en forma de una dosis 6nica una vez al dfa, o dosis m6ltiples varias veces a lo largo del dfa. En una forma de realizaci6n de la invenci6n, la formulaci6n t6pica que comprende aproximadamente 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,5%, 0,1% 6 0,001% del compuesto de 2,5-dihidroxicbenceno se administra cuatro veces al dfa. En otra forma de realizaci6n de la invenci6n, la formulaci6n t6pica que comprende aproximadamente 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,5%, 0,1% 6 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno se administra tres veces al dfa (t.i.d.). En a6n otra forma de realizaci6n de la invenci6n, la formulaci6n t6pica que comprende aproximadamente 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,5%, 0,1% 6 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno se administra dos veces al dfa (b.i.d). En a6n otra forma de realizaci6n de la invenci6n, la formulaci6n t6pica que comprende aproximadamente 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,5%, 0,1% 6 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxicbenceno se administra una vez al dfa (q.d.).

En a6n otras formas de realizaci6n, la invenci6n proporciona un kit o envase que comprende un compuesto como los empleados en la invenci6n en forma envasada, acompa6ado por instrucciones de uso. El compuesto puede envasarse de cualquiera manera adecuada para administraci6n, a condici6n de que el envase, cuando se considera junto con las instrucciones para administraci6n, indique la manera en la que el compuesto ha de administrarse.

Por ejemplo, un kit puede comprender el compuesto en forma de dosificaci6n unitaria, junto con instrucciones para uso. Por ejemplo, dichas instrucciones pueden indicar que la administraci6n del compuesto es 6til en el tratamiento de una o m6s de las enfermedades seleccionadas del grupo constituido por hiperplasia prost6tica benigna, enfermedad de Barrett, asma, reparaci6n de m6sculo esquel6tico y tend6n, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y leishmaniasis. El compuesto puede envasarse de cualquier manera adecuada para administraci6n. Por ejemplo, cuando el compuesto est6 en forma de dosificaci6n oral, por ejemplo est6 en forma de un comprimido recubierto, entonces el kit puede comprender un recipiente sellado de comprimidos recubiertos, tiras de bl6ster que contienen los comprimidos o similares.

Pueden concebirse f6cilmente varias formas de realizaci6n seg6n lo anterior, y dependerfan de la forma de dosificaci6n particular, la dosificaci6n recomendada, la poblaci6n de pacientes pretendida y similares. El envasado puede ser en cualquier forma empleada habitualmente para el envasado de productos farmac6uticos, y puede utilizar cualquiera de una serie de rasgos tales como diferentes colores, envolturas, envasado resistente a las alteraciones, paquetes o tiras de bl6ster y similares.

Los siguientes ejemplos no limitantes describen adicionalmente y permiten a un experto en la materia hacer uso de la presente invenci6n.

EJEMPLOS DE LA INVENCI6N

Ejemplo 1. Preparaci6n de lociones.

Las lociones comprenden de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% de los compuestos de f6rmula I, de 1% a 25% de un emoliente y la cantidad adecuada de agua. Son ejemplos de emolientes:

- I. Ceras y aceites de hidrocarburos tales como aceite mineral, vaselina, parafina, ceresina, cera microcristalina, polietileno y perhidroescualeno.
- II. Aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos y cop6lmeros de silicona-glicol solubles en agua y solubles en alcohol.
- III. Triglic6ridos tales como grasas y aceites animales y vegetales. Los ejemplos incluyen, pero sin limitaci6n, aceite de ricino, aceite de hfgado de bacalao, aceite de ma6z, aceite de oliva, aceite de almendra, aceite de palma, aceite de s6samo, aceite de semilla de algod6n y aceite de soja.
- IV. 6steres de acetoglic6rido tales como monoglic6ridos acetilados.
- V. Glic6ridos etoxilados tales como monoestearato de glicerol etoxilado.
- VI. 6steres alqu6licos de 6cidos grasos que tienen 10 a 20 6tomos de carbono. Son 6tiles en la presente memoria 6steres met6lico, isoprop6lico y but6lico de 6cidos grasos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitaci6n, laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de isohexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de

diisohexilo, adipato de dihexildecilo, sebacato de diisopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristoilo y lactato de cetilo.

- VII. Ésteres alqueno de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen, pero sin limitación, miristato de oleilo, estearato de oleilo y oleato de oleilo.
- 5 VIII. Ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquidónico, behénico y erúxico.
- 10 IX. Alcoholes grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Los alcoholes de laurilo, miristoilo, palmitoilo, estearilo, isoestearilo, hidroxiestearilo, oleilo, ricinoleilo, behenilo, erucilo y 2-octildodecanol son ejemplos apropiados de alcoholes grasos.
- X. Éteres de alcohol graso. Los alcoholes grasos etoxilados que tienen 10 a 20 átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, alcoholes de laurilo, cetilo, estearilo, isoestearilo, oleilo y colesterol que tienen unidos al mismo de 1 a 50 grupos óxido de etileno o 1 a 50 grupos óxido de propileno.
- XI. Eter-ésteres tales como ésteres de ácido graso de alcoholes grasos etoxilados.
- 15 XII. Lanolina y derivados. Lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, lanolato de isopropilo, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilados, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilados, lanolina acetilada, alcoholes de lanolina acetilados, linolatos de alcoholes de lanolina, ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ricinoleato de alcoholes de lanolina, hidrogénesis de lanolina y bases de absorción de lanolina líquidas y semisólidas son ejemplos ilustrativos de emolientes derivados de lanolina.
- 20 XIII. Alcoholes polihidroxílicos y derivados de poliéter. Propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol 2000 y 4000, polioxietilopolipropilenglicoles, glicerol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado, sorbitol, sorbitol etoxilato, hidroxipropilsorbitol, polietilenglicol 200-6000, metoxipolietilenglicoles 350, 550, 750, 2000, 5000, homopolímeros de poli(óxido de etileno) (100.000-5.000.000), polialquilenglicoles y derivados, hexilenglicol (2-metil-2,4-pentanodiol), 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, etohexadiol USP (2-etil-1,3-hexanodiol) y derivados de polioxipropileno de trimetilpropano son ejemplos adecuados.
- 25 XIV. Ésteres de alcohol polihidroxílico. Ésteres monoacílico y diacílico de etilenglicol, ésteres monoacílico y diacílico de dietilenglicol, ésteres monoacílico y diacílico de polietilenglicol (200-6000), ésteres monoacílico y diacílico de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, ésteres monoacílico y diacílico de glicerol, ésteres poliáclicos de poliglicerol, monoestearato de glicerol etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster acílico de polioxietilenglicol, ésteres acílicos de sorbitán y ésteres acílicos de polioxietilensorbitán son ejemplos adecuados.
- 30 XV. Ceras tales como cera de abeja, espermaceti, miristato de miristoilo y estearato de estearilo.
- 35 XVI. Derivados de cera de abeja tales como cera de abeja de polioxietilensorbitol. Estos son productos de reacción de cera de abeja con sorbitol etoxilado de contenido de óxido de etileno variable que forma una mezcla de éteres-ésteres.
- XVII. Ceras vegetales incluyendo, pero sin limitación, ceras carnauba y candelilla.
- XVIII. Fosfolípidos tales como lecitina y derivados.
- 40 XIX. Esteroles. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, colesterol y ésteres de acilo de colesterol.
- XX. Amidas tales como amidas de ácidos grasos, amidas de acilo etoxiladas y alcanolamidas de ácido graso sólido.

Las lociones de la invención comprenden adicionalmente de 1% a 10% de emulsionante. Los emulsionantes pueden ser aniónicos, catiónicos o no iónicos.

- 45 Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen, pero sin limitación: alcoholes grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono, alcoholes grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono condensados con 2 a 20 moles de óxido de etileno u óxido de propileno, alquilfenoles de 6 a 12 carbonos en la cadena alquilo condensados con 2 a 20 moles de óxido de etileno, ésteres monoacílico y diacílico de etilenglicol, en los que el ácido graso contiene de 10 a 20 carbonos, monoglicéridos en los que el ácido graso contiene de 10 a 20 carbonos, dietilenglicol, polietilenglicoles de peso molecular 200 a 6.000, polipropilenglicol de peso molecular 200 a 3.000, glicerol, sorbitol, sorbitán, polioxietilensorbitol,

polioxietilensorbitán y ésteres de cera hidrofílicos.

5 Los emulsionantes aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos saponificados (jabones) con potasio, sodio o trietanolamina, en los que el ácido graso contiene de 10 a 20 carbonos. Otros emulsionantes aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, metales alcalinos, amonio o amonio sustituido con sulfatos de alquilo, arilsulfonatos de alquilo y etoxietersulfonatos de alquilo que tienen 10 a 30 carbonos en la cadena alquilo y de 1 a 50 unidades de óxido de etileno. Los emulsionantes catiónicos adecuados incluyen amonio cuaternario y compuestos de morfolinio y piridinio.

Algunos emolientes descritos anteriormente tienen también propiedades emulsionantes. Cuando una loción contiene uno de estos emolientes, no es necesario un emulsionante adicional, aunque puede incluirse en la formulación.

10 El resto de la composición es agua. Las lociones se formulan mezclando simplemente todos los componentes juntos. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se disuelven en el emoliente y se añade la mezcla resultante al agua. Pueden incluirse en la composición componentes opcionales tales como emulsionante o aditivos habituales.

15 Es un aditivo habitual un agente espesante incluido a un nivel de 1% a 30% en peso de la composición. Son ejemplos de agentes espesantes adecuados: polímeros de carboxipolimetileno reticulados, metilcelulosa, polietilenglicoles, gomas y bentonita.

Ejemplo 2. Preparación de cremas.

20 Las composiciones de la presente invención pueden formularse también en forma de una crema. Las cremas contienen de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% de los compuestos empleados en la invención, de 5% a 50% de un emoliente y la cantidad adecuada de agua. Los emolientes descritos anteriormente en el ejemplo 1 son también adecuados para la formulación de crema. Opcionalmente, la crema puede contener un emoliente a un nivel de 3% a 50%. Los emulsionantes descritos anteriormente en el ejemplo 1 serían también adecuados en este caso.

Ejemplo 3. Preparación de disoluciones

25 Las composiciones de la presente invención pueden formularse también en forma de una disolución. Las disoluciones contienen de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% de los compuestos empleados en la invención y la cantidad adecuada de un disolvente orgánico. Las sustancias orgánicas útiles como disolvente o una parte del sistema disolvente son las siguientes: propilenglicol, polietilenglicol (200-600), polipropilenglicol (425-2025), glicerina, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, isopropanol, tartrato de dietilo, butanodiol y mezclas de los mismos. Dichos sistemas disolventes pueden contener también agua.

30 Estas composiciones se administran sobre la piel en forma de una disolución, o se formulan disoluciones en forma de aerosol y se administran sobre la piel en forma de pulverizador. Las composiciones en forma de aerosol contienen adicionalmente de 25% a 80% de un propulsor adecuado. Los ejemplos de propulsores incluyen, pero sin limitación: hidrocarburos clorados, fluorados y fluoroclorados de bajo peso molecular. Pueden utilizarse también óxido nitroso y dióxido de carbono como gases propulsores. Se utiliza suficiente cantidad para expulsar el contenido del cartucho.

Ejemplo 4. Preparación de geles.

35 La composición en forma de gel podría obtenerse añadiendo simplemente un agente espesante adecuado a la composición en forma de la disolución descrita en el ejemplo 3. Los agentes espesantes adecuados se han descrito ya en el ejemplo 1.

40 Las formulaciones de gel contienen de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% de los compuestos empleados en la invención, 5% a 75% de un disolvente orgánico adecuado, 0,5% a 20% de un agente espesante adecuado y la cantidad necesaria de agua.

Ejemplo 5. Preparación de sólidos.

45 Las composiciones de la presente invención pueden formularse también en forma sólida. Dichas formas tienen la conformación de una barra pretendida para administración sobre los labios u otras partes del cuerpo. Estas composiciones contienen de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% de los compuestos empleados en la invención y de 50% a 98% de un emoliente tal como el descrito anteriormente. La composición puede contener de 1% a 20% de un agente espesante adecuado, como los descritos en los ejemplos anteriores y, opcionalmente, emulsionantes y agua.

Pueden incluirse aditivos encontrados habitualmente en composiciones tópicas, tales como conservantes (por ejemplo, metilparabeno y etilparabeno), tintes y perfumes, en cualquiera de las formulaciones descritas en los ejemplos 1-5.

50 La cantidad eficaz de ácido 2,5-hidroxibencenosulfónico utilizada en forma tópica variará según las circunstancias de aplicación específicas, la duración de la exposición y consideraciones similares. En general, la cantidad variará de 0,01 microgramo a 50 microgramos de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (dobesilato) por centímetro cuadrado de área de epidermis. Se determina la cantidad de composición tópica de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (dobesilato) y

portador administrados sobre la superficie de la zona afectada según la cantidad de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (dobesilato) contenido en la misma.

Ejemplo 6. Efecto del ácido 2,5-dicetoxibencenosulfónico sobre el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal inducida en ratón.

5 La inducción de la enfermedad inflamatoria intestinal descrita a continuación es un modelo representativo de la evaluación de estrategias terapéuticas para tratar enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se utilizaron ratones hembra de 7-8 semanas de la cepa C57BL/6J-664. Se indujo la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) alimentando los ratones con dextrano sulfato de sodio (DSS, PM 40.000) disuelto en agua de bebida en 2 ciclos. Cada ciclo consistía en 7 días con DSS al 3% en el agua de bebida separado por 7 días con agua normal. Se realizó una
10 evaluación clínica diaria de los animales en la que se determinaba el peso corporal, la consistencia de las heces y la presencia de sangre en las heces. Por tanto, se evaluó la puntuación validada de la actividad clínica de la enfermedad con una escala de 0 a 6, considerando los siguientes parámetros: consistencia de las heces, presencia o ausencia de sangre fecal y pérdida de peso.

15 Al final del primer ciclo de exposición al DSS, se dividieron los ratones en los siguientes grupos de tratamiento: se administraron a un primer grupo por vía intraperitoneal (i.p.) inyecciones de vehículo (NaCl al 0,9%). Otro grupo recibió inyecciones intramusculares de Solu-Medrol, un tratamiento de EII estándar, a una dosis de 10 mg/kg/día. Se administraron a un tercer grupo inyecciones i.p. de 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS, 100 mg/kg/día). Se trató por vía oral el último grupo con 125 mg/kg al día de DABS.

20 Como se muestra en la figura 1, la pérdida de peso producida por los dos ciclos de exposición a DSS se reduce mediante el tratamiento con DABS. El tratamiento con DABS afecta beneficiosamente a la evolución clínica de EII, como se demuestra por la determinación de la puntuación clínica de la enfermedad (figura 2) que se reduce debido a la administración i.p. y oral de DABS en los dos primeros ciclos de DSS. Además, se muestra que la eficacia del DABS no es menor (en algunos puntos es mayor) que la correspondiente al tratamiento estándar con Solu-Medrol (figuras 1 y 2).

25 **Ejemplo 7. Efecto del 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio sobre el tratamiento de asma inducido experimentalmente en ratones.**

Se utilizaron ratones Balb/c de 6-9 semanas. Se obtuvo el complejo de ovoalbúmina (OVA)/aluminio después de disolver OVA (500 µg/ml) en PBS y mezclarlo con un volumen igual de sulfato de aluminio y potasio al 10% a pH 6,5 durante 1 hora. Después de centrifugar el sedimento (750 x g durante 5 minutos), se resuspendió el sedimento de
30 OVA/aluminio en agua destilada. El día 0, se inyectaron por vía intraperitoneal a los ratones 100 µg de OVA/aluminio. Ocho días después, se anestesiaron los ratones y se expusieron a 250 µg de OVA. Después, se les administraron 125 µg de OVA los días 15, 18 y 21. Cada rata recibió la administración sublingual de OVA.

35 Se administraron los siguientes tratamientos a los animales: (i.p.) vehículo desde el día 2, 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS; 100 mg/kg/día, i.p.) desde el día 2, DABS (100 mg/kg/día, i.p.) desde el día 8 y Combivent (20 µg/200 µg en aerosol) los días 20, 21 y 22, el último como tratamiento de referencia.

Para evaluar la función pulmonar, se determinó la respuesta a la metacolina en ratones conscientes 24 horas después de la última exposición a OVA. Se expusieron los ratones a concentraciones crecientes de metacolina (5 y 20 mg/ml) en forma de aerosol utilizando un nebulizador ultrasónico durante 2 minutos. Se expresó el grado de broncoconstricción como la presión aumentada (P_{aum}), que se correlaciona con la resistencia, impedancia y presión del aire dentro de la pleura del ratón. Se calculó la P_{aum} utilizando la fórmula $P_{aum} = [(T_e/R_t - 1) \times (PEF/PIF)]$, en la que T_e es el tiempo de espiración, R_t es el tiempo de relajación, PEF es el flujo espiratorio máximo y PIF es el flujo
40 inspiratorio máximo x coeficiente de 0,67.

Después de medir la hiperreactividad de las vías respiratorias, se sacrificaron los ratones y se recogió el líquido broncoalveolar (LBA) del pulmón derecho. Se determinó el número total de células en el fluido LBA.

45 El tratamiento con DABS, cuando empezó el día 2 y cuando empezó el día 8, evitó completamente la broncoconstricción inducida por metacolina en ratones sensibilizados con OVA (figura 3). Igualmente, el tratamiento con DABS redujo significativamente la presencia de células BAL en ratones asmáticos, aún más que el tratamiento con Combivent (figura 4).

50 **Ejemplo 8. Efecto del tratamiento con 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio y 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio sobre la infección experimental con *Leishmania major* en un modelo de ratón.**

Este modelo está basado en la inoculación masiva de promastigotos de *Leishmania* en almohadilla de pata de ratón. En estas condiciones, el parásito induce una inflamación progresiva correlacionada con la multiplicación de parásitos en el sitio de inoculación. Se utilizaron ratones hembra de cepa BALB/c que desarrollaron lesiones graves e incontroladas (Foote S.J., Handman E., *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2005). Este modelo se ha utilizado en farmacología para controlar la capacidad terapéutica de nuevos compuestos leishmanicidas y la capacidad preventiva
55

de vacunas potenciales contra la leishmaniasis ((Nelson K.G. y col., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006).

Se inocularon a los animales 5×10^6 promastigotos de *L. major* (cepa Hervás) en 50 μ l de PBS en la almohadilla plantar de la pata trasera derecha. Como control negativo de la infección, se utilizó un grupo de ratones inoculados con 50 μ l de PBS. Se midieron los tamaños de las lesiones cada 7 días hasta que se sacrificaron los animales (semana 9) utilizando un calibre Vernier. Se midió el grosor de la pata trasera derecha (infectada) y de la pata trasera izquierda (no infectada) de todos los animales en la base del quinto dedo. Se representa la progresión de la inflamación como la diferencia en grosor entre las patas infectada y no infectada.

En un primer ensayo, se inyectaron diariamente a los animales por vía intraperitoneal (i.p.) 100 μ l de disolución salina (NaCl al 0,9% en H₂O) (vehículo) o 4 mg de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS; 200 mg/kg de peso) en 100 μ l de disolución salina durante 14 días desde la tercera semana después de la infección. Se observó una reducción significativa del aumento del grosor de la pata a partir de la octava semana después de la infección (figura 5).

En otro ensayo, se administraron a los animales infectados una inyección intraperitoneal (i.p.) diaria de 100 μ l de disolución salina (NaCl al 0,9% en H₂O) (vehículo) o de 4 mg de 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS; 200 mg/kg de peso) en 100 μ l de disolución salina. Dicho tratamiento se inició simultáneamente con la infección (día 0) y continuó hasta que se sacrificaron los animales la semana 9 después de la infección. Como se muestra en la figura 6, el tratamiento con DABS produce una reducción estadísticamente significativa del tamaño de la lesión a partir de la tercera semana después de la infección hasta el final del ensayo. Dichas diferencias aumentan durante el experimento.

En un tercer ensayo, los tratamientos utilizados fueron los mismos que en el ensayo anterior (vehículo y DABS 200 mg/kg/día i.p.), pero se administraron como a partir de la tercera semana después de la inoculación. El tamaño de la lesión fue significativamente menor en el grupo tratado con DABS a partir de la octava semana después de la infección (figura 7).

Los siguientes ejemplos ilustran que, en ciertas formas de realización, los ésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato descritos en la presente invención ejercen sorprendentemente acciones farmacológicas de interés en la presente invención por sí mismos, sin necesidad de convertirlos primero en 2,5-dihidroxibencenosulfonato para ejercer dichas acciones.

Ejemplo 13: Inhibición de la mitogénesis de fibroblastos inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF-1).

Se observó la inhibición de la mitogénesis inducida por FGF-1 en cultivos quiescentes de fibroblastos de Balb/c 3T3 por 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato (figura 8), 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato (figura 9) y 2,5-diacetoxibencenosulfonato (figura 10). Se utilizaron los compuestos evaluados en forma de sal de potasio, excepto en el primer caso en el que se utilizó sal de calcio. Se llevaron a cabo los experimentos como se describe en Fernández-Tornero C. y col. *J. Biol. Chem.*, 2003.

Ejemplo 14: Efecto de monoésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato sobre la proliferación de células C6 de glioma de rata

El siguiente ejemplo muestra la eficacia de los monoésteres de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato de potasio (2A-5HBS) y 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato de potasio (5A-2HBS) para reducir la capacidad proliferativa de células de glioma, y apoya el uso del compuesto en el tratamiento de gliomas

La línea celular utilizada fue la línea celular C6 y el experimento se llevó a cabo como se describe en los ejemplos 2 y 3. Una vez adheridas, se trataron las células o no (controles) con (5A-2HBS) (500 μ M) o (2A-5HBS) (500 μ M) y se dejaron proliferar durante 48 horas. Después de este tiempo, se evaluó la proliferación de célula de glioma mediante tinción de las células fijadas con violeta cristal. El número de células es proporcional a la cantidad de tinte retenido, que se determinó espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 595 nm una vez se había extraído el tinte de las células.

Ambos monoésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato, (5A-2HBS) y (2A-5HBS), causaron la inhibición de la proliferación de glioma de rata (figura 11).

Ejemplo 15: Análisis de la interacción estructural de los ésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato con el factor de crecimiento de fibroblasto 1 (FGF-1).

Basándose en la difracción cristalina de complejos de FGF-1:ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, FGF-1:ácido 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfónico y FGF-1:ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico, se calcularon las estructuras de los complejos y se representaron. Las figuras 12, 13 y 14, que muestran la superficie de la proteína teñida según su potencial electrostático (gris claro: carga negativa, gris oscuro: carga positiva, blanco: falta de carga), muestran la manera en que interaccionan ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico, respectivamente, con FGF-1. La densidad

5 electrónica del compuesto, con contornos a 1σ (figuras 12-14, paneles C), permitió localizar y determinar las orientaciones de los compuestos con respecto a la proteína (figuras 12-14, paneles A y B), así como confirmar que los compuestos conservan los grupos acetoxilo en las posiciones 2, 5 y 2 y 5, respectivamente, cuando se unen a la proteína. Los compuestos ocupan un lugar que está muy cercano al que se ha descrito ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace cation- π con el grupo N^ε de la lisina 132, que está marcado en las figuras 12-14, paneles A, como referencia.

10 Aunque se han discutido formas de realización específicas del objeto de la invención, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Un experto en la materia apreciará que pueden hacerse numerosos cambios y modificaciones a la invención, y que dichos cambios y modificaciones pueden hacerse sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. El alcance total de la invención deberá determinarse por referencia a las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;
 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;
- 5 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;
 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;
 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;
 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;
- 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en hiperplasia prostática benigna, enfermedad de Barrett, asma, reparación de músculo esquelético y tendón, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y leishmaniasis.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de: ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico; ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.
- 15 3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento se administra por vía tópica, oral, bucal, transdérmica, parenteral o rectal.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el medicamento comprende al menos un agente terapéutico adicional.
- 20 5. Uso según la reivindicación 4, en el que el al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo constituido por un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un bloqueante alfa-adrenérgico, un agonista beta-adrenérgico, un anticolinérgico, un inhibidor de 5-alfa-reductasa, un antiandrógeno, un anticonceptivo oral, un inmunomodulador, un inmunodepresor, un antiangiogénico, un broncodilatador, un modificador de leucotrieno, un aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, un antiparasitario, un inhibidor de bomba de protones, un antagonista de receptor H2, una terapia de receptor de interleucina solubilizado,
- 25 oro intramuscular, un citotóxico, un antioxidante y combinaciones de dos o más de los mismos.
6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;
 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;
 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;
- 30 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;
 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;
 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;
- 35 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en hiperplasia prostática benigna, enfermedad de Barrett, asma, reparación de músculo esquelético y tendón, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y leishmaniasis.
- 40 7. Un compuesto según la reivindicación 6, que se selecciona de: ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico; ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en hiperplasia prostática benigna, enfermedad de Barrett, asma, reparación de músculo esquelético y tendón, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y leishmaniasis.

FIGURAS

Variación del peso corporal

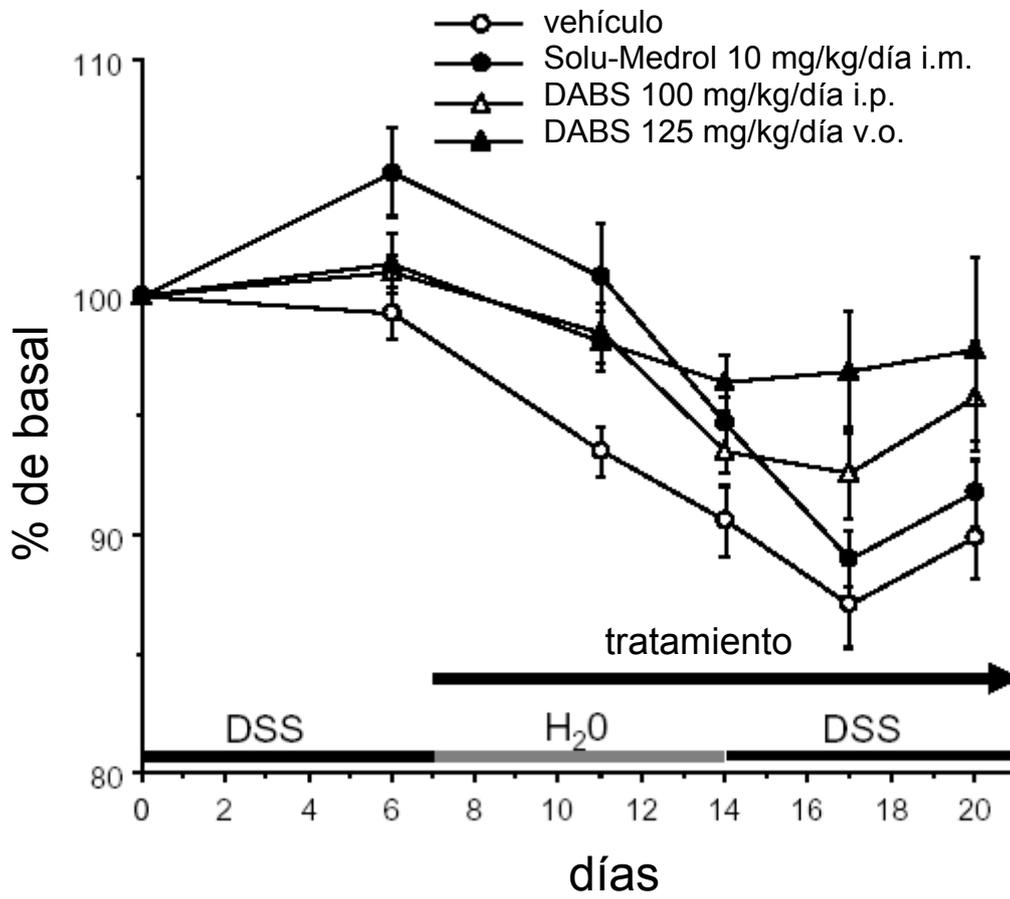


Figura 1

Índice clínico de la enfermedad

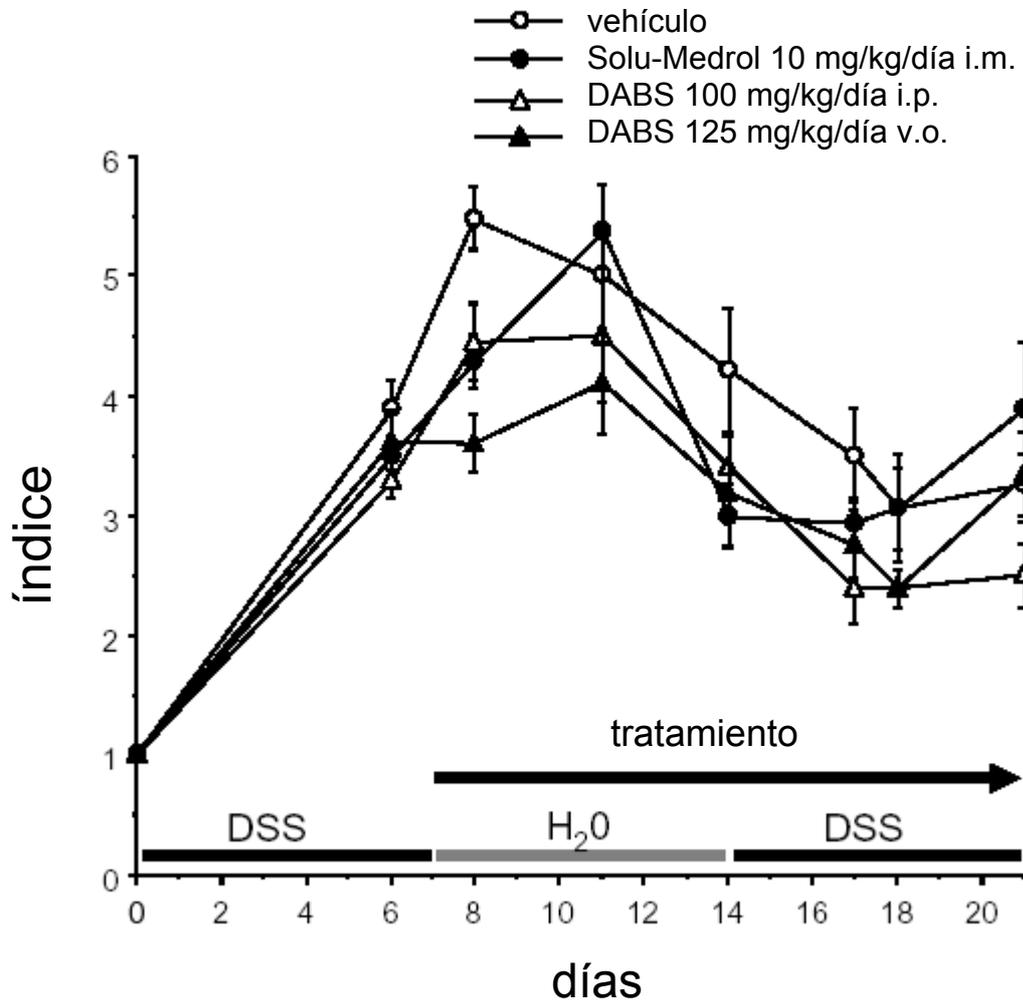


Figura 2

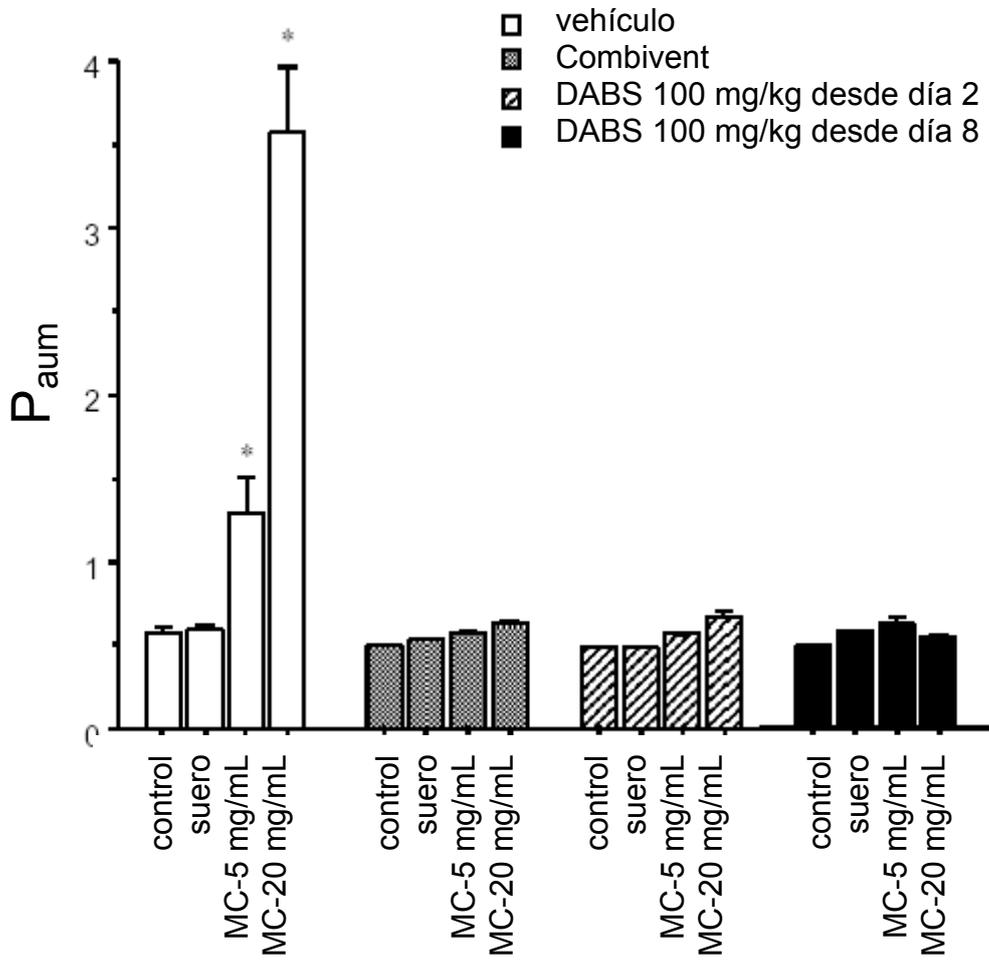


Figura 3

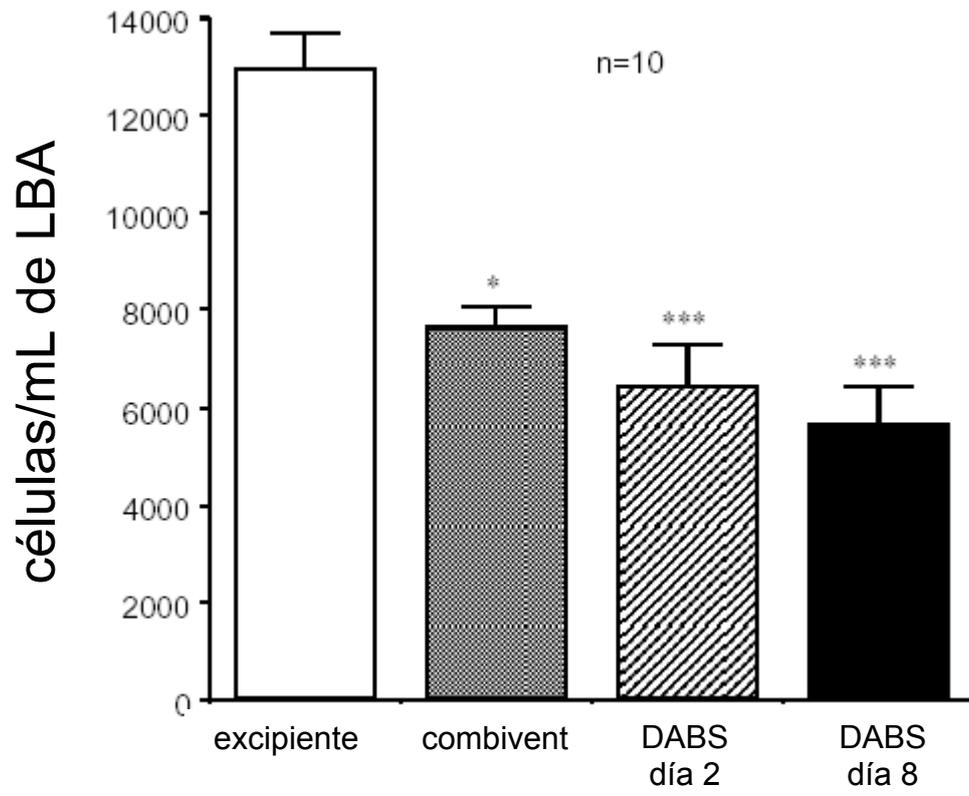


Figura 4

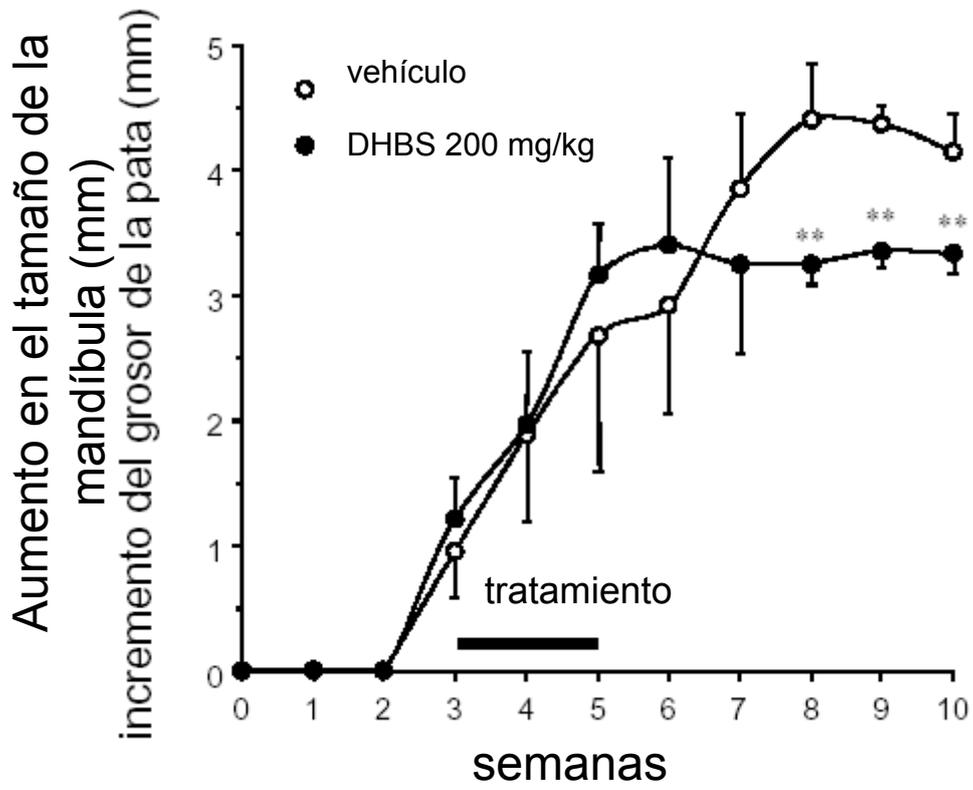


Figura 5

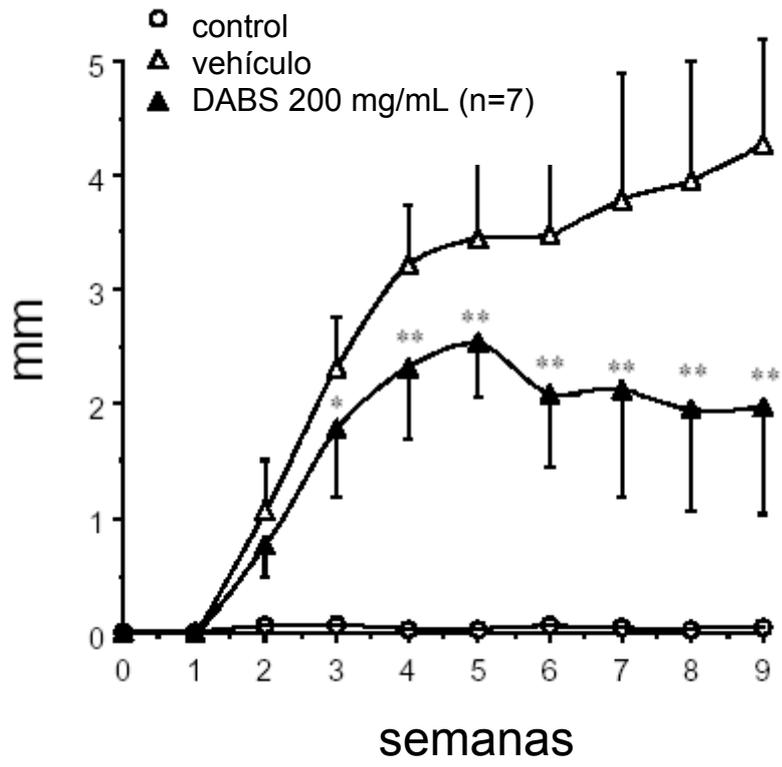


Figura 6

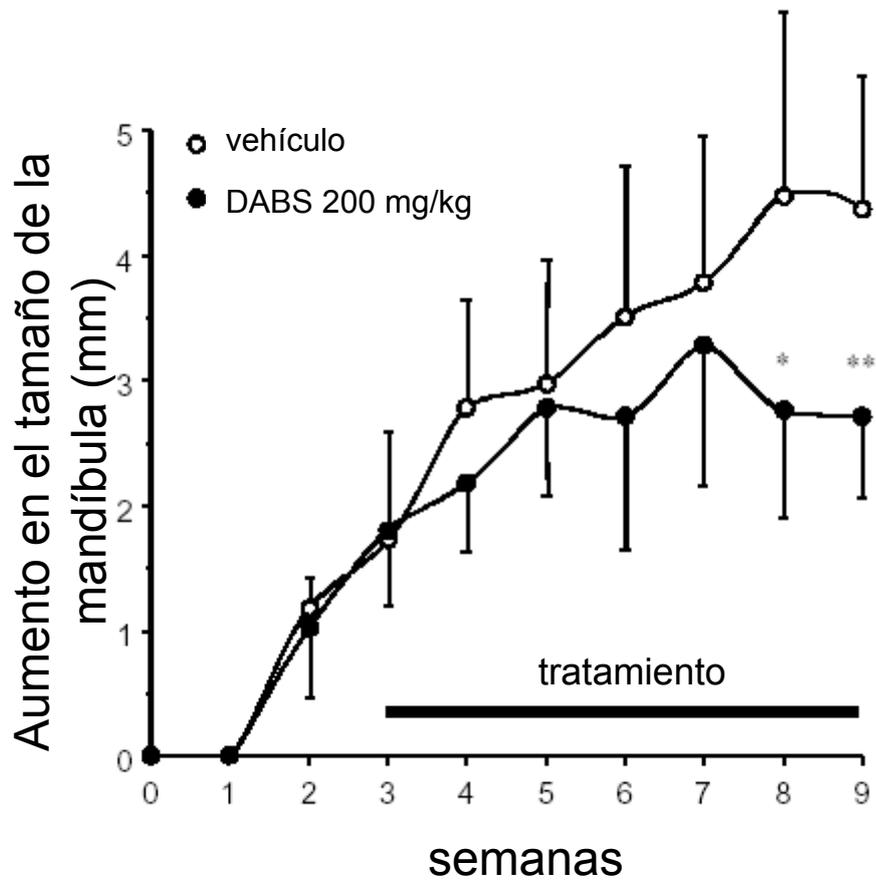


Figura 7

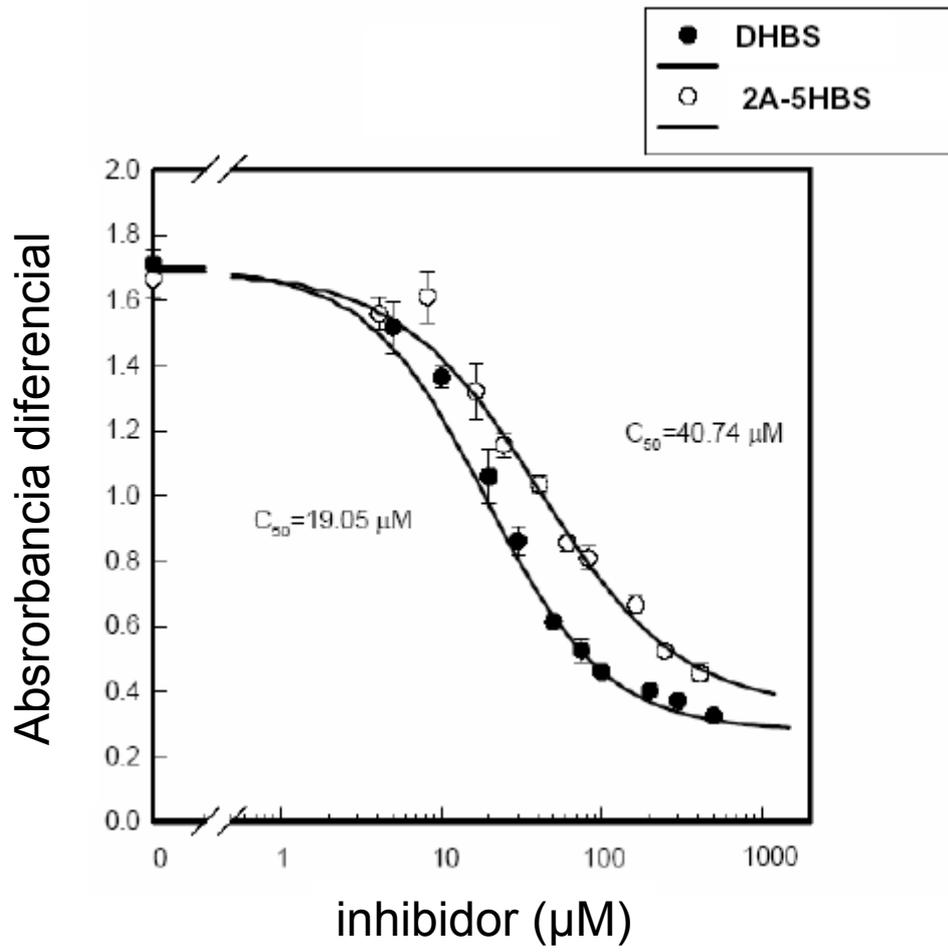


Figura 8

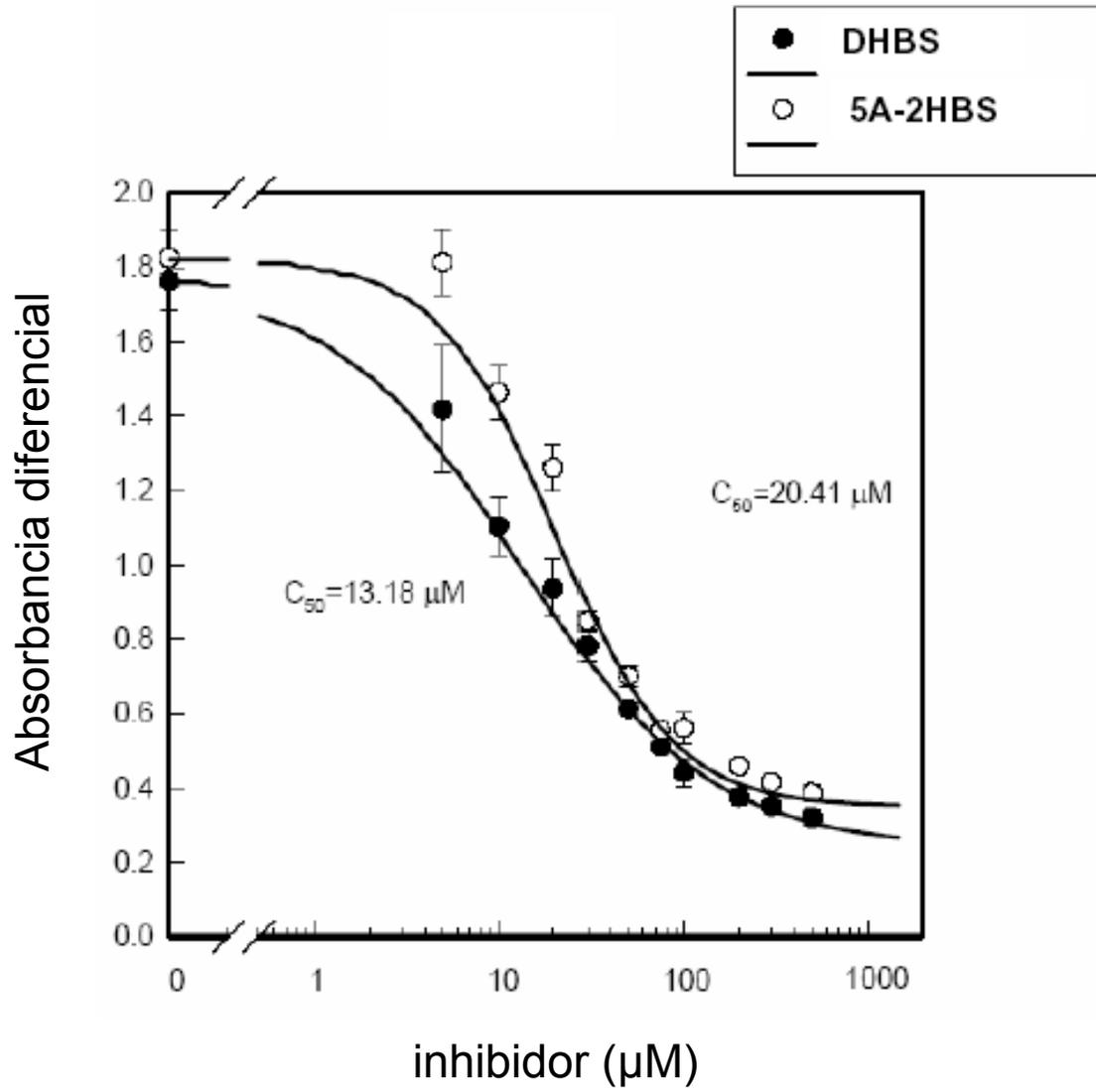


Figura 9

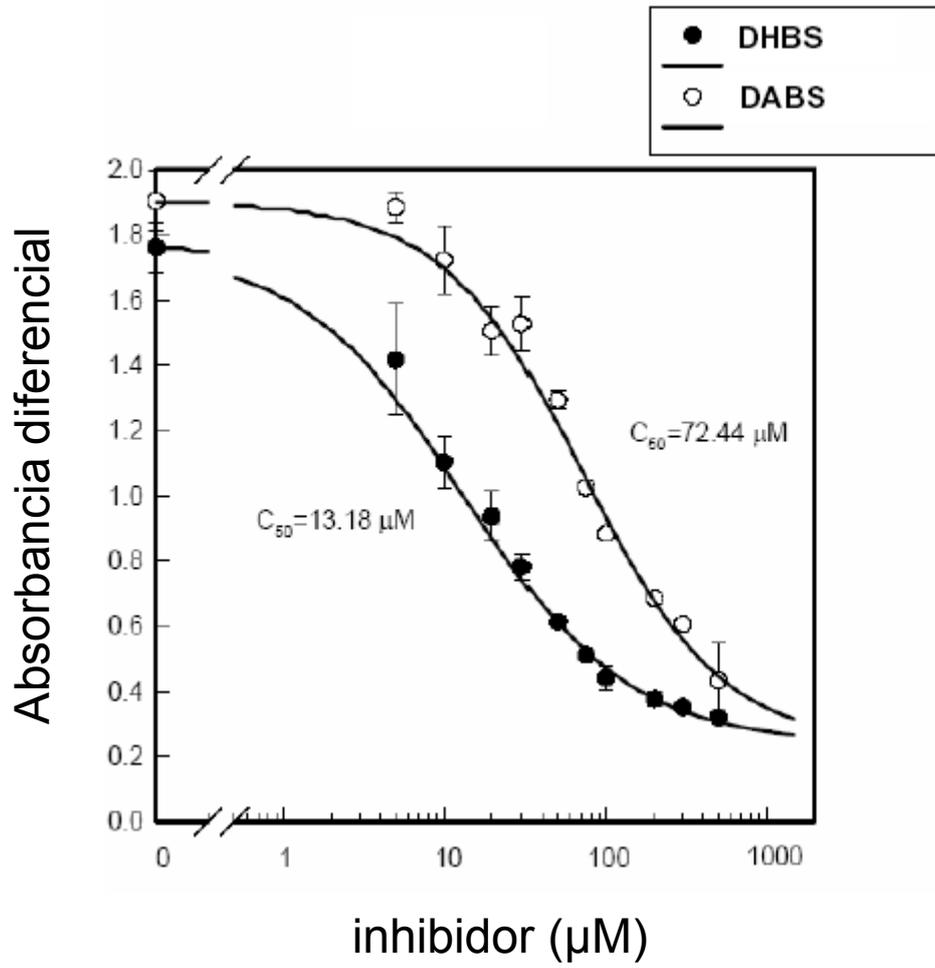


Figura 10

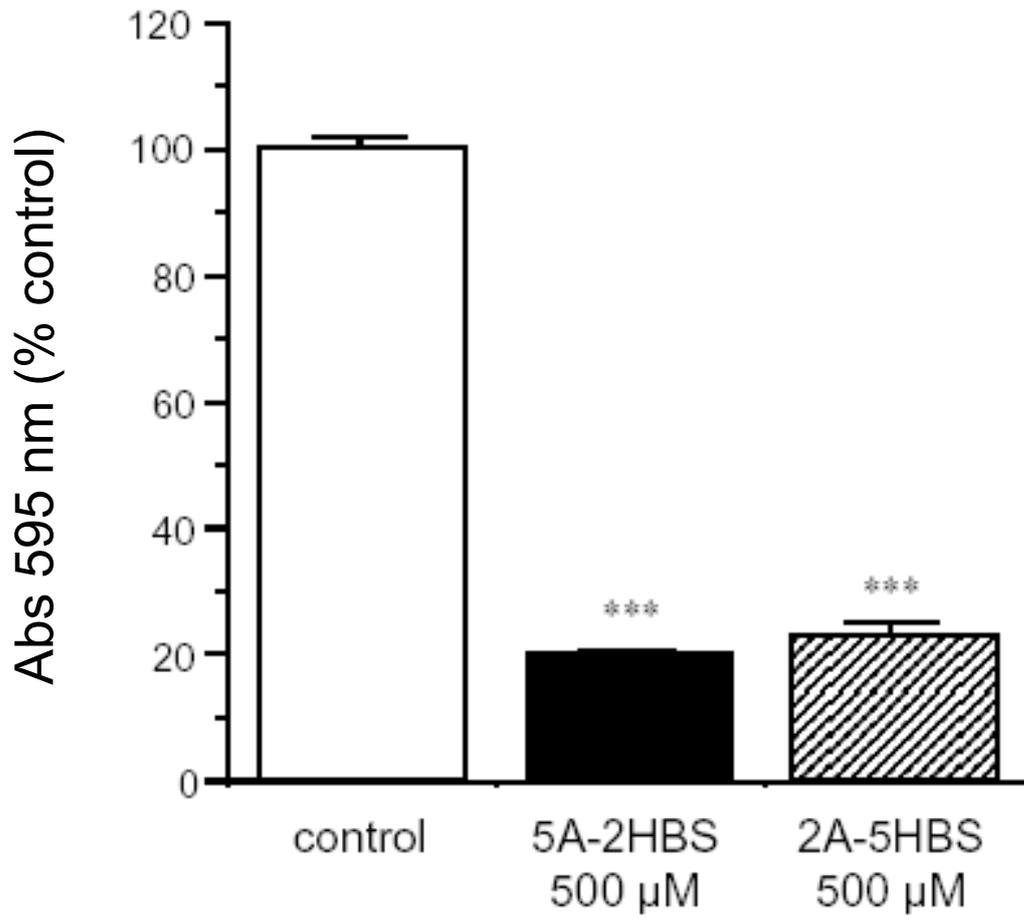


Figura 11

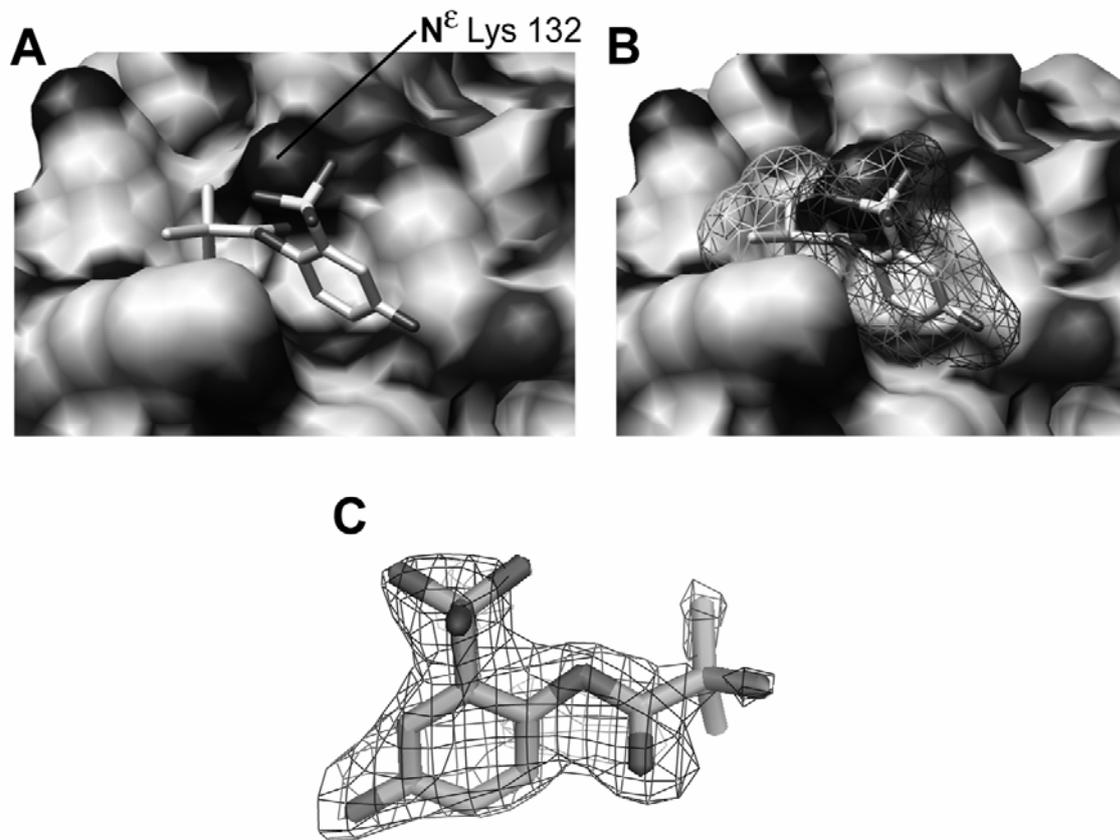


Figura 12

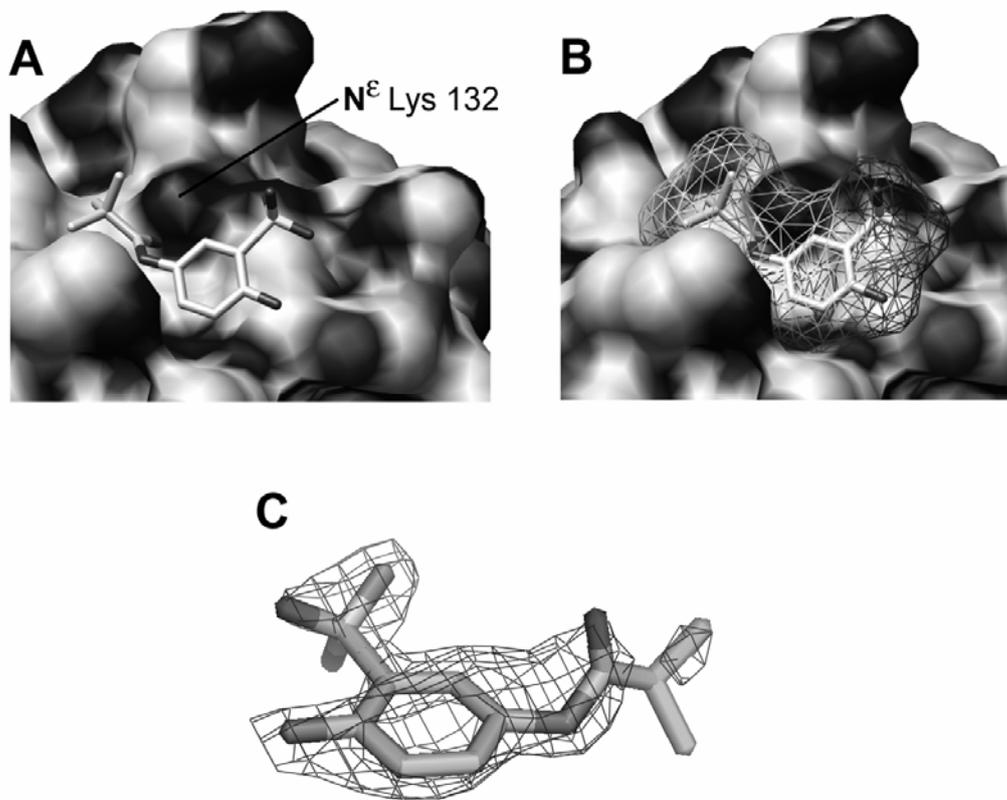


Figura 13

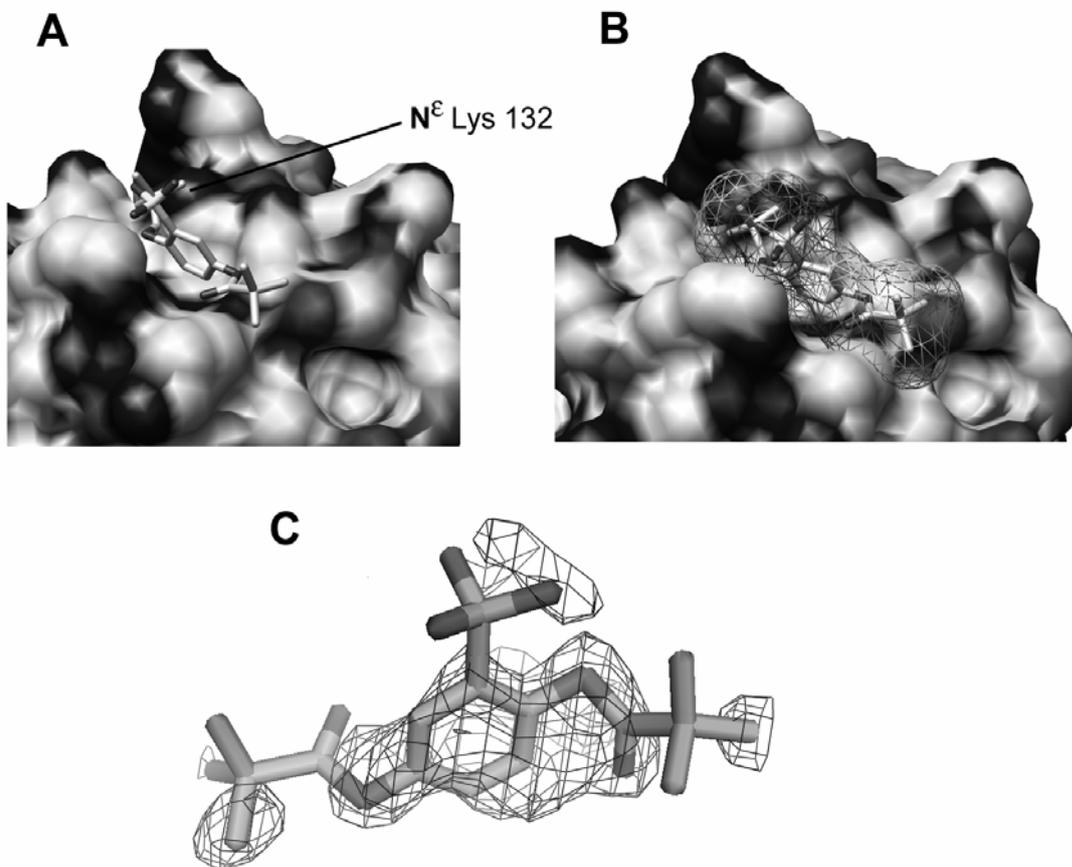


Figura 14