

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 204**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/185** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/21** (2006.01)  
**A61K 31/216** (2006.01)  
**A61K 31/255** (2006.01)  
**A61K 31/60** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/222** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2007 E 07788428 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2056813**

54 Título: **Uso de compuestos de 2,5-dihidroxibenceno y sus derivados para el tratamiento de la rosácea**

30 Prioridad:

**16.08.2006 ES 200602218**  
**02.07.2007 ES 200701856**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.11.2013**

73 Titular/es:

**AMDERMA PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)**  
**1 New England Avenue**  
**Piscataway NJ 08854, US**

72 Inventor/es:

**CUEVAS SÁNCHEZ, PEDRO;**  
**GIMÉNEZ GALLEGO, GUILLERMO;**  
**SÁENZ DE TEJADA GORMAN, IÑIGO;**  
**ANGULO FRUTOS, JAVIER;**  
**VALVERDE LÓPEZ, SERAFÍN;**  
**ROMERO GARRIDO, ANTONIO y**  
**LOZANO PUERTO, ROSA MARÍA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 430 204 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 compuestos de 2,5-dihidroxibenceno y sus derivados para el tratamiento de la rosácea

### SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud ES número P200602218, presentada el 16 de agosto de 2006, y de la solicitud ES número P200701856, presentada el 2 de julio de 2007.

### CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere al uso de derivados de 2,5-dihidroxibenceno, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la rosácea.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 A pesar de los recientes avances en la quimioterapia y la radiación, el cáncer es una de las principales causas de muerte a cualquier edad en todo el mundo. Sólo en los Estados Unidos, hay casi tres millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados cada año. La supervivencia global a los cinco años es cercana al cincuenta por ciento para todos los pacientes y el pronóstico es todavía particularmente malo para aquellos pacientes con tumores sólidos avanzados.

15 La rosácea es una enfermedad ocular y facial frecuente que afecta normalmente a millones de personas en todo el mundo. Es un trastorno de la piel vascular crónico y progresivo, que implica principalmente las zonas malar y nasal de la cara. La rosácea se caracteriza por eritema, pápulas, pústulas, telangiectasia, edema facial, lesiones oculares y en su forma más grave y avanzada, hiperplasia del tejido y de las glándulas sebáceas que conduce a rinofima. El rinofima, una hipertrofia de color rojo vivo de la punta de la nariz con hipervascularidad y nodularidad, es una  
20 progresión poco frecuente de la rosácea de causa desconocida. Son frecuentes las lesiones oculares, incluyendo la conjuntivitis leve, con sensación de quemazón y de arenilla. La blefaritis, la manifestación ocular más frecuente es un estado no ulcerativo de los bordes del párpado.

25 Cuevas P et al: "Therapeutic response of rosácea to dobesilate". European Journal of Medical Research, 18 Oct 2005, Alemania, vol. 10, no. 10, 18 Octubre de 2005 (2005-10-18), páginas 454-456, ISSN: 0949-2321, describe el tratamiento de rosácea con dobesilato. Los compuestos de la presente solicitud difieren de dichos compuestos en que al menos uno de R<sub>9</sub>/R<sub>9</sub>' es un grupo alquilsulfoniloxilo sustituido o no sustituido, un grupo alrilsulfoniloxilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilcarboniloxilo sustituido o no sustituido o un grupo alrilocarboniloxilo sustituido o no sustituido (en lugar de hidroxilo como en el dobesilato). Dicho documento es el documento más cercano del estado de la técnica.

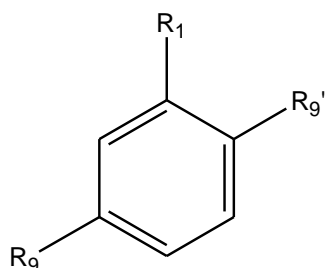
30 La psoriasis es una enfermedad crónica que afecta aproximadamente al 2-3% de la población mundial. Se caracteriza por un hiperproliferación de las células epidérmicas. Los síntomas de la psoriasis incluyen manchas eritematosas claramente definidas cubiertas por una costra característica, hiperproliferación epidérmica, descamación y diferenciación queratinocítica incompleta. Las variedades de psoriasis clínica incluyen psoriasis eritrodérmica, seborreica, inversa y fotosensible y psoriasis guttata, variantes pustulares y la enfermedad de Reiter.  
35 Actualmente, no hay cura para la psoriasis.

Todavía existe la necesidad de nuevas terapias eficaces para tratar el cáncer, tratar la rosácea, tratar la psoriasis y tratar la fibrosis.

### SUMARIO DE LA INVENCIÓN

40 Los inventores han encontrado sorprendentemente que los derivados de 2,5-dihidroxibenceno, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables son útiles para preparar especialidades farmacéuticas para tratar la rosácea.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere por tanto al uso de un derivado de 2,5-dihidroxibenceno representado por la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la rosácea, en el que el compuesto de fórmula (I) es:



(I)

en la que:

R<sub>1</sub> es  $-(CH_2)_aY$  o  $-CH=CH-(CH_2)_pZ$ ;5 Y es  $-SO_3H$ ,  $-SO_3^-X^+$ ,  $-SO_3R_3$ ,  $-PO_3H$ ,  $-PO_3^-X^+$ ,  $-PO_3R_3$ ;Z es  $-SO_3H$ ,  $-SO_3^-X^+$ ,  $-SO_3R_3$ ,  $-PO_3H$ ,  $-PO_3^-X^+$ ,  $-PO_3R_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2^-X^+$  o  $-CO_2R_3$ ;X<sup>+</sup> es un catión orgánico o un catión inorgánico, de manera que la carga general del compuesto es neutra;R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' se seleccionan independientemente de  $-OH$  y  $-OR_2$ , en la que cuando R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' son ambos  $-OR_2$ , entonces dichos R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' pueden ser iguales o diferentes;10 R<sub>2</sub> es, siempre que al menos uno de R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' sea  $-OR_2$ ; un grupo alquilsulfonilo sustituido o no sustituido o un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido;R<sub>3</sub> es un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

a es un número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

15 p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

Éste y otros aspectos de la presente invención se explican en detalle en el presente documento.

## DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 La figura 1 muestra la fibrosis inducida en tejido adiposo de rata con la implantación subcutánea de una esponja de gelatina que contiene sólo factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) (figura A) o que contiene bFGF más 2,5-dihidroxibenzoato (figura B) durante 7 días.

25 La figura 2 muestra el efecto del tratamiento con 2,5-dihidroxibenzoato de potasio (ácido genticónico) sobre la proliferación de células C6 de glioma de rata. Se administró el 2,5-dihidroxibenzoato o no se administró (control) tras sembrar las células C6 en placas de 24 pocillos ( $10^4$  por pocillo) hasta su fijación tras 48 horas. Los datos se expresan como la media  $\pm$  EEM de la absorbancia a 595 nm, que es proporcional al número de células teñidas con violeta cristal. Los datos se obtuvieron a partir de 3 cultivos para cada tratamiento. La barra blanca representa el valor de las células control, mientras que las barras negras muestran el valor en presencia de 2,5-dihidroxibenzoato (100, 200, 500 y 1000  $\mu$ M). \*\*\* indica  $p < 0,001$  con respecto al control por medio de un análisis de la varianza de un solo factor (ANOVA) seguido por un análisis posterior de Student-Newman-Keuls (Figura referencia).30 La figura 3 muestra el efecto del tratamiento con ácido 3-(2,5-dihidroxifenil)-2-propenoico (ácido 2,5-dihidroxicinámico; 2,5-DHC, 10-100  $\mu$ M) sobre la proliferación de las células C6 de glioma de rata. Se administró el 2,5-DHC o no se administró (control) tras sembrar las células C6 en placas de 24 pocillos ( $10^4$  por pocillo) hasta su fijación tras 48 horas. Los datos se expresan como la media  $\pm$  EEM de la absorbancia a 595 nm, que es proporcional al número de células teñidas con violeta cristal. Los datos se obtuvieron a partir de 3 cultivos para cada tratamiento. La barra blanca representa el valor de las células control, mientras que las barras negras muestran el valor en presencia de 2,5-DHC (10, 25, 50 y 100  $\mu$ M). \*\*\* indica  $p < 0,001$  con respecto al control por medio de un análisis de la varianza de un solo factor (ANOVA) seguido por un análisis posterior de Student-Newman-Keuls (Figura referencia).40 La figura 4 muestra el efecto de la administración intraperitoneal de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS; compuesto referencia) y 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS) sobre la progresión de tumores establecidos en ratas tras la implantación subcutánea de células C6 de glioma de rata ( $5 \times 10^5$  células C6). Las filas superiores muestran los tumores desarrollados en ratas tratadas con el vehículo (NaCl al 0,9%) (i a xi), las filas intermedias muestran los tumores desarrollados en ratas tratadas con DHBS (i.p.; 100 mg/kg/día durante 10 días) (xii a xxiii), mientras que la fila inferior muestra los tumores o la ausencia de los mismos (indicado por N.D.) en ratas

tratadas con DABS (i.p.; 100 mg/kg/día durante 10 días) (xxiv a xxxvi). Los tumores se extirparon 10 días después del comienzo del tratamiento, que comenzó una vez que se verificó la presencia de un tumor en el quinto día tras la implantación de células de glioma.

5 La figura 5, parte A, muestra la comparación de los volúmenes de los tumores desarrollados en ratas tratadas por vía intraperitoneal con vehículo (NaCl al 0,9%) (barra blanca), 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS; compuesto referencia; 100 mg/kg/día) (barra negra) o 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS; 100 mg/kg/día) (barra rayada) durante 10 días. Los datos se expresan como la media  $\pm$  EEM del volumen tumoral de las ratas de cada grupo. El número de ratas de cada grupo se indica entre paréntesis. \*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$  frente a vehículo por medio de un análisis de la varianza de un solo factor (ANOVA) seguido por un análisis posterior de Student-Newman-Keuls. La parte B incluye la tabla de contingencia obtenida como resultado de analizar las posibilidades de que esté presente o ausente un tumor al final de un experimento según haya recibido tratamiento con DHBS (100 mg/kg/día) o con DABS (100 mg/kg/día). El resultado del análisis muestra un valor de  $\chi^2$  que corresponde a  $p < 0,05$ , que indica que la probabilidad de estar libre de tumor es significativamente mayor en el grupo tratado con DABS.

15 La figura 6 muestra el aumento de la apoptosis en los gliomas subcutáneos de ratas tratadas con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS). La fotografía superior muestra una sección de un tumor obtenido de una rata tratada con vehículo (NaCl al 0,9%, i.p.) en la que se observa un índice bajo de apoptosis (A). La fotografía inferior muestra una sección de un tumor obtenido de una rata tratada durante 10 días con DABS (100 mg/kg/día, i.p.) en la que se observa un gran número de células con un proceso de apoptosis (B). Las secciones se tiñen con hematoxilina y eosina y se observan con un aumento de 313 veces. Las flechas indican las células en proceso de apoptosis.

20 La figura 7 muestra la inhibición de células de cáncer de próstata humano, PC-3 (A), y células de cáncer de pulmón humano, A549 (B), la proliferación por el tratamiento con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS; 1-200  $\mu$ M). El número de células viables se determinó tras 96 horas. Los datos se expresan como la media  $\pm$  EEM del porcentaje del número de células determinado en ausencia de DABS (control).

25 La figura 8 muestra la inhibición producida por 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS; 100 mg/kg/día, i.p.) en el crecimiento de tumores de células de próstata humanos subcutáneos inducidos por la implantación subcutánea de células PC-3 en ratones atímicos. La implantación de células tumorales se llevó a cabo 10 días antes de comenzar los tratamientos. El grupo con vehículo recibió inyecciones de suero-solución salina (NaCl al 0,9%, i.p.). Los datos corresponden a 10 ratones para cada tratamiento. En el panel A, los datos se expresan como la media  $\pm$  EEM del volumen tumoral medido cada 2 días a través de la piel con un calibrador Vernier. La reducción del volumen producida por DABS alcanza la significación estadística. El panel B muestra el efecto de DABS sobre el peso del tumor extirpado al final del ensayo. \*  $p < 0,05$  por medio de una prueba de la t de Student para datos independientes.

30 La figura 9 muestra la inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 en cultivos de fibroblastos Balb/c 3T3 quiescentes con 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato de calcio (2A-5HBS) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS).

35 La figura 10 muestra la inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 en cultivos de fibroblastos Balb/c 3T3 quiescentes con 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato de potasio (5A-2HBS) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS; compuesto referencia).

40 La figura 11 muestra la inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 en cultivos de fibroblastos Balb/c 3T3 quiescentes con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS).

45 La figura 12 muestra el efecto del tratamiento con 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato de potasio (dobesilato 5-monoacetilado; 5A-2HBS) y 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato de potasio (dobesilato 2-monoacetilado; 2A-5HBS) sobre la proliferación de las células C6 de glioma de rata. Se administraron 5A-2HBS y 2A-5HBS o no se administraron (control) tras sembrar las células C6 en placas de 24 pocillos ( $10^4$  por pocillo) hasta que se fijaron tras 48 horas. Los datos se expresan como la media  $\pm$  EEM del porcentaje de la absorbancia a 595 nm obtenida en los cultivos 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 control. La barra blanca representa el valor de las células control, mientras que la barra negra muestra el valor en presencia de 5A-2HBS (500  $\mu$ M) y la barra rayada muestra el valor en presencia de 2A-5HBS (500  $\mu$ M). \*\*\* indica  $p < 0,001$  con respecto al control por medio de un análisis de la varianza de un solo factor (ANOVA) seguido por un análisis posterior de Student-Newman-Keuls.

50 La figura 13 muestra ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico cocrystalizado con factor de crecimiento de fibroblastos 1. La densidad electrónica del compuesto con contorno  $1\sigma$  (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 cerca del descrito que está ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático

forma un enlace catión- $\pi$  con el grupo N<sup>o</sup> de la lisina 132, que está marcado en el panel A como referencia. El panel B muestra, en forma de malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, superpuesto con su representación en forma de bastones. En el panel C, el rojo corresponde a átomos de oxígeno y el verde a átomos de carbono. En los paneles A y B, la superficie de la proteína se colorea según su potencial electroestático (gris claro: carga negativa; gris oscuro: carga positiva; blanco: carencia de carga).

La figura 14 muestra ácido 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfónico cocrystalizado con factor de crecimiento de fibroblastos 1. La densidad electrónica del compuesto con contorno  $1\sigma$  (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 cerca del descrito que está ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- $\pi$  con el grupo N<sup>o</sup> de la lisina 132, que está marcado en el panel A como referencia. El panel B muestra, en forma de malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, superpuesto con su representación en forma de bastones. En el panel C, el rojo corresponde a átomos de oxígeno y el verde a átomos de carbono. En los paneles A y B, la superficie de la proteína se colorea según su potencial electroestático (gris claro: carga negativa; gris oscuro: carga positiva; blanco: carencia de carga).

La figura 15 muestra ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico cocrystalizado con factor de crecimiento de fibroblastos 1. La densidad electrónica del compuesto con contorno  $1\sigma$  (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 cerca del descrito que está ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- $\pi$  con el grupo N<sup>o</sup> de la lisina 132, que está marcado en el panel A como referencia. El panel B muestra, en forma de malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico, superpuesto con su representación en forma de bastones. En los paneles A y B, la superficie de la proteína se colorea según su potencial electroestático (gris claro: carga negativa; gris oscuro: carga positiva; blanco: carencia de carga).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Según se usan a lo largo de esta descripción, debe entenderse que los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario.

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

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

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al uso de los compuestos o composiciones de la presente invención de una forma profiláctica para prevenir los síntomas de la enfermedad o trastorno, o de una forma terapéutica para mejorar un estado existente.

El término "rosácea" se refiere a una enfermedad crónica de la piel que produce enrojecimiento e hinchazón, principalmente en la cara. Otras zonas que pueden resultar afectadas son el cuero cabelludo, el cuello, las orejas, el pecho y la espalda. En ocasiones, la rosácea afecta a los ojos. La rosácea afecta al 10 – 20% de la población con 30 – 60 años de edad, especialmente entre las personas de piel blanca y las del norte de Europa y de ascendencia celta. La rosácea y el acné son dos enfermedades cutáneas independientes. La rosácea está asociada con enrojecimiento y eritema, mientras que el acné está asociado con hiperseborrea. En el acné pueden encontrarse pápulas, pústulas, quistes y cicatrices, mientras que en la rosácea sólo pueden estar presentes pápulas y pústulas (du Vivier A y McKee PH. En: Atlas of Clinical Dermatology, 2<sup>a</sup> edición. Nueva York, Gower Medical Publishing, 1995). Según la National Rosacea Society (Sociedad Nacional de Rosácea) (Wilkin J *et al.* *J Am Acad Dermatol*, 2002), la rosácea puede clasificarse en: rosácea eritematotelangiectásica, cuando el eritema y la telangiectasia constituyen la principal característica; rosácea papulopustular, en la que están presentes pápulas y pústulas; rosácea fimatosa, en la que hay hipertrofia de las glándulas sebáceas que pueden alterar la forma de la rosácea de la nariz (rinofima) y ocular cuando resultan afectados los ojos.

El término "quimioterapia" se refiere al uso de un agente quimioterápico para tratar el cáncer.

El término "terapia con radiación" o "radioterapia" se refiere al uso médico de radiación ionizante como parte del tratamiento del cáncer para controlar las células cancerígenas.

La expresión "inmunoterapia contra el cáncer" se refiere a la estimulación del sistema inmunitario para rechazar o destruir tumores, e incluye pero no se limita a inmunoterapia con bacilo de Calmette-Guerin (BCG), inmunoterapia tóxica, inmunoterapia mediante inyección y similares.

El término "agente terapéutico" incluye cualquier agente terapéutico que puede usarse para tratar o prevenir las enfermedades descritas en el presente documento. "Agentes terapéuticos" incluyen pero no se limitan a agentes

quimioterápicos, esteroides, retinoides, compuestos antimicrobianos, antioxidantes, compuestos antiinflamatorios, antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas de la endotelina, agentes inmunomoduladores, análogos de la vitamina D, ácido salicílico, y similares. Un agente terapéutico incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, profármacos y derivados farmacéuticos de los mismos.

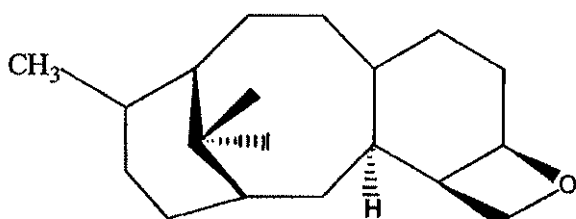
5 El término "compuesto antimicrobiano" se refiere a cualquier compuesto que altere el crecimiento de bacterias, hongos o virus mediante el cuál se previene, modifica, reduce, estabiliza, inhibe o detiene el crecimiento. Los compuestos antimicrobianos pueden ser agentes microbicidas o microbiostáticos e incluyen pero no se limitan a antibióticos, antibióticos semisintéticos, antibióticos sintéticos, compuestos antifúngicos, compuestos antivirales y similares.

10 El término "compuesto antifúngico" se refiere a cualquier compuesto que altere el crecimiento de hongos mediante el cuál se previene, modifica, reduce, estabiliza, inhibe o detiene el crecimiento.

El término "compuesto antiviral" se refiere a cualquier compuesto que altere el crecimiento de virus mediante el cual se previene, modifica, reduce, estabiliza, inhibe o detiene el crecimiento.

15 El término "antioxidante" se refiere a e incluye cualquier compuesto que puede reaccionar e inactivar un radical libre, que incluye pero no se limita a los eliminadores de radicales libres, los agentes quelantes de hierro, los antioxidantes de molécula pequeña y las enzimas antioxidantes y similares.

El término "taxano" se refiere a cualquier compuesto que contiene el marco carbonado central representado por la fórmula A:



A

20 El término "AINE" se refiere a un compuesto antiinflamatorio no esteroideo o a un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. Los AINE inhiben la ciclooxigenasa, la enzima responsable de la biosíntesis de prostaglandinas y ciertos inhibidores autacoides, que incluyen los inhibidores de varias isozimas de la ciclooxigenasa (que incluye pero no se limita a la ciclooxigenasa 1 y 2) y los inhibidores tanto de la ciclooxigenasa como de la lipooxigenasa.

25 El término "catión orgánico" se refiere a un ion orgánico cargado positivamente. Los ejemplos de cationes orgánicos incluyen cationes de amonio sustituidos con alquilo, o cationes de amonio no sustituidos, aminas primarias, secundarias y terciarias, alquilaminas, arilaminas, aminas cíclicas, N,N'-dibenciletildiamina y similares.

30 El término "catión inorgánico" se refiere a un ion metálico cargado positivamente. Los ejemplos de cationes inorgánicos incluyen los cationes de metales del grupo I, tales como, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares.

La expresión "carga general" se refiere a la carga general o total del compuesto.

El término "tópico" se refiere a la administración de un compuesto por medio de la aplicación sobre la superficie corporal e incluye pero no se limita a administración transdérmica y administración a través de la membrana mucosa.

35 El término "transdérmica" se refiere a la administración de un compuesto que pasa a través de la piel al torrente sanguíneo.

La expresión "a través de la membrana mucosa" se refiere a la administración de un compuesto que pasa a través del tejido mucoso al torrente sanguíneo.

40 El término "parenteral" se refiere a la administración de un compuesto mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, intratecal o intracisternal, y también incluye técnicas de

infusión local y sistémica.

La expresión “potenciación de la penetración” o “potenciación de la permeación” se refiere a un aumento de la permeabilidad de la piel o del tejido mucoso para un compuesto farmacológicamente activo seleccionado de forma que aumente la cantidad y/o la tasa a la que el compuesto penetra en la piel o la membrana mucosa o atraviesa la piel y las membranas mucosas.

“Excipientes” o “vehículos” se refieren a materiales vehículos adecuados para la administración de un compuesto e incluyen cualquiera de dichos materiales conocidos en la técnica tales como por ejemplo cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante o similares, que no son tóxicos y no interactúan con ningún componente de la composición de una forma peligrosa.

La expresión “liberación sostenida” se refiere a la liberación de un compuesto activo y/o composición tal que los niveles sanguíneos del compuesto activo se mantienen en un intervalo terapéutico deseado durante un periodo de tiempo. La formulación de liberación sostenida puede prepararse usando cualquier método convencional conocido por los expertos en la técnica para obtener las características de liberación deseadas.

Los siguientes términos tienen el significado indicado en las definiciones de los compuestos descritos en el presente documento:

“Alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada formado por átomos de hidrógeno y carbono, que no contiene insaturaciones, con de uno a doce, preferiblemente de uno a ocho, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, etc.

“Alqueno” se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada formado por átomos de hidrógeno y carbono, que contiene al menos una insaturación, con de dos a doce, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo.

“Cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene entre tres y ocho, preferiblemente tres y seis átomos de carbono. Puede tener una estructura de puente. Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen pero no se limitan a grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

“Ariilo” se refiere a un radical hidrocarbonado aromático que tiene desde seis hasta diez átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo.

“Aralquilo” se refiere a un grupo ariilo unido al resto de la molécula mediante un grupo alquilo, tal como bencilo y fenetilo.

“Heterociclo” se refiere a un anillo estable que tiene de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y entre uno y cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo que tiene de 4 a 8 miembros con uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, más preferiblemente un anillo que tiene 5 ó 6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema en anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas en anillo condensados; estructuras de puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente; y el radical heterocíclico puede estar saturado parcial o completamente o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen pero no se limitan a azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano.

A menos que se indique lo contrario, los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, ariilo, aralquilo y heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, sulfoxilo, O-bencilo, O-benzoilo, carboxilo, alquilcarboxilo, arilcarboxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, imino, alquilsulfonilo, amidilo, carbamilo, sulfonamido, nitro, nitrito, nitrato, tionitrato y carboxamido.

El término “alcoxicarbonilo” se refiere a compuestos con la fórmula  $-C(=O)O-$ , en la que el extremo C se une a la molécula y el extremo O se une a un átomo de carbono para formar una función éster. Dicho átomo de carbono puede ser parte de un grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquino, ariilo, aralquilo o heterocíclico.

El término “alcoxicarbonilalquilo” se refiere a compuestos de fórmula  $-C(=O)O-$  definidos previamente, en los que el extremo C se une a la molécula a través de un grupo alquilo. Los términos “ariloxi-”, “arilalcoxi-”, o “alquilarilalcoxi-carbonilalquilo” se interpretarán de una forma similar a la definición de “alcoxicarbonilalquilo”.

El término “arilalquilo” se refiere a un radical ariilo, según se define en el presente documento, unido a un radical alquilo, según se define en el presente documento. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen bencilo, feniletilo, 4-

hidroxibencilo, 3-fluorobencilo, 2-fluorofeniletilo y similares.

El término “alquilarilo” se refiere a un grupo alquilo, según se define en el presente documento, al que se une un grupo arilo según se define en el presente documento. Ejemplos de grupos alquilarilo incluyen bencilo, feniletilo, hidroxibencilo, fluorobencilo, fluorofeniletilo y similares.

5 El término “alquilsulfonilo” se refiere a  $R_{50}\text{-S(O)}_2\text{-}$ , en el que  $R_{50}$  es un grupo alquilo inferior según se define en el presente documento.

El término “arilsulfonilo” se refiere a  $R_{55}\text{-S(O)}_2\text{-}$ , en el que  $R_{55}$  es un grupo arilo según se define en el presente documento.

10 El término “alquilsulfinito” se refiere a  $R_{55}\text{-S(O)}\text{-}$ , en el que  $R_{55}$  es un grupo arilo según se define en el presente documento.

El término “arilsulfinito” se refiere a  $R_{55}\text{-S(O)}\text{-}$ , en el que  $R_{55}$  es un grupo arilo según se define en el presente documento.

15 El término “sulfonamida” se refiere a  $\text{-S(O)}_2\text{-N(R}_{51}\text{)(R}_{57}\text{)}$ , en el que  $R_{51}$  y  $R_{57}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, según se definen en el presente documento, o  $R_{51}$  y  $R_{57}$  forman juntos un anillo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, o un grupo cicloalquilo puente, según se definen en el presente documento.

El término “alquilsulfonamida” se refiere a un grupo sulfonamido según se define en el presente documento, unido a un grupo alquilo según se define en el presente documento.

20 El término “arilsulfonamida” se refiere a un grupo sulfonamido según se define en el presente documento, unido a un grupo arilo según se define en el presente documento.

El término “alquilcarbonilo” se refiere a  $R_{52}\text{-C(O)}_2\text{-}$ , en el que  $R_{52}$  es un grupo alquilo según se define en el presente documento.

El término “arilcarbonilo” se refiere al radical  $R_{55}\text{-C(O)}\text{-}$ , en el que  $R_{55}$  es un grupo arilo según se define en el presente documento.

25 El término “carboxamida” se refiere al radical  $\text{-C(O)N(R}_{52}\text{)(R}_{58}\text{)}$ , en el que  $R_{52}$  y  $R_{58}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, según se definen en el presente documento, o  $R_{51}$  y  $R_{57}$  forman juntos un anillo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, o un grupo cicloalquilo puente, según se definen en el presente documento.

30 El término “éster carboxílico” se refiere a  $\text{-C(O)OR}_{59}$ , en el que  $R_{59}$  es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo heterocíclico, según se definen en el presente documento.

El término “alcoialquilo” se refiere a un grupo alcoxilo según se define en el presente documento, unido a un grupo alquilo según se define en el presente documento. Ejemplos de grupos alcoialquilo son metoximetilo, metoxietilo, isopropoximetilo y similares.

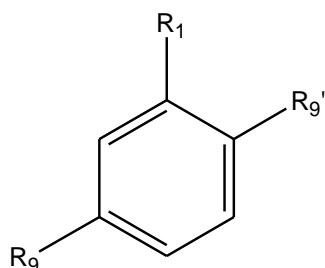
El término “amina” se refiere a cualquier compuesto orgánico que contiene al menos un átomo de nitrógeno básico.

35 El término “profármaco” se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en compuestos farmacológicamente activos. El diseño de los profármacos se estudia de forma general en Hardma *et al.* (Eds.), Goodman y Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª ed., páginas 11-16 (1996). Se lleva a cabo un estudio en profundidad en Higuchi *et al.*, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, y en Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987).

40 Los compuestos de la invención que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como enantiómeros ópticamente puros, diastereoisómeros puros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereoisómeros, mezclas racémicas de enantiómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Debe entenderse que la invención prevé e incluye todos estos isómeros y las mezclas de los mismos.

45 En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la rosácea, en el que el compuesto de fórmula (I) es:





(I)

en la que:

R<sub>1</sub> es  $-(CH_2)_aY$  o  $-CH=CH-(CH_2)_pZ$ ;5 Y es  $-SO_3H$ ,  $-SO_3^-X^+$ ,  $-SO_3R_3$ ,  $-PO_3H$ ,  $-PO_3^-X^+$ ,  $-PO_3R_3$ ;Z es  $-SO_3H$ ,  $-SO_3^-X^+$ ,  $-SO_3R_3$ ,  $-PO_3H$ ,  $-PO_3^-X^+$ ,  $-PO_3R_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2^-X^+$  o  $-CO_2R_3$ ;X<sup>+</sup> es un catión orgánico o un catión inorgánico, de manera que la carga general del compuesto es neutra;R<sub>9</sub> y R<sub>9'</sub> se seleccionan independientemente de  $-OH$  y  $-OR_2$ , en la que cuando R<sub>9</sub> y R<sub>9'</sub> son ambos  $-OR_2$ , entonces dichos R<sub>9</sub> y R<sub>9'</sub> pueden ser iguales o diferentes;

10 R<sub>2</sub> es; siempre que al menos uno de R<sub>9</sub> y R<sub>9'</sub> sea  $-OR_2$ ; un grupo alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo arilcarbonilo no sustituido, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilarilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxialquilo sustituido o no sustituido, un grupo carboxialquilo sustituido o no sustituido, en particular  $-CH_2-COOH$ , o un alcoxi-, ariloxi-, arilalcoxi- o alquilariloxi-carbonilalquilo sustituido o no sustituido, en particular  $-CH_2-COOR_3$ ;

R<sub>3</sub> es un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

a es un número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

20 En una realización particular, los derivados de 2,5-dihidroxibenceno de la invención o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos que están representados por la fórmula (I) que comprenden sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de la rosácea.

25 El catión X<sup>+</sup> en los compuestos de fórmula (I) puede ser un catión como se reivindica, e incluye aquellos descritos en Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (eds.), "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selections and Use", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Suiza, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002. El catión X se selecciona de manera que la carga total de los compuestos de fórmula (I) sea neutra.

En una realización particular de la invención, R<sub>1</sub> es  $-(CH_2)_aY$  o  $-CH=CH-(CH_2)_pY$ . Más particularmente, Y se selecciona de  $-SO_3H$ ,  $-SO_3^-X^+$  y  $-SO_3R_3$ .

30 En otra realización particular, R<sub>3</sub> se selecciona de metilo y etilo, isopropilo y C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, más particularmente metilo y etilo.

En otra realización particular, al menos uno de R<sub>9</sub> y R<sub>9'</sub> son, independientemente, un grupo alquilsulfoniloxilo sustituido o no sustituido, un grupo arilsulfoniloxilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilcarboniloxilo sustituido o no sustituido o un grupo arilcarboniloxilo sustituido o no sustituido.

35 Incluso, en otra realización particular, R<sub>2</sub> se selecciona de metilcarbonilo, fenilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo y bencilsulfonilo.

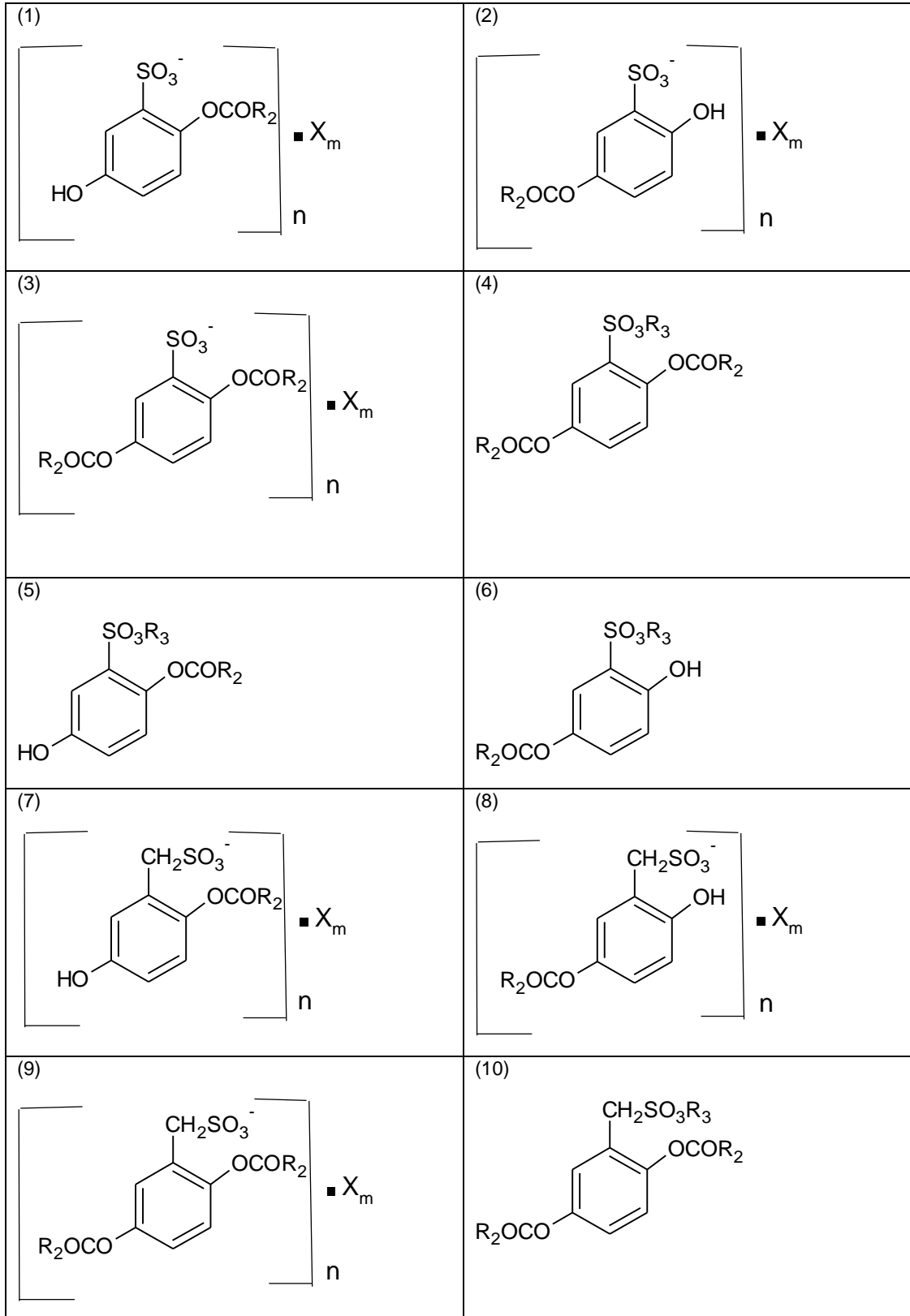
En otra realización particular de la invención, R<sub>2</sub> se selecciona de acetilo ( $-C(O)CH_3$ ), tosilo ( $-SO_2-C_6H_4-CH_3$ ) y p-clorofenoxiisobutirilo ( $-C(O)-C(CH_3)_2-O-C_6H_4Cl$ ).

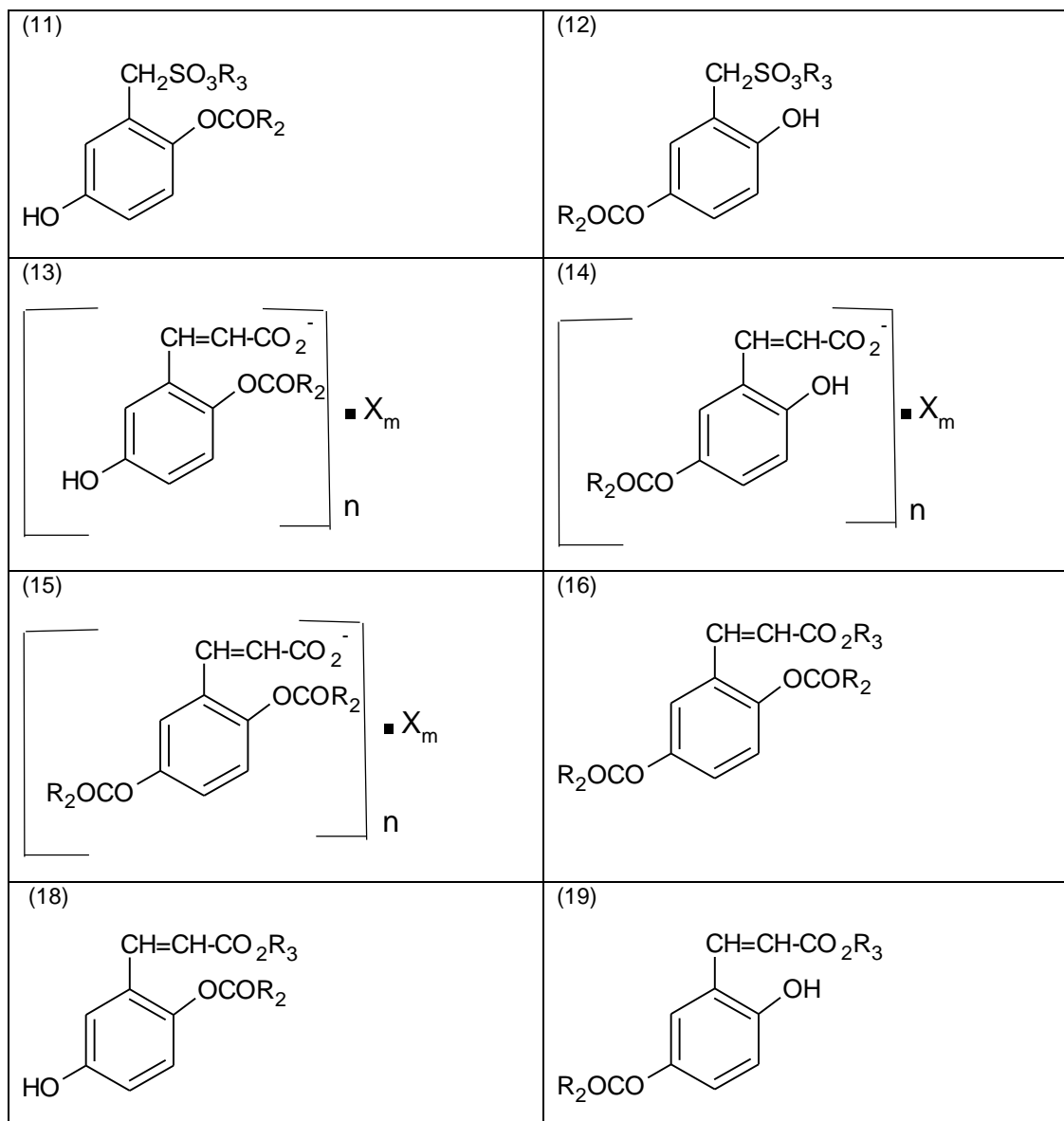
En una realización de la invención, el catión inorgánico es sodio, potasio, litio, calcio o magnesio.

40 En otra realización de la invención, el catión orgánico es  $[NH_{4-p}R_p]^+$ , en el que p en cada caso se selecciona independientemente de un número entero desde 0 hasta 4; y R es un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo o *n*-pentilo.

En otra realización de la invención, los cationes orgánicos son un grupo dietilamino  $[H_2N^+(C_2H_5)_2]$ , piperazina o piridina.

En otras realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son:





en los que:

n es un número entero desde 1 hasta 2;

5 m es un número entero desde 1 hasta 2; y

X, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son según se definen en el presente documento.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 5-hidroxi-2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)-bencenosulfónico;

ácido 2-hidroxi-5-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)-bencenosulfónico;

10 ácido 2,5-bis[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)-bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 5-hidroxi-2-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]-bencenohomosulfónico;

ácido 2-hidroxi-5-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]-bencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]-bencenohomosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

5 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

ácido 3-(5-hidroxi-2-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]fenil)-2-propenoico;

ácido 3-(2-hidroxi-5-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]fenil)-2-propenoico;

ácido 3-(2,5-bis[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]fenil)-2-propenoico;

10 ácido 3-(2-(acetiloxi)-5-hidroxifenil)-2-propenoico;

ácido 3-(5-(acetiloxi)-2-hidroxifenil)-2-propenoico;

ácido 3-(2,5-bis(acetiloxi)fenil)-2-propenoico;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Se prefieren particularmente los compuestos ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico; ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.

En una realización particular, la rosácea se selecciona de rosácea eritematotelangiectásica, rosácea papulopustular, rosácea fimatosa y rosácea ocular.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse por un experto en la técnica usando los métodos convencionales disponibles en el mercado. La síntesis de los compuestos de fórmula (I) se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense número 5.082.941; y "The Merck Index" 13ª edición, Merck & Co., R. Railway, NJ., EE.UU., 2001; las patentes estadounidenses números 5.082.841, 4.814.110, 4.613.332 y 4.115.648.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar también en forma de solvatos, particularmente en forma de hidratos. Los compuestos de fórmula (I) así como sus solvatos pueden prepararse por un experto en la técnica usando métodos convencionales y reactivos disponibles en el mercado.

25 Aunque se indicó previamente en una de las realizaciones preferidas con respecto a la definición del catión X, el alcance de esta invención incluye cualquier sal del mismo, particularmente cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales metálicas o sales de adición que pueden usarse en formas farmacéuticas. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o sales metálicas y pueden sintetizarse a partir de compuestos originales que contienen un residuo ácido o básico por medio de procesos químicos convencionales. Tales sales se preparan de forma general, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. Se prefieren de forma general los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de sales de adición de ácidos 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. Ejemplos de sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina y sales de aminoácidos básicos. Ejemplos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

45 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y no causan normalmente una reacción alérgica ni una reacción adversa similar, tales como molestias gástricas, mareos y similares cuando se administran a seres humanos. Según se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa preferiblemente que está aprobado por una agencia reguladora del gobierno estatal o federal o se enumera en la Farmacopea de los Estados Unidos o cualquier farmacopea, reconocida generalmente para su uso en animales y más particularmente en seres humanos.

Será evidente para los expertos en la técnica que el alcance de la presente invención también comprende sales que no son farmacéuticamente aceptables como medios posibles para obtener sales farmacéuticamente aceptables.

Según esta invención, el término "solvato" debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención que tiene otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) unida al mismo por medio de un enlace no covalente. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, preferiblemente alcoholatos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, metanolato por ejemplo.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases mediante métodos convencionales haciendo reaccionar el ácido o base adecuado con el compuesto.

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

15 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un derivado de éster de dobesilato tal como ácido 2-acetiloxi-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-acetiloxi-2-hidroxibencenosulfónico, o ácido 2,5-bis-acetiloxibencenosulfónico. En algunas realizaciones, sería deseable formular una composición de la invención con un principio activo que es un éster de dobesilato, por ejemplo, en la que el derivado de éster muestra una eficacia terapéutica mayor que el compuesto original en el tratamiento o la prevención de un estado descrito en el presente documento. En otras realizaciones, la invención incluye el uso de un derivado de éster de dobesilato como un profármaco, por ejemplo, para tratar un estado descrito en el presente documento, en el cuál el éster se metaboliza en el compuesto original en un paciente con el fin de alcanzar una eficacia terapéutica en el paciente.

20 La invención proporciona composiciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula (1) y al menos un agente terapéutico adicional, incluyendo pero sin limitarse a un esteroide, un retinoide, un compuesto antimicrobiano, un antioxidante, un compuesto antiinflamatorio, un análogo de la vitamina D, ácido salicílico, un antagonista de la endotelina, un agente inmunomodulador, un agente de inhibición / bloqueo de la angiogénesis, un compuesto que inhibe FGF, VEGF, EGF y HGF o sus receptores respectivos, un inhibidor de la tirosina cinasa, un inhibidor de la proteína cinasa C, metronidazol, dapsona, agentes vasoconstrictores y una combinación de dos o más de ellos.

25 En una realización de la invención, el agente terapéutico incluye compuestos antiinflamatorios. La invención también proporciona dichas composiciones en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse opcionalmente junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como un esteroide, un retinoide, un compuesto antimicrobiano, un antioxidante, un compuesto antiinflamatorio, un análogo de la vitamina D, ácido salicílico, un antagonista de la endotelina, un agente inmunomodulador, un agente de inhibición / bloqueo de la angiogénesis, un compuesto que inhibe FGF, VEGF, EGF y HGF o sus receptores respectivos, un inhibidor de la tirosina cinasa, un inhibidor de la proteína cinasa C, metronidazol, dapsona, agentes vasoconstrictores y una combinación de dos o más de ellos para tratar la rosácea.

35 Los esteroides adecuados incluyen pero no se limitan a budesonida, dexametasona, corticosterona, prednisolona y similares. Los esteroides adecuados se describen con más detalle en la bibliografía, tales como en The Merck Index en CD-ROM, 13<sup>a</sup> edición. En una realización preferida de la invención, los esteroides son dexametasona, prednisolona y corticosteroides.

40 Los retinoides adecuados incluyen pero no se limitan a análogos naturales y sintéticos de la vitamina A (retinol), aldehído de la vitamina A (retinal), ácido de la vitamina A (ácido retinoico (AR)), que incluye los ácidos todo en trans-, 9-cis- y 13-cis-retinoico), tretinoína, isotretinoína, alitretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, bexaroteno y similares. Los retinoides adecuados se describen también en el documento EP 0379367 A2, patentes estadounidenses números 4.887.805; 4.888.342; 5.514.825; 5.698.700; 5.696.162; 5.688.957; 5.677.451; 5.677.323; 5.677.320; 5.675.033; 5.675.024; 5.672.710; 5.688.175; 5.663.367; 5.663.357; 5.663.347; 5.648.514; 5.648.503; 5.618.943; 5.618.931; 5.618.836; 5.605.915; 5.602.130; 5.648.563; 5.648.385; 5.618.839; 5.559.248; 5.616.712; 45 5.616.597; 5.602.135; 5.599.819; 5.556.996; 5.534.516; 5.516.904; 5.498.755; 5.470.999; 5.468.879; 5.455.265; 5.451.605; 5.343.173; 5.426.118; 5.414.007; 5.407.937; 5.399.586; 5.399.561; 5.391.753. En algunas realizaciones preferidas de la invención, los retinoides son retinol, retinal, ácido retinoico, tretinoína, isotretinoína o alitretinoína.

50 Los compuestos antimicrobianos adecuados incluyen pero no se limitan a 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; aminoglucósidos tales como, por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, estreptomina, tobramicina y similares; carbacefemas 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 la beta-lactamasa; cefalosporinas tales como, por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, cefadroxilo, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima,

ceftriaxona, cefazolina, cefalaxina, cefepima y similares; quinolonas tales como, por ejemplo, ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino y similares; estreptograminas; sulfonamidas tales como, por ejemplo, mafenida, prontosil, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol y similares; y los fármacos de combinación tales como, por ejemplo, sulfametoxazol y trimetoprim y similares. Los compuestos antimicrobianos adecuados de la invención se describen con más detalle en la bibliografía, tales como en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9ª edición), McGraw-Hill, (1996); Merck Index en CD-ROM, 13ª edición; STN Express, file phar y file registry. En algunas realizaciones preferidas de la invención, los compuestos antimicrobianos son tetraciclina, eritromicina o clindamicina.

Los antioxidantes adecuados incluyen pero no se limitan a eliminadores de radicales libres, agentes quelantes de hierro, antioxidantes de molécula pequeña y enzimas antioxidantes y similares. Los agentes quelantes de hierro adecuados incluyen pero no se limitan a deferoxamina, deferiprona, ditiocarbamato, ácido etilendiaminotetraacético y similares. Los antioxidantes de molécula pequeña adecuados incluyen pero no se limitan a compuestos de hidralazina, glutatión, ácido ascórbico (vitamina C), vitamina E, cisteína, N-acetil-cisteína,  $\beta$ -caroteno, ubiquinona, ubiquinol-10, tocoferoles, coenzima Q, miméticos de la superóxido dismutasa tales como, por ejemplo, compuestos de nitróxido 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (TEMPO), DOXYL, PROXYL; 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (TEMPOL), M-40401, M-40403, M-40407, M-40419, M-40484, M-40587, M-40588 y similares. Las enzimas antioxidantes adecuadas incluyen pero no se limitan a superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, inhibidores de la NADPH oxidasa tales como, por ejemplo, apocinina, aminoguanidina, ONO 1714, S17834 (un derivado de benzo(b)piran-4-ona) y similares; inhibidores de la xantina oxidasa tales como, por ejemplo, alopurinol, oxipurinol, amflutizol, dietilditiocarbamato, 2-estirilcromonas, crisina, luteolina, canferol, quercetina, miricetina, isoramnetina, benzofenonas tales como 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 3,4,5,2',3',4'-hexahidroxibenzofenona y 4,4'-dihidroxibenzofenona; análogos de benzotiazinona tales como 2-amino-4H-1,3-benzotiazin-4-ona, 2-guanidina-4H-1,3-benzotiazin-4-ona y rodanina; derivados de N-hidroxi guanidina tales como PR5 (1-(3,4-dimetoxi-2-clorobencilidenamino)-3-hidroxi guanidina); 6-formilpterina y similares. Las enzimas antioxidantes pueden liberarse mediante terapia génica en forma de un vector viral y/o un vector no viral. Los antioxidantes adecuados se describen con más detalle en la bibliografía, tal como en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9ª edición), McGraw-Hill, 1995; y *The Merck Index* en CD-ROM, Decimotercera edición; y en STN Express, file phar y file registry. En algunas realizaciones preferidas, los antioxidantes son ácido ascórbico, vitamina E, apocinina, compuestos de hidralazina compuestos o miméticos de la superóxido dismutasa.

Los AINE adecuados incluyen pero no se limitan a paracetamol, acetaminofeno, aceclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, bendazaco, benoxaprofeno, bromfenaco, ácido buclóxico, butibufeno, carprofeno, cinmetacina, clopiraco, diclofenaco, etodolaco, felbinaco, ácido fenclóxico, fenbufeno, fenoprofeno, fentiazaco, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, indoprofeno, ketoprofeno, lonazolaco, loxoprofeno, ácido metiazínico, mofezolaco, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirazolaco, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, salicilamida, sulindaco, suprofen, suxibuzona, ácido tiaprofénico, tolmetina, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepiraco, aspirina, acetaminofeno, bumadizona, carprofeno, clidanaco, diflunisal, ácido enfenámico, fendosal, ácido flufenámico, flunixina, ácido gentísico, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, mesalamina, profármacos de los mismos, y similares. Los AINE adecuados se describen con más detalle 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 estadounidenses números 6.057.347 y 6.297.260 concedidas a NitroMed Inc. En algunas realizaciones preferidas, los AINE son paracetamol, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno o aspirina.

Los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) adecuados incluyen pero no se limitan a ketamina, dextrometorfano, memantina, amantadina, óxido nitroso, gaciclidina y similares. En algunas realizaciones preferidas, el antagonista del receptor de NMDA es dextrometorfano.

Los antagonistas de la endotelina adecuados incluyen pero no se limitan a atrasentán, bosentán, darusentán, enrasentán, sitaxsentán, sulfonamida, tezosentán, BMS 193884, BQ-123, SQ 28608 y similares. Los antagonistas de la endotelina adecuados se describen con más detalle en la bibliografía, tal como en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9ª edición), McGraw-Hill, 1995; y *The Merck Index* en CD-ROM, Decimotercera edición; y en STN Express, file phar y file registry.

Los agentes inmunomoduladores adecuados incluyen pero no se limitan a interferón  $\alpha$  IIb, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos autólogos, APC 8015 (Provenge), vacunas anti-cáncer, oligonucleótidos antisentido, bacilo de Calmette-Guerin (BCG) y similares.

Los análogos de la vitamina D adecuados incluyen pero no se limitan a los análogos de la vitamina D3 tales como colecalciferol, calcidiol, calcitriol y similares.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de los compuestos reivindicados para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la rosácea que comprende administrar, a un paciente que lo

- 5 necesite, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal y un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo descritos en el presente documento. Por ejemplo, puede administrarse al paciente una cantidad eficaz del al menos un compuesto de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I). En otra realización, una cantidad eficaz del al menos un compuesto de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) y al menos un agente terapéutico adicional que incluye pero no se limita a aquellos tales como, por ejemplo, un esteroide, un retinoide, un compuesto antimicrobiano, un antioxidante, un compuesto antiinflamatorio, un análogo de la vitamina D, ácido salicílico, un antagonista de la endotelina, un agente inmunomodulador, un agente de inhibición / bloqueo de la angiogénesis, un compuesto que inhibe FGF, VEGF, EGF y HGF o sus receptores respectivos, un inhibidor de la tirosina cinasa, un inhibidor de la proteína cinasa C, metronidazol, dapsona, agentes vasoconstrictores y una combinación de dos o más de ellos.
- 10 Los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno y/o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse por separado o como componentes de la misma composición en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- Otro aspecto de la invención es que los derivados de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) pueden usarse opcionalmente combinándolos entre sí. Dichas combinaciones pueden estar en la misma formulación o en formulaciones que se usarán de forma secuencial.
- 15 Cuando se administra por separado, el compuesto de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) puede administrarse aproximadamente al mismo tiempo como parte del régimen de tratamiento global, es decir como una terapia de combinación. La expresión "aproximadamente al mismo tiempo" incluye administrar el compuesto de 2,5-dihidroxibenceno simultánea, secuencialmente, al mismo tiempo, en momentos diferentes del mismo día, en días diferentes, siempre que se administre como parte de un régimen de tratamiento global, es decir una terapia de combinación o un cóctel terapéutico.
- 20 Cuando se administran, los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables y en las dosis descritas en el presente documento. Cuando los compuestos y composiciones de la invención se administran como una combinación de al menos un compuesto 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) y/o al menos un agente terapéutico adicional, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos adicionales que se sabe que son eficaces frente a la patología específica establecida como objetivo del tratamiento. Los agentes terapéuticos y/o los diferentes compuestos adicionales pueden administrarse simultáneamente con, después o antes de la administración del compuesto de 2,5-dihidroxibenceno.
- 25 En una realización de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) se administran por vía tópica, por vía transdérmica, por vía oral, por vía bucal, por vía parenteral, por inhalación, por vía rectal (por ejemplo, con el uso de supositorios), por vía intraocular o por vía ótica, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen excipientes, adyuvantes, y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, según se desee. En una realización particular, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) se administran mediante aplicación tópica
- 30 Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas, cápsulas de liberación sostenida, comprimidos, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos masticables, comprimidos sublinguales, comprimidos efervescentes, píldoras, suspensiones, polvos, gránulos y geles. Los compuestos activos en dichas formas farmacéuticas sólidas pueden mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas pueden comprender también, según se hace en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes de las sustancias inertes, por ejemplo, lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, los comprimidos, los comprimidos efervescentes y las píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse de manera que contengan una mezcla de las composiciones activas o compuestos de la invención y aceites vegetales. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto activo combinados con un sólido, un vehículo en polvo, tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, amilopectina, derivados de celulosa y gelatina. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse con recubrimientos entéricos.
- 35 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como agua. Dichas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión y edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes perfumantes.
- 40 Los supositorios para la administración vaginal o rectal de los compuestos y composiciones de la invención se destacan entre las formas de administración rectal y vaginal; tales supositorios pueden prepararse mezclando los compuestos o composiciones con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura rectal, de manera que se fundirán en el recto y la vagina y liberarán los compuestos y composiciones.
- 45 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables y estériles acuosas u oleosas pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede también ser una disolución o suspensión inyectable

estéril en un disolvente o diluyente no tóxico, aceptable para la vía parenteral, por ejemplo una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden usarse se encuentran el agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Los aceites fijos estériles se usan también de forma convencional como disolventes o medios de suspensión.

5 La administración tópica de los compuestos y composiciones de la invención pueden ser en forma de cremas, geles, lociones, líquidos, pomadas, disoluciones en aerosol, aerosoles, barras sólidas, emulsiones, microemulsiones y similares que pueden formularse según los métodos convencionales usando excipientes adecuados, tales como, por ejemplo, agentes emulsionantes, tensioactivos, espesantes, agentes protectores solares, agentes humectantes, agentes de enfriamiento, agentes relajantes de la piel, agentes acondicionadores de la piel, protectores de la piel, emolientes, agentes humectantes, colorantes y combinaciones de dos o más de ellos.

10 Los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse por vía transdérmica en forma de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. Pueden incorporarse de forma opcional otros componentes en los parches transdérmicos. Por ejemplo, las composiciones y/o parches transdérmicos pueden formularse con uno o más conservantes o agentes bacteriostáticos que incluyen pero no se limitan a hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, cloruro de benzalconio y similares. Pueden impregnarse bandas de tejido o bolas de un material de tipo venda, por ejemplo gasa, con las composiciones en disolución, loción, crema, pomadas u otras formas que pueden usarse también para la aplicación tópica. En una realización, las composiciones de la invención se administran en forma de un parche transdérmico. En otra realización, las composiciones de la invención se administran en forma de un parche transdérmico de liberación sostenida. Los parches transdérmicos de la invención pueden incluir cualquier forma convencional, tales como, por ejemplo, una matriz adhesiva, una matriz polimérica, un parche con un depósito, una estructura laminada monolítica o de tipo matriz, y están formados generalmente por una o más capas de refuerzo, adhesivos, potenciadores de la penetración, una membrana opcional que controla la velocidad, y un recubrimiento de liberación que se retira para exponer los adhesivos antes de la aplicación. Los parches de matriz polimérica también comprenden un material que forma una matriz polimérica.

15  
20  
25 Los parches transdérmicos adecuados se describen con más detalle en, por ejemplo, las patentes estadounidenses números 5.262.165, 5.948.433, 6.010.715 y 6.071.531.

Las composiciones de esta invención pueden incluir adicionalmente excipientes convencionales, es decir vehículos de sustancias orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables, adecuados para la aplicación parenteral que no reaccionen de forma peligrosa con el compuesto activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agua, disoluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, tensioactivos, ácido silícico, parafina viscosa, aceites perfumantes, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroetrales, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse, y si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, sales que modifican la presión osmótica, tampones, colorantes, agentes aromatizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan de forma peligrosa con los compuestos activos. Para la aplicación parenteral, los vehículos particularmente adecuados consisten en disoluciones preferiblemente oleosas u acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes. Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión e incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. La suspensión puede también contener opcionalmente estabilizantes.

30  
35  
40

Si se desea, la composición puede también contener cantidades minoritarias de agentes humectantes, agentes emulsionantes y/o agentes tamponantes del pH. La composición puede ser una disolución líquida, suspensión, emulsión, comprimido, píldora, cápsula, formulación de liberación sostenida o polvo. La composición puede formularse como un supositorio, con agentes aglutinantes tradicionales y vehículos tales como triglicéridos. Las formulaciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como manitol de calidad farmacéutica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio y similares.

45

Se conocen diferentes sistemas de liberación y pueden usarse para administrar los compuestos o composiciones de la invención, que incluyen, por ejemplo, encapsulación en liposomas, microburbujas, emulsiones, micropartículas, microcápsulas y similares. La dosificación requerida puede administrarse en forma unitaria única o en forma de liberación sostenida.

50

Las formas de liberación sostenida adecuadas así como los materiales y métodos para la preparación se describen en, por ejemplo, "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M. J. Hadgraft, J. y Roberts, M. S. (eds.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D. L. (ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2000); "Controlled Drug Delivery", vol. 1, Basic Concepts, Bruck, S. D. (ed.), CRC Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. y Yoshikawa, H., "Oral Drug delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), vol. 2, 698-728.

55

En una realización de la invención, la forma de administración oral de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno está en una forma de liberación sostenida que comprende adicionalmente al menos un recubrimiento o matriz. El

60



recubrimiento o matriz de liberación sostenida incluye pero no se limita a polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos insolubles en agua, polímeros modificados, ceras, grasas, alcoholes grasos, ácidos grasos, plastificantes naturales, semisintéticos o sintéticos o una combinación de dos o más de ellos.

5 Los polímeros insolubles en agua adecuados incluyen pero no se limitan a resinas acrílicas tales como, por ejemplo, poli(met)acrilatos, poli((met)acrilatos de alquilo(C<sub>1-4</sub>)), poli((met)acrilatos de dialquilo(C<sub>1-4</sub>)aminoalquilo(C<sub>1-4</sub>)) y/o copolímeros y similares, y combinaciones de dos o más de ellos; copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo con una razón molar de monómeros 2:1 (EUDRAGIT NE30D®), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de trietilamonio de metacrilato de etilo con una razón molar de monómeros 1:2:0,1 (EUDRAGIT RS®), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de trietilamonio de metacrilato de etilo con una razón molar de monómeros 1:2:0,2 (EUDRAGIT RL®) y similares, y combinaciones de dos o más de ellos.

Los polímeros insolubles en agua adecuados incluyen pero no se limitan a derivados de celulosa, tales como, por ejemplo, alquilcelulosas, etilcelulosa, ésteres de celulosa, acetato de celulosa, AQUACOAT®, SURELEASE® y similares.

15 Las ceras, grasas o alcoholes grasos naturales, semisintéticos o sintéticos adecuados incluyen pero no se limitan a cera de carnauba, cera de abejas, monoestearato de glicerol, monobehenato de glicerol, ditripalmitoestearato de glicerol, cera microcristalina, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico y similares, y combinaciones de dos o más de los mismos.

Los plastificantes adecuados incluyen pero no se limitan a diésteres lipófilos de un ácido dicarboxílico C<sub>6</sub>-C<sub>40</sub> alifático o aromático, alcoholes alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tales como, por ejemplo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo y similares; ésteres de ácido cítrico hidrófilos o lipófilos, tales como, por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethylo y similares; polietilenglicoles, propilenglicoles, ésteres de glicerol, tales como, por ejemplo, triacetina, MYVACET® (mono y diglicéridos acetilados, C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> a C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>O), triglicéridos de longitud de cadena media (MIGLYOL®), ácido oleico o mezclas de al menos dos de dichos plastificantes. Las formulaciones de liberación sostenida pueden comprender uno o más plastificantes en cantidades de aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 50% en peso, basado en la cantidad de polímero(s) usado(s).

Las formulaciones de liberación sostenida pueden comprender también otros excipientes convencionales conocidos por expertos en la técnica, tales como por ejemplo, lubricantes, pigmentos coloreados, tensioactivos y similares. Las formulaciones de liberación sostenida pueden contener también un recubrimiento entérico, de manera que sean gastroresistentes.

Los recubrimientos entéricos adecuados incluyen pero no se limitan a copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una razón molar de monómeros 1:1 (EUDRAGIT L®), copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una razón molar de monómeros 1:2 (EUDRAGIT S®), copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo con una razón molar de monómeros 1:1 (EUDRAGIT L30D-55®), copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo con una razón molar de monómeros 7:3:1 (EUDRAGIT FS®), goma shellac, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinatos, acetato-ftalatos de celulosa o una combinación de dos o más de ellos. Estos recubrimientos entéricos pueden usarse también opcionalmente en combinación con los poli(met)acrilatos insolubles en agua descritos en el presente documento. En una realización, los recubrimientos entéricos se usan en combinación con EUDRAGIT NE30D® y/o EUDRAGIT RL® y/o EUDRAGIT RS®.

Los recubrimientos entéricos pueden aplicarse usando procesos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, como los descritos en, por ejemplo, Johnson, J. L., "Pharmaceutical tablet coating", Coatings Technology Handbook (Segunda edición), Satas, D. y Tracton, A. A. (eds), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2001), 863-866; Carstensen, T., "Coating Tablets in Advanced Pharmaceutical Solids", Swarbrick, J. (ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2001), 455-468; Leopold, C. S., "Coated dosage forms for colon-specific drug delivery", Pharmaceutical Science & Technology Today, 2 (5), 197-204 (1999), Rhodes, C. T. and Porter, S. C., Coatings, en Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. Matiwitz, E. (ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), vol. 1, 299-311.

En una realización de la invención, las formulaciones de liberación sostenida que comprenden al menos un compuesto de 2,5-dihidroxibenceno de la invención están en una forma de liberación inmediata y en una forma de liberación sostenida en la misma formulación. La formulación puede comprender adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional, tal como, por ejemplo, agentes quimioterápicos, esteroides, retinoides, compuestos antimicrobianos, antioxidantes, compuestos antiinflamatorios y combinaciones de dos o más de ellos.

Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos para las cantidades eficaces de los compuestos y/o composiciones forma parte de la experiencia general de los expertos en la técnica. De forma general, la dosis necesaria para proporcionar una cantidad eficaz de los compuestos y composiciones, que puede ajustarse por un experto en la técnica, variará en función de la edad, salud, estado físico, sexo, dieta, peso, grado de trastorno del receptor, frecuencia del tratamiento y naturaleza y alcance del trastorno o enfermedad, estado médico del paciente, vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como actividad, eficacia, perfil farmacocinético y toxicológico del compuesto particular usado si se usa un sistema de administración del fármaco y si el compuesto se

administra como parte de una combinación de fármacos.

La cantidad de un compuesto de 2,5-dihidroxibenceno dado que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o estado particular dependerá de la naturaleza del trastorno o estado y puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales, que incluyen la referencia a Goodman y Gilman, anterior; The Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 1995; y Drug Facts and Comparisons, Inc., St. Louis, MO, 1993. La dosis exacta que va a utilizarse en la formulación, dependerá también en la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad o el trastorno y deberá elegirse por el médico y según la circunstancias del paciente.

La duración del tratamiento dependerá normalmente del estado particular, su gravedad, el estado del paciente y similares, y se determinará fácilmente por un experto en la técnica. Los ciclos ilustrativos del tratamiento 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 si se necesita.

Para tratar a un sujeto que padece un trastorno descrito en el presente documento, el tratamiento puede continuar hasta que se alcance al menos un 10% de mejora en los síntomas asociados con el estado. En otras realizaciones, el tratamiento se continúa hasta que el sujeto que necesite tal tratamiento experimente 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%, incluso más preferiblemente un 90% o más en un síntoma asociado con un trastorno descrito en el presente documento.

En una realización particular de la invención, un compuesto de fórmula (I) se administra al menos una vez por semana. En otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se administra al menos una vez al día. En todavía otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se administra dos veces al día. En otra realización particular, un compuesto de fórmula (I) se administra durante un periodo de al menos aproximadamente una semana. En otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se administra durante un periodo de al menos aproximadamente cuatro semanas.

Las cantidades terapéuticas pueden determinarse empíricamente y variarán con el estado particular que se está tratando, el sujeto, los componentes de la formulación particular, la forma farmacéutica y similares.

En una realización particular, un compuesto de fórmula (I) se presenta en una composición farmacéutica en una cantidad de al menos aproximadamente un 1% p/p. En otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se presenta 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.

En una realización, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) pueden administrarse por vía transdérmica, oral, bucal, parenteral, rectal o por inhalación en una cantidad de aproximadamente 0,05 g al día a aproximadamente 50 g al día. En realizaciones particulares, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) pueden administrarse por vía transdérmica, oral, bucal, parenteral, rectal, intraocular u ótica o por inhalación en una cantidad de aproximadamente 0,10 g al día a aproximadamente 25 g al día. En realizaciones más particulares, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) pueden administrarse por vía transdérmica, oral, bucal, parenteral, rectal, intraocular u ótica o por inhalación en una cantidad de aproximadamente 0,25 g al día a aproximadamente 10 g al día. En una realización más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,5 g al día a aproximadamente 5 g al día. En una realización incluso más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,75 g al día a aproximadamente 2,5 g al día. En otra realización particular, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 1 g al día a aproximadamente 1,5 g al día. Las cantidades particulares de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) pueden administrarse en forma de una dosis única una vez al día; o en dosis múltiples varias veces a lo largo del día completo; o como una formulación oral de liberación sostenida. En una realización de la invención, aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) se administran una vez al día (q.d.) por vía transdérmica, oral, bucal, parenteral, rectal, intraocular u ótica o por inhalación. En otra realización de la invención, aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) se administran dos veces al día (b.i.d) por vía transdérmica, oral, bucal, parenteral, rectal, intraocular u ótica o por inhalación. En otra realización de la invención, aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) se administran tres veces al día (t.i.d.) por vía transdérmica, oral, bucal, parenteral, rectal, intraocular u ótica o por inhalación. En otra realización de la invención, aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) se administran cuatro veces al día por vía transdérmica, oral, bucal, parenteral, rectal, intraocular u ótica o por inhalación.

En realizaciones particulares, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de fórmula (I) pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un

30% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I). En una realización más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) pueden administrarse por vía t3pica en una formulaci3n que comprende una cantidad de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 20% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I). En una realizaci3n incluso m3s particular, los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) pueden administrarse por vía t3pica en una formulaci3n que comprende una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 15% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I). En una realizaci3n m3s particular, los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) pueden administrarse por vía t3pica en una formulaci3n que comprende una cantidad de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I). En otra realizaci3n particular, los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) pueden administrarse por vía t3pica en una formulaci3n que comprende una cantidad de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I). En una realizaci3n m3s particular, los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) pueden administrarse por vía t3pica en una formulaci3n que comprende una cantidad de aproximadamente un 2,5% a aproximadamente un 4% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I). La formulaci3n t3pica que comprende los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) puede administrarse en forma de una dosis 3nica una vez al d3a; o en dosis m3ltiples varias veces a lo largo del d3a completo. En una realizaci3n de la invenci3n, la formulaci3n t3pica que comprende aproximadamente un 30%, un 20%, un 15%, un 10%, un 5%, un 2,5%, un 1%, un 0,5%, un 0,1% o un 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) se administra cuatro veces al d3a. En otra realizaci3n de la invenci3n, la formulaci3n t3pica que comprende aproximadamente un 30%, un 20%, un 15%, un 10%, un 5%, un 2,5%, un 1%, un 0,5%, un 0,1% o un 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) se administra tres veces al d3a. En todav3a otra realizaci3n de la invenci3n, la formulaci3n t3pica que comprende aproximadamente un 30%, un 20%, un 15%, un 10%, un 5%, un 2,5%, un 1%, un 0,5%, un 0,1% o un 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) se administra dos veces al d3a (b.i.d). En otra realizaci3n de la invenci3n, la formulaci3n t3pica que comprende aproximadamente un 30%, un 20%, un 15%, un 10%, un 5%, un 2,5%, un 1%, un 0,5%, un 0,1% o un 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxicbeno de fórmula (I) se administra una vez al d3a.

Tambi3n se describe un kit o envase que comprende un compuesto de fórmula (I), en forma envasada, acompa3ado por las instrucciones de uso. El compuesto de fórmula (I) puede envasarse en cualquier forma adecuada para su administraci3n, siempre y cuando el envase, cuando se considera junto con las instrucciones para su administraci3n, indique la forma en la que se va a administrar el compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, un kit puede comprender un compuesto de fórmula (I) en una forma farmac3utica unitaria, junto con las instrucciones de uso. Por ejemplo, tales instrucciones pueden indicar que la administraci3n de un compuesto de fórmula (I) es 3til en el tratamiento de la ros3cea. El compuesto de fórmula (I) puede envasarse en cualquier forma adecuada para su administraci3n. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (I) est3 en forma farmac3utica oral, por ejemplo, est3 en forma de un comprimido recubierto, entonces el kit puede comprender un recipiente sellado de comprimidos recubiertos, tiras de blister que contienen los comprimidos, o similares.

Seg3n lo anterior, pueden preverse diversas realizaciones f3cilmente y depender3an de la forma farmac3utica particular, la dosis recomendada, la poblaci3n de pacientes a la que va dirigido y similares. El envase puede estar en cualquier forma empleada com3nmente para el envasado de compuestos farmac3uticos y pueden utilizarse cualquiera de varias caracter3sticas tales como diferentes colores, envoltorios, envases a prueba de manipulaci3n, paquetes o tiras de bl3steres y similares.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos describen adicionalmente y permiten a una persona experta en la t3cnica preparar y usar la presente invenci3n.

45 Ejemplo 1: Efecto del 2,5-dihidroxicbenoato en la fibrosis (compuesto referencia)

Se implantaron esponjas de gelatina est3riles (1 mm<sup>3</sup>; Curaspon Dental, Clinimed Holding, Zwanenburg, Pa3ses Bajos) de forma subcut3nea en la regi3n dorsal del cuello en ratas Sprague-Dawley tras la inducci3n de anestesia intraperitoneal. Los animales se dividieron en dos grupos: en el grupo A, las esponjas se humedecieron con 200  $\mu$ l de soluci3n salina que conten3a 25  $\mu$ g/ml de heparina y 10  $\mu$ g/ml de FGF b3sico (bFGF); en el grupo B, las esponjas se humedecieron en la misma soluci3n que en el grupo A, pero dicha disoluci3n adem3s conten3a 2,5-dihidroxicbenoato (100  $\mu$ M). Tras 7 d3as, se extrajeron las esponjas y las grasas subcut3neas circundantes y se analizaron histol3gicamente. Los septos de tejido conjuntivo (fibroblastos, fibras de col3geno y fibras el3sticas) que separan los l3bulos adiposos entre s3 se analizaron para demostrar el efecto antifibr3tico del 2,5-dihidroxicbenoato.

55 La aplicaci3n combinada de bFGF y 2,5-dihidroxicbenoato en las esponjas de gelatina reduce la fibrosis inducida por bFGF, ya que los septos de tejido conjuntivo en el tejido adiposo conten3an menos fibroblastos cuando est3 presente el 2,5-dihidroxicbenoato, tal como se muestra en la comparaci3n entre la figura 1A y la figura 1B.

Estos datos apoyan el uso de compuestos de 2,5-dihidroxicbeno para tratar procesos fibr3ticos tanto locales como generales.

Ejemplo 2: El 2,5-dihidroxibenzoato inhibe la proliferación celular en el glioma (compuesto referencia).

El siguiente ejemplo muestra la eficacia del 2,5-dihidroxibenzoato para reducir la capacidad proliferativa de las células de glioma y apoya el uso del compuesto para tratar gliomas.

5 La línea celular usada eran células C6 de glioma de rata. Las células se cultivaron tal como se describió previamente (Cuevas P *et al. Neurol Res*, 2005). Las células se cultivaron como células adherentes en medio Eagle modificado con Dulbecco, complementado con un 7,5% (v/v) de suero bovino fetal, 10 µg/ml de estreptomycin y 10 unidades/ml de penicilina. Las células tumorales se sembraron en placas de 24 pocillos a una densidad de 10.000 células/pocillo y se incubaron a 37°C en una cámara húmeda con un 5% de CO<sub>2</sub>. Una vez adheridas, las células se trataron o no (controles) con 2,5-dihidroxibenzoato a 100, 200, 500 o 1000 µM y se dejaron proliferar durante 48 h. Tras este tiempo se evaluó la proliferación de las células de glioma por medio de la tinción de las células fijadas con violeta cristal. El número de células es proporcional a la cantidad de colorante retenido, que se determinó espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 595 nm una vez que el colorante se extrajo de las células.

15 El tratamiento con 2,5-dihidroxibenzoato inhibió la proliferación de células C6 de glioma de rata de una forma dependiente de la concentración, un efecto que era estadísticamente significativo a las concentraciones de 500 y 1000 µM (figura 2).

Ejemplo 3: Efecto del ácido 2,5-dihidroxicinámico (compuesto referencia) en la proliferación de células C6 de glioma de rata.

20 El siguiente ejemplo muestra la eficacia del ácido 2,5-dihidroxicinámico (ácido 3-(2,5-dihidroxifenil)-2-propenoico; 2,5-DHC) para reducir la capacidad proliferativa de las células de glioma y apoya el uso del compuesto en el tratamiento de los gliomas.

25 La línea celular usada era la línea celular C6 y el experimento se llevó a cabo tal como se describió en el ejemplo 2. Una vez adheridas, las células se trataron o no (controles) con concentraciones crecientes de 2,5-DHC (10, 25, 50 y 100 µM) y se dejaron proliferar durante 48 h. Tras este tiempo se evaluó la proliferación de las células de glioma por medio de la tinción de las células fijadas con violeta cristal. El número de células es proporcional a la cantidad de colorante retenido, que se determinó espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 595 nm una vez que el colorante se extrajo de las células. El 2,5-DHC a la concentración de 50 µM redujo la proliferación de las células C6 a menos de la mitad, mientras que la proliferación se redujo a una décima parte en presencia de 100 µM de 2,5-DHC (figura 3).

30 Ejemplo 4: Efectos del 2,5-dihidroxibencenosulfonato (compuesto referencia) y el 2,5-diacetoxibencenosulfonato en la progresión de gliomas subcutáneos ya establecidos en ratas.

35 Se cultivaron células C6 de glioma de rata tal como se describió previamente (Cuevas P *et al. Neurol Res*, 2005). Las células C6 cultivadas hasta la confluencia en matraces de 75 cm<sup>2</sup> se extrajeron y se implantaron bajo la piel abdominal en ratas anestesiadas. Se observó la existencia de un tumor en la zona de implantación cinco días tras el implante de las células tumorales. Sólo las ratas en las que se observó la existencia de un tumor se asignaron aleatoriamente para tratarse con inyecciones intraperitoneales diarias de 2,5-dihidroxibencenosulfonato (DHBS; 100 mg/kg/día), 2,5-diacetoxibencenosulfonato (DABS; 100 mg/kg/día) o el vehículo (NaCl al 0,9%). Tras 10 días de tratamiento, se extrajeron los gliomas subcutáneos y se calculó su volumen según la fórmula  $V=4/3\pi \cdot (L/2) \cdot (A/2)^2$  (en mm<sup>3</sup>) en la que L es el diámetro mayor y A es el diámetro menor, expresados ambos en mm.

40 En términos generales, el tamaño de los tumores obtenidos de las ratas tratadas con el vehículo era mayor que el de los obtenidos de las ratas tratadas con DHBS o DABS (figura 4). En realidad, el tamaño promedio de los gliomas subcutáneos obtenidos de las ratas tratadas con DHBS era menor que el de las ratas tratadas con vehículo, y este volumen promedio era incluso menor en las ratas tratadas con DABS (figura 5A). Además, en el grupo de ratas tratadas con DABS, a pesar del hecho de que todas las ratas tenían tumores establecidos antes del tratamiento, 4 ratas estaban libres de tumores cuando finalizó el tratamiento. De hecho, un análisis de probabilidad estadístico (prueba de  $\chi^2$ ) mostró que hay una probabilidad mayor de estar libre de tumores en el grupo tratado con DABS que en el grupo tratado con DHBS (figura 5B).

Este ejemplo demuestra el efecto inhibitorio del 2,5-dihidroxibencenosulfonato en la progresión de gliomas heterotópicos ya establecidos y que la administración de 2,5-acetoxibencenosulfonato representa una ventaja significativa sobre la administración 2,5-dihidroxibencenosulfonato en el tratamiento de estos tumores.

50 Ejemplo Referencia 5: Efecto del 2,5-diacetoxibencenosulfonato en la apoptosis de gliomas subcutáneos ya establecidos en ratas.

55 Las células tumorales eluden el proceso de muerte celular programada o apoptosis que experimentan las células normales. La inducción de apoptosis en las células tumorales es una forma de afrontar el desarrollo de un tumor. Para evaluar el efecto del 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DABS) en la apoptosis de las células tumorales, se realizaron cortes de 6 µm de espesor de los gliomas subcutáneos descritos en el ejemplo 4. Se tiñeron los cortes

con hematoxilina y eosina y se observaron con un aumento de 313 veces usando aceite de inmersión. En estas condiciones, la apoptosis celular se muestra por la existencia de cuerpos apoptóticos que aparecen como gránulos fuertemente cromogénicos en el núcleo celular que está fragmentado frecuentemente. Tal como puede observarse en la figura 6A, la presencia de células tumorales en el proceso de apoptosis es muy escasa en los gliomas obtenidos de las ratas tratadas sólo con el vehículo. Sin embargo, puede observarse un gran número de células tumorales en apoptosis en los tumores de las ratas tratadas con DABS (100 mg/kg/día) durante 10 días (figura 6B).

Este ejemplo muestra la capacidad del tratamiento de DABS para promover la apoptosis en células tumorales de gliomas subcutáneos ya establecidos, una propiedad que contribuye definitivamente al efecto inhibitor del tratamiento con DABS en el crecimiento de estos tumores mostrados en el ejemplo previo.

Ejemplo Referencia 6: Efecto de 2,5-diacetoxibencenosulfonato en la proliferación de células tumorales humanas.

Las líneas celulares usadas fueron las células PC-3 de cáncer de próstata humano y las células A549 de cáncer de pulmón humano. Se sembraron 2000 células por pocillo en placas de 96 pocillos y se dejó que se adhirieran toda la noche. Entonces, las células se trataron o no (controles) con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS) (1-200  $\mu$ M) y se dejaron proliferar durante 96 h. Tras este tiempo, se evaluó la proliferación de las células PC-3 y A549 mediante la determinación del número final de células por medio del método de viabilidad de la sal de tetrazolio amarillo (XTT). Se expresaron los datos como el porcentaje de control (sin tratamiento). Tal como puede observarse en la figura 7, el DABS produjo una inhibición significativa de la proliferación de células de cáncer de próstata humano y de cáncer de pulmón.

Ejemplo Referencia 7: Efecto de 2,5-diacetoxibencenosulfonato en la progresión de tumores subcutáneos en un modelo de implantación de células de cáncer de próstata en ratones atímicos.

Se inyectaron  $5 \times 10^6$  células PC-3 de cáncer de próstata humano de forma subcutánea en ratones atímicos macho (Nu/Nu) de 6-8 semanas de edad y peso de 20-26 g. Diez días tras la implantación de las células tumorales, los ratones se dividieron aleatoriamente en dos grupos: uno de ellos recibió una inyección diaria de 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS) por vía intraperitoneal a una dosis de 100 mg/kg disuelto en solución salina (NaCl al 0,9%) mientras que el otro grupo recibió una inyección diaria del vehículo (solución salina). Los tratamientos se administraron durante 15 días. Los volúmenes de los tumores inducidos por la implantación de células PC-3 se midieron a través de la piel en días alternos usando un calibrador Vernier. Se calculó el volumen usando la fórmula  $V=(D \times d)/2$ , en la que D es el diámetro mayor en mm, d es el diámetro menor en mm y V es el volumen en  $\text{mm}^3$ . Al final del tratamiento, se sacrificaron los ratones y se pesaron los tumores. Tal como puede observarse en la figura 8A, el tratamiento con DABS redujo significativamente el crecimiento tumoral de células de próstata humana en ratones atímicos. Este efecto inhibitor del DABS en el volumen tumoral se corresponde con una reducción significativa del peso del tumor extraído cuando finalizó el tratamiento en el grupo tratado con DABS (figura 8B).

Los ésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato descritos en la presente invención no son sólo profármacos para administrar finalmente el 2,5-dihidroxibencenosulfonato. Los siguientes ejemplos muestran que estos compuestos, de una forma completamente inesperada, tienen por sí mismos actividad farmacológica de interés en la invención sin necesidad de convertirse en 2,5-dihidroxibencenosulfonato.

Ejemplo 8: 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 el FGF-1 en cultivos quiescentes de fibroblastos de Balb/c 3T3 por el 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato (figura 9), 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato (figura 10) y 2,5-diacetoxibencenosulfonato (figura 11). Los compuestos evaluados se usaron en forma de sal de potasio, excepto en el primer caso en que se usaron sales de calcio. Los experimentos se llevaron a cabo según lo descrito en Fernández-Tornero C *et al. J Biol Chem*, 2003.

Ejemplo 9: Efecto de monoésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato (compuesto referencia) en la proliferación de células C6 de glioma de rata.

El ejemplo siguiente muestra la eficacia de los monoésteres del 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 las células de glioma y apoya el uso del compuesto en el tratamiento de gliomas.

La línea celular usada era la línea celular C6 y el experimento se llevó a cabo tal como se describió en los ejemplos 2 y 3. Una vez adheridas, las células se trataron o no (controles) con (5A-2HBS) (500  $\mu$ M) o (2A-5HBS) (500  $\mu$ M) y se dejaron proliferar durante 48 H. Tras este tiempo, la proliferación de las células de glioma se evaluó por medio de la tinción de las células fijadas con violeta cristal. El número de células es proporcional a la cantidad de colorante retenido, que se determinó espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 595 nm una vez que el colorante se extrajo de las células.

Ambos monoésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato, (5A-2HBS) y (2A-5HBS), produjeron la inhibición de la proliferación de las células de glioma de rata (figura 12).

Ejemplo 10: Análisis de la interacción estructural de los ésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato con el factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF-1).

5 Se calcularon y representaron las estructuras de los complejos basándose en la difracción de cristales de los complejos del ácido FGF-1:2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, ácido FGF-1:5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfónico y ácido FGF-1:2,5-diacetoxibencenosulfónico. La figuras 13, 14 y 15, que muestran la superficie de la proteína teñida según su potencial electrostático (rojo, carga negativa; azul, carga positiva; blanco, regiones sin carga), muestran la forma en la que el ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, el ácido 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfónico y el ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico interaccionan, respectivamente, con el FGF-1. La densidad electrónica del compuesto, con contorno  $1\sigma$  (figuras 13-15, paneles C), permitió localizar y determinar las orientaciones de los compuestos con respecto a la proteína (figuras 13-15, 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 sitio que está muy cercano al que se ha descrito que está ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- $\pi$  con el grupo  $N^{\epsilon}$  de lisina 132, que se marca en las figuras 13-15, paneles A, como referencia.

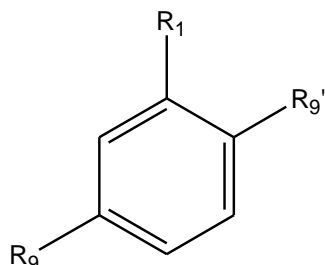
Aunque se han tratado las realizaciones específicas de la invención objeto, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa. Un experto en la técnica apreciará que pueden hacerse a la invención numerosos cambios y modificaciones. El alcance completo de la invención está limitado por las reivindicaciones.

20

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un derivado de 2,5-dihidroxibenceno representado por la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la rosácea, en el que el compuesto de fórmula (I) es:

5



(I)

en la que:

R<sub>1</sub> es  $-(\text{CH}_2)_a\text{Y}$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ ;10 Y es  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3^-\text{X}^+$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}_3$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3^-\text{X}^+$ ,  $-\text{PO}_3\text{R}_3$ ;Z es  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3^-\text{X}^+$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}_3$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3^-\text{X}^+$ ,  $-\text{PO}_3\text{R}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2^-\text{X}^+$  o  $-\text{CO}_2\text{R}_3$ ;X<sup>+</sup> es un catión orgánico o un catión inorgánico, de manera que la carga general del compuesto es neutra;R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' se seleccionan independientemente de  $-\text{OH}$  y  $-\text{OR}_2$ , en la que cuando R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' son ambos  $-\text{OR}_2$ , entonces dichos R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' pueden ser iguales o diferentes, siempre que al menos uno de R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' sea  $-\text{OR}_2$ ;15 R<sub>2</sub> es un grupo alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido;R<sub>3</sub> es un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

a es un número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

20 2. Uso según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es  $-(\text{CH}_2)_a\text{Y}$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p\text{Y}$ .3. Uso según la reivindicación 2, en el que Y se selecciona de  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3^-\text{X}^+$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}_3$ .4. Uso según la reivindicación 2, en el que R<sub>3</sub> se selecciona de metilo y etilo.5. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que R<sub>2</sub> se selecciona de metilcarbonilo, fenilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo y bencilsulfonilo.

25 6. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 5-hidroxi-2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]-bencenosulfónico];

ácido 2-hidroxi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]-bencenosulfónico];

ácido 2,5-bis[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]-bencenosulfónico];

30 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 5-hidroxi-2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]-bencenohomosulfónico];

ácido 2-hidroxi-5-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]-bencenohomosulfónico];

ácido 2,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}-bencenohomosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

5 ácido 3-(5-hidroxi-2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)fenil)-2-propenoico;

ácido 3-(2-hidroxi-5-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)fenil)-2-propenoico;

ácido 3-(2,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}fenil)-2-propenoico;

ácido 3-(2-(acetiloxi)-5-hidroxifenil)-2-propenoico;

ácido 3-(5-(acetiloxi)-2-hidroxifenil)-2-propenoico;

10 ácido 3-(2,5-bis(acetiloxi)fenil)-2-propenoico;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Uso según la reivindicación 6, en el que los compuestos de fórmula I se seleccionan de: ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico; ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)-bencenosulfónico.

15 8. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la rosácea se selecciona de rosácea eritematotelangiectásica, rosácea papulopustular, rosácea fimatosa y rosácea ocular.

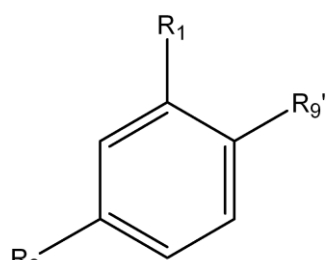
9. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el medicamento se va a administrar por vía tópica.

10. Uso según las reivindicaciones 1 a 8, en el que el medicamento se va a administrar por vía oral, por vía bucal, por vía parenteral, por vía transdérmica, por inhalación, por vía rectal, por vía intraocular o por vía ótica.

20 11. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el medicamento comprende al menos un agente terapéutico adicional.

25 12. Uso según la reivindicación 11, en el que el al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un esteroide, un retinoide, un compuesto antimicrobiano, un antioxidante, un compuesto antiinflamatorio, un análogo de la vitamina D, ácido salicílico, un antagonista de la endotelina, un agente inmunomodulador, un agente de inhibición / bloqueo de la angiogénesis, un compuesto que inhibe FGF, VEGF, EGF y HGF o sus receptores respectivos, un inhibidor de la tirosina cinasa, un inhibidor de la proteína cinasa C, metronidazol, dapsona, agentes vasoconstrictores y una combinación de dos o más de ellos.

13. Un derivado de 2,5-dihidroxibenceno representado por la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la rosácea, en el que el compuesto de fórmula (I) es:



30 (I)

en la que:

R<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>Y o -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Z;

Y es -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>.X<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sub>3</sub>, -PO<sub>3</sub>H, -PO<sub>3</sub><sup>-</sup>.X<sup>+</sup>, -PO<sub>3</sub>R<sub>3</sub>;

35 Z es -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>.X<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sub>3</sub>, -PO<sub>3</sub>H, -PO<sub>3</sub><sup>-</sup>.X<sup>+</sup>, -PO<sub>3</sub>R<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub><sup>-</sup>.X<sup>+</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

X<sup>+</sup> es un catión orgánico o un catión inorgánico, de manera que la carga general del compuesto es neutra;



## ES 2 430 204 T3

$R_9$  y  $R_{9'}$  se seleccionan independientemente de  $-OH$  y  $-OR_2$ , en la que cuando  $R_9$  y  $R_{9'}$  son ambos  $-OR_2$ , entonces dichos  $R_9$  y  $R_{9'}$  pueden ser iguales o diferentes, siempre que al menos uno de  $R_9$  y  $R_{9'}$  sea  $-OR_2$ ;

$R_2$  es un alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido;

5  $R_3$  es un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

a es un número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

10 14. Un derivado de 2,5-dihidroxibenceno, el cual 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 terapéutico y/o profiláctico de rosácea.

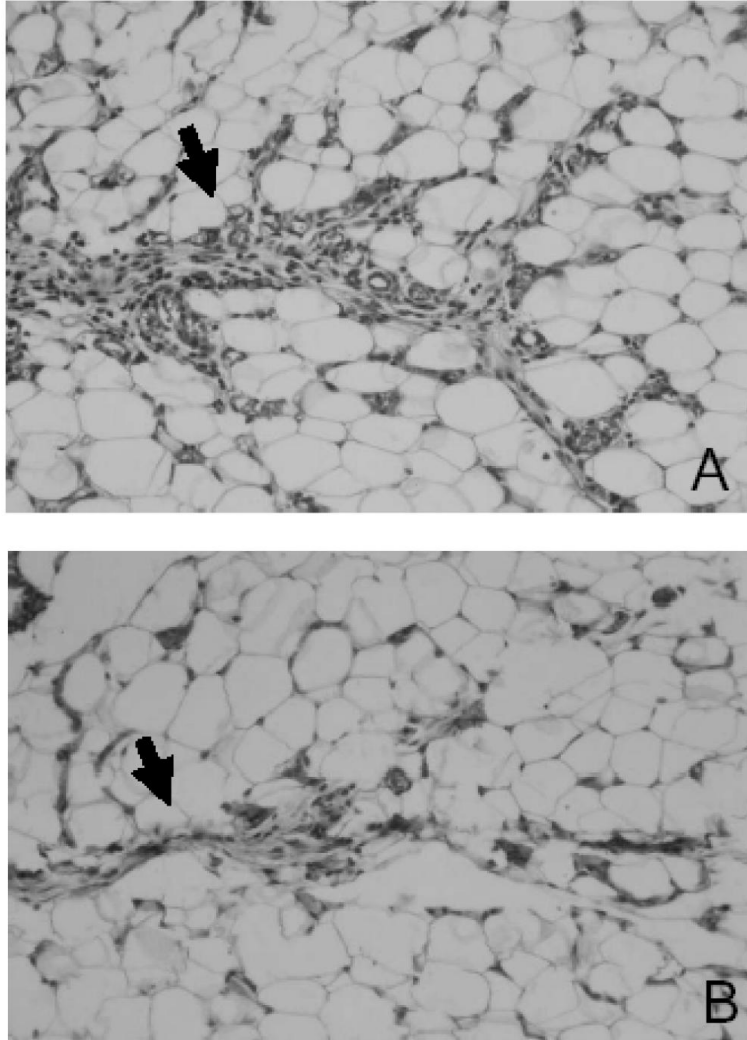


Figura 1

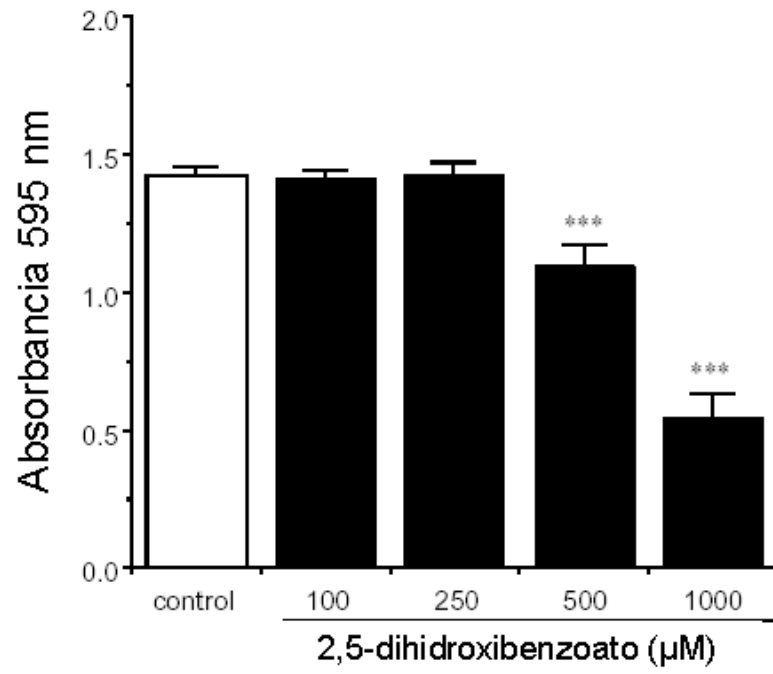


Figura 2

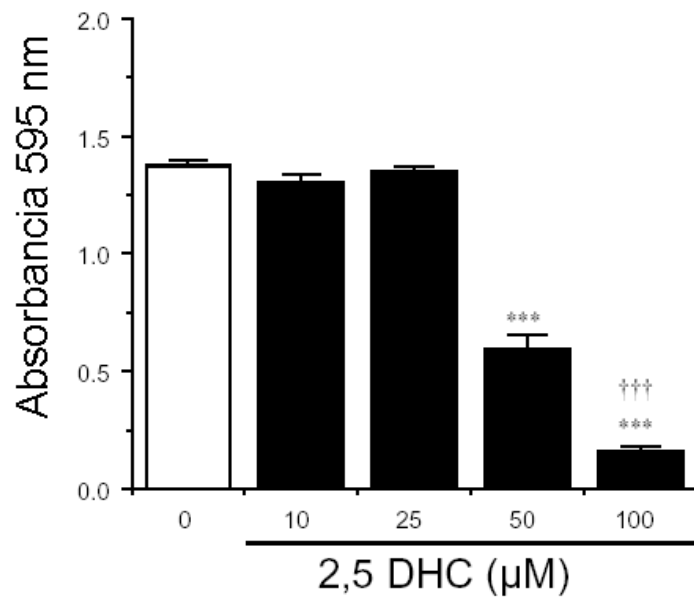
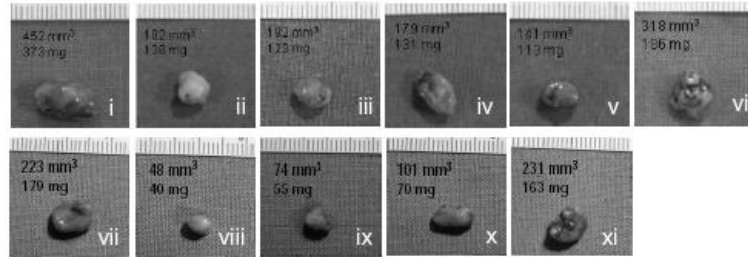
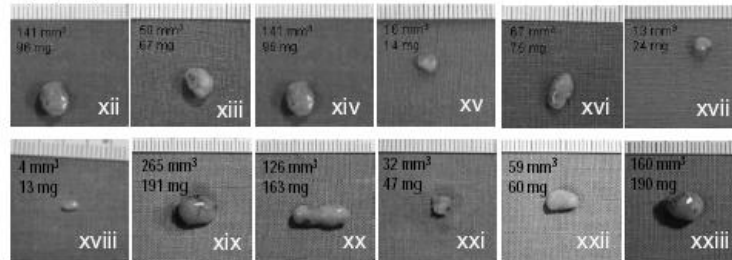


Figura 3

Vehículo (0.9% NaCl)



DHBS (100 mg/kg/día)



DABS (100 mg/kg/día)

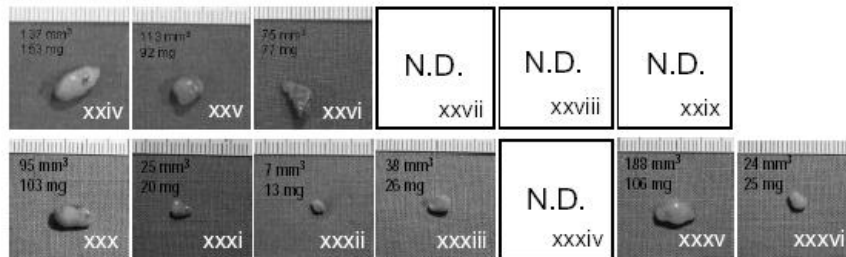


Figura 4

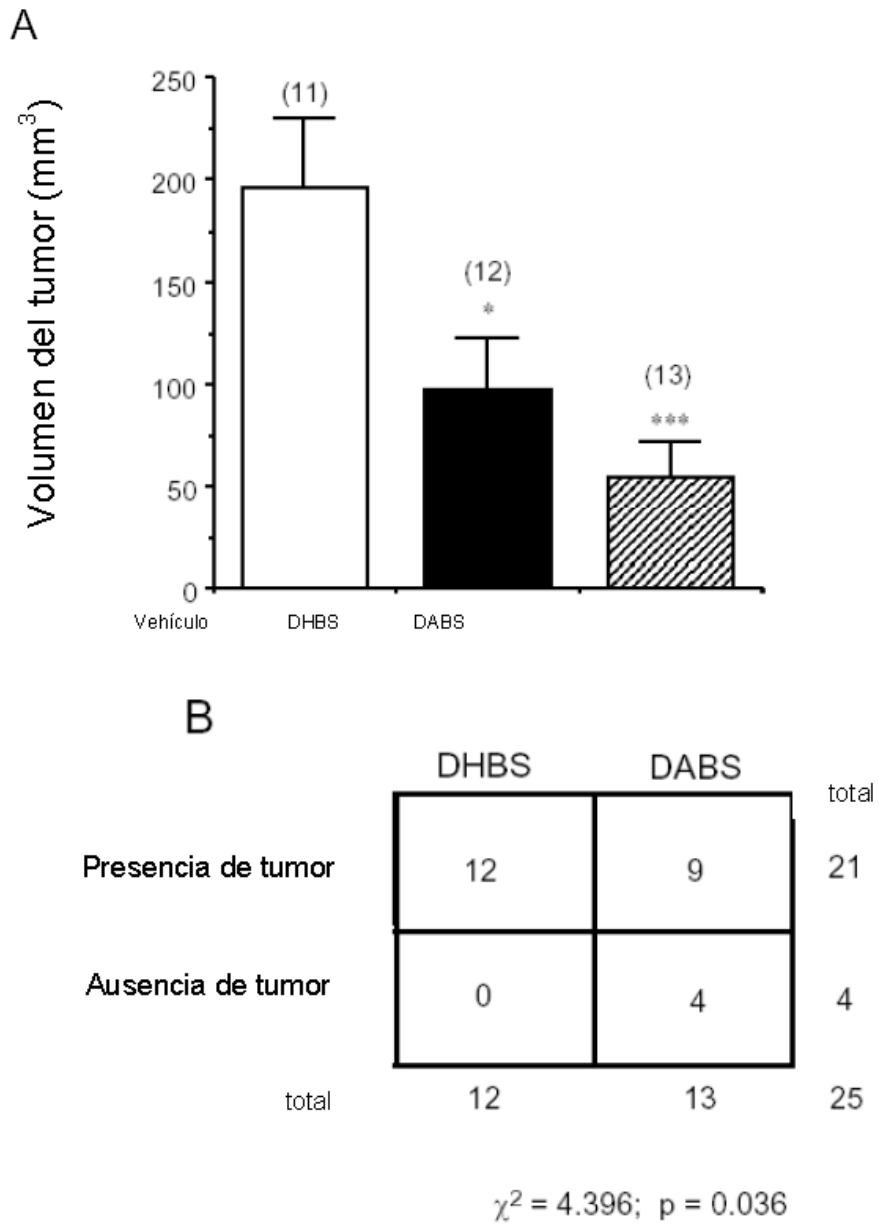


Figura 5

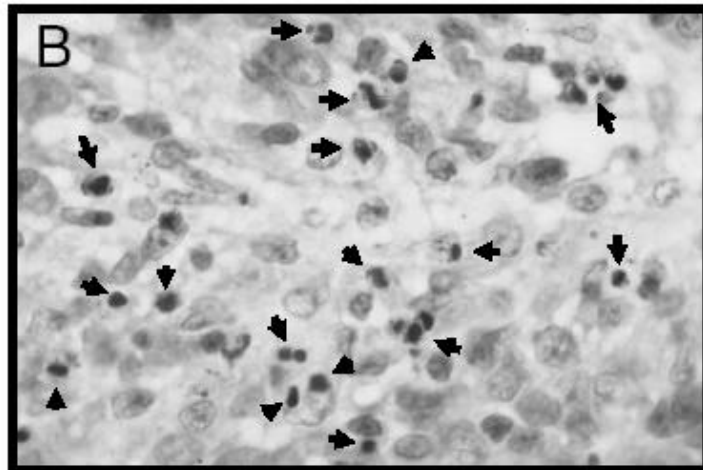
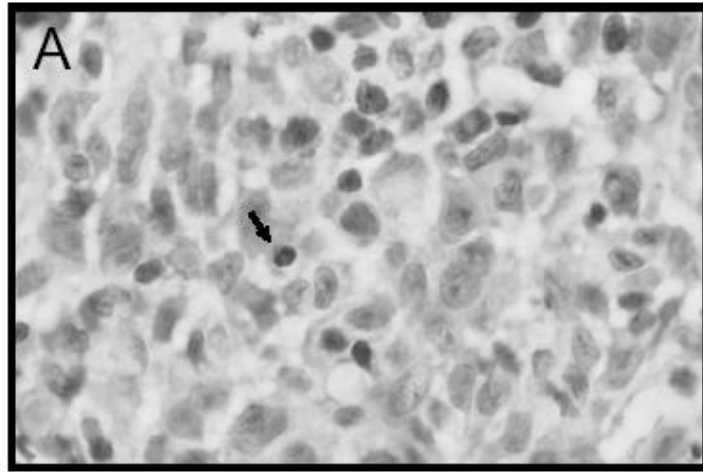


Figura 6

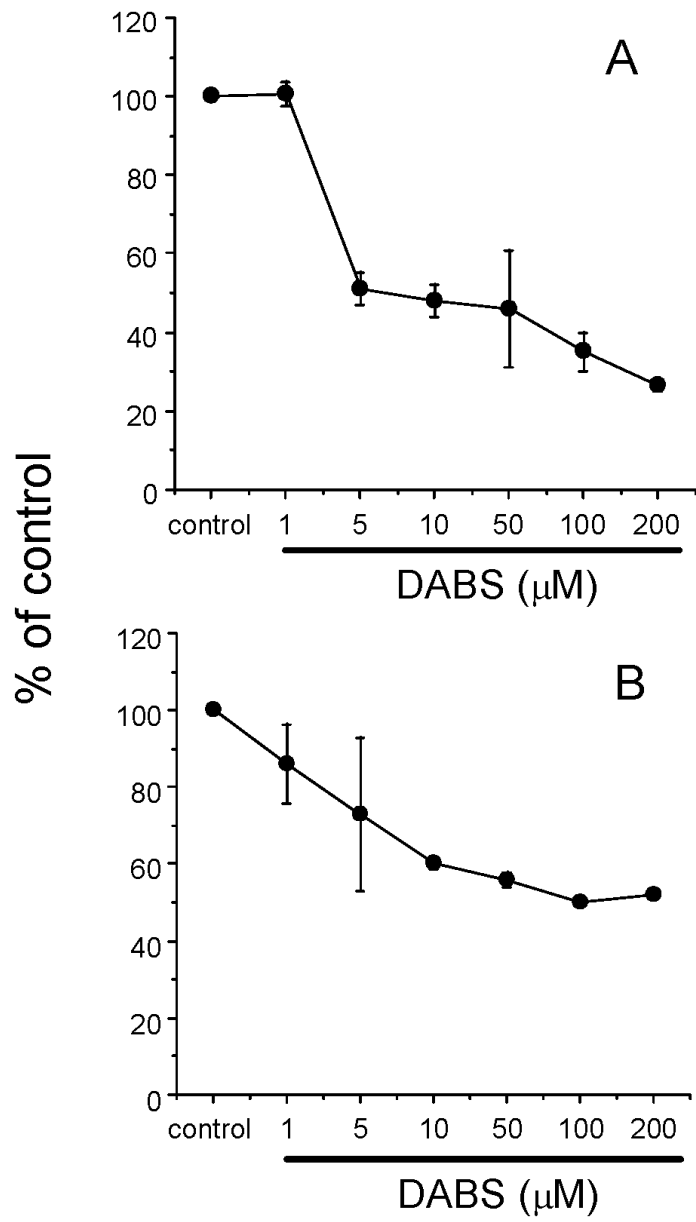


Figura 7



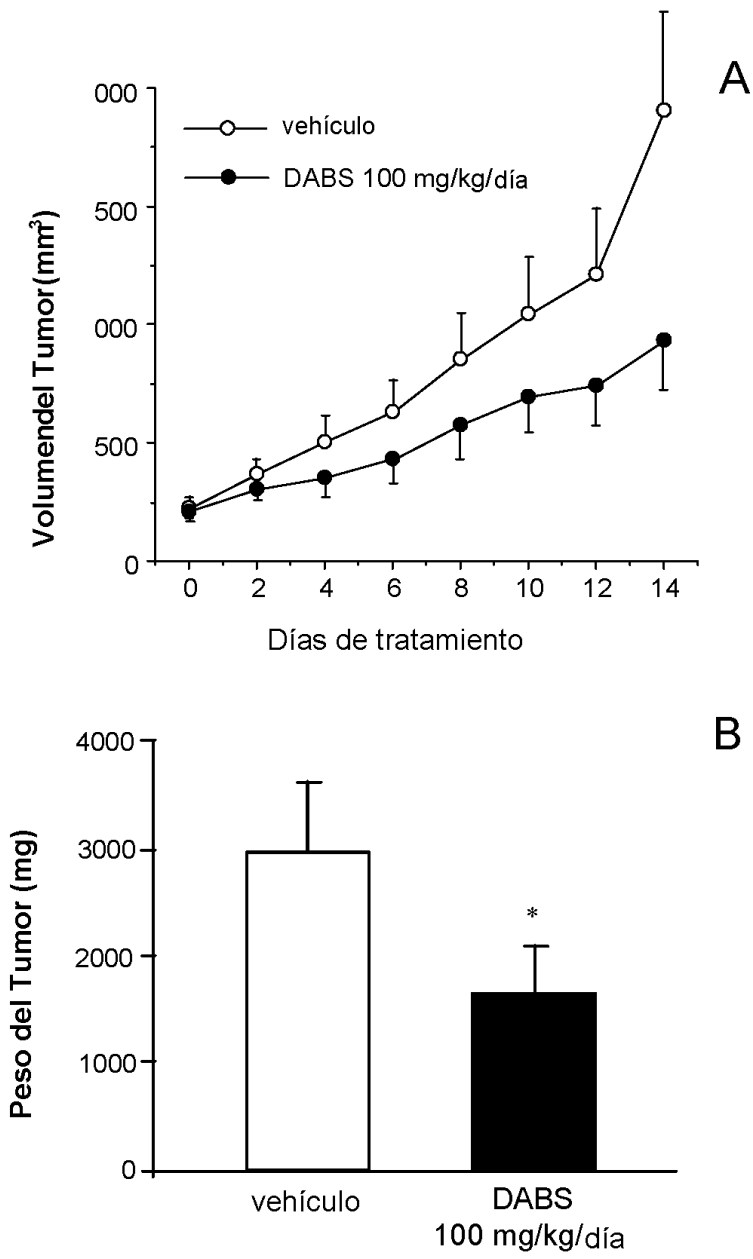


Figura 8

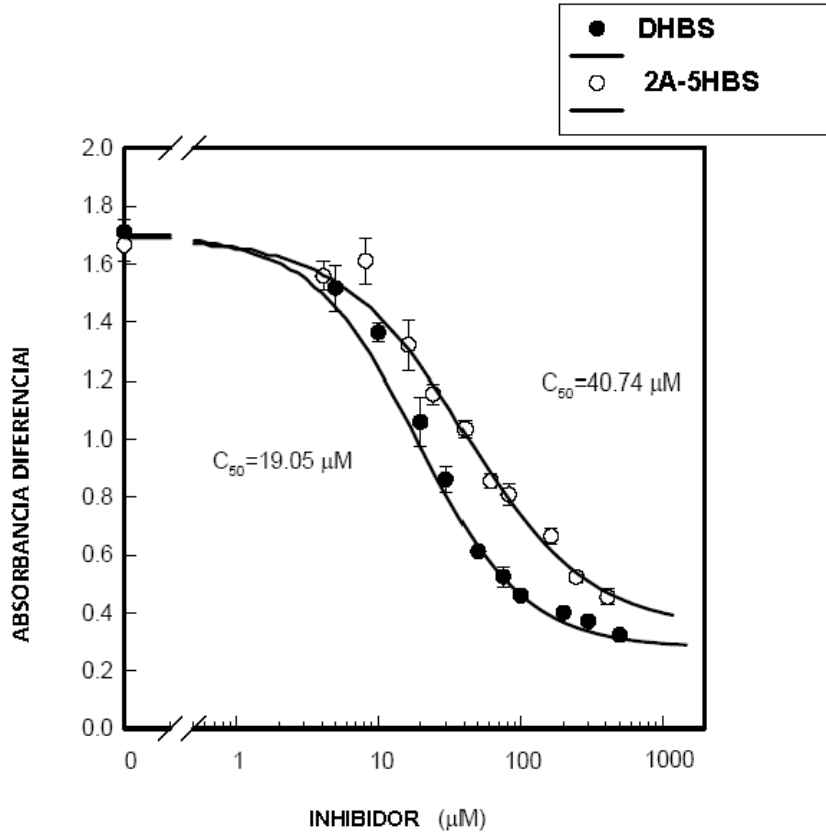


Figura 9

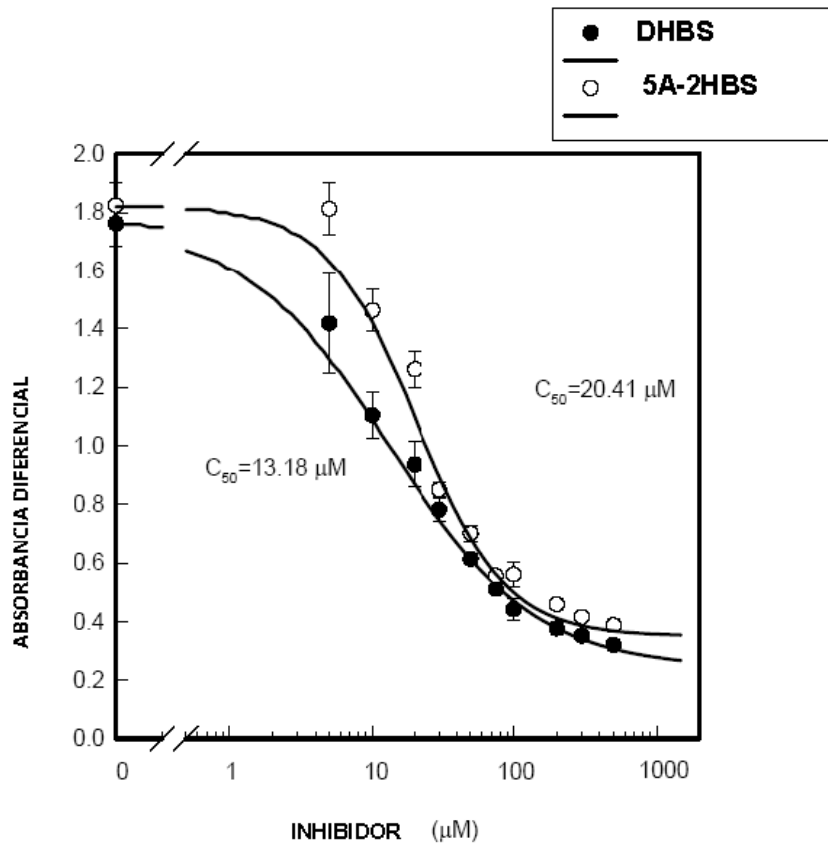


Figura 10

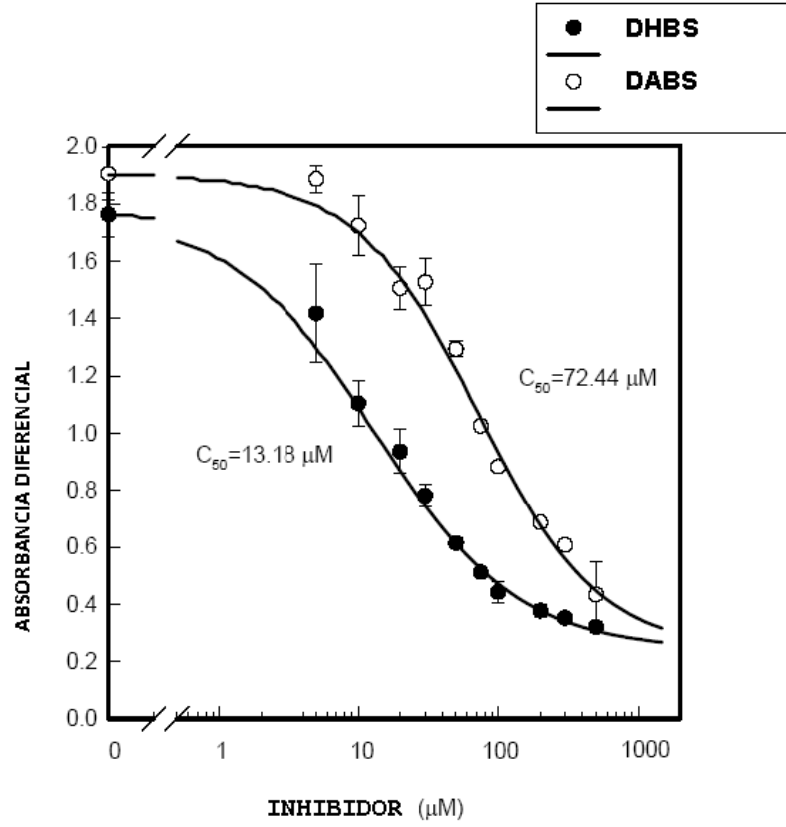


Figura 11

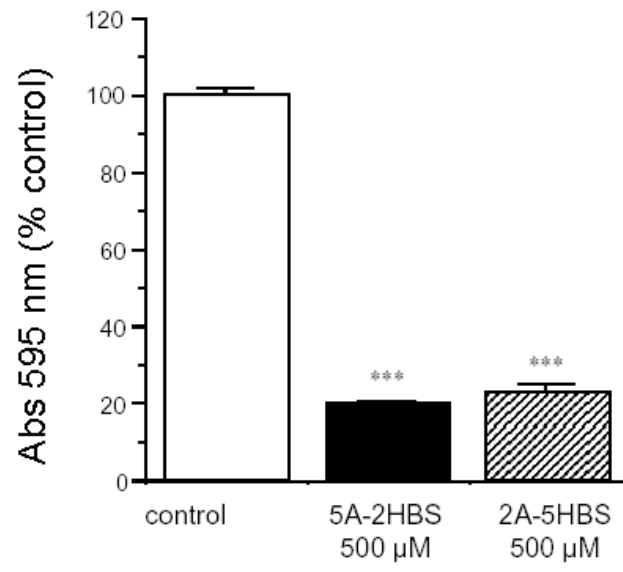
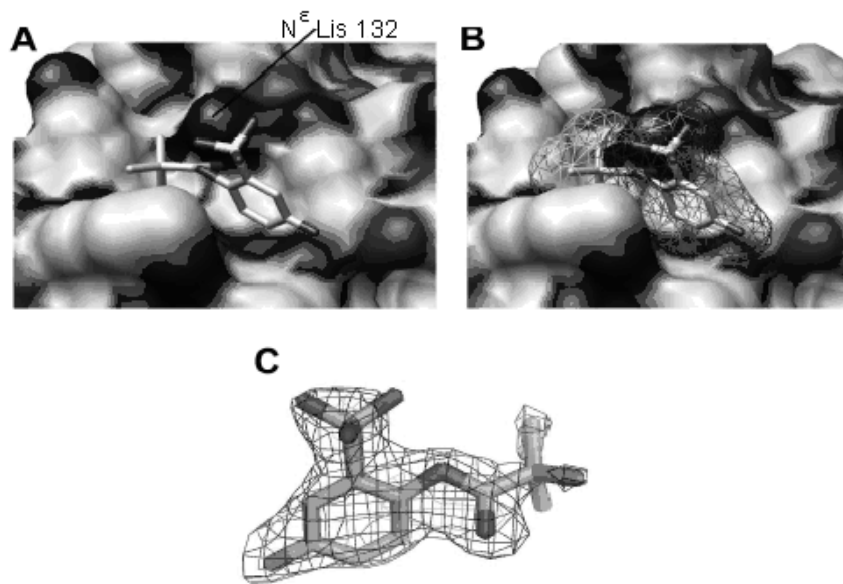


Figura 12



**Figura 13**

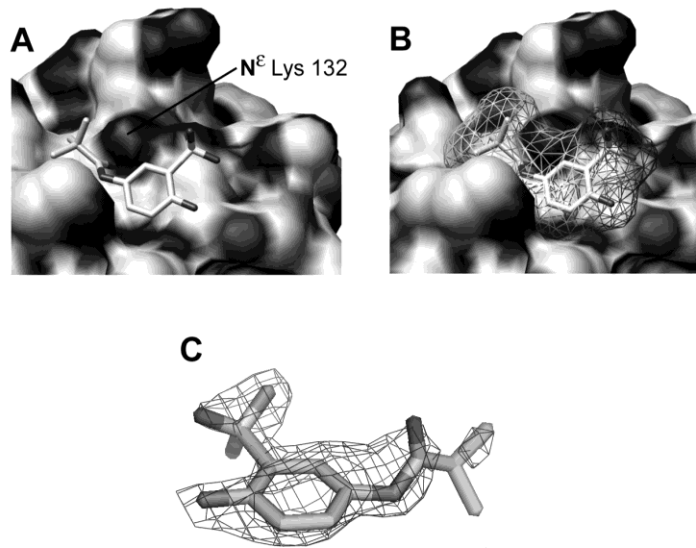


Figura 14

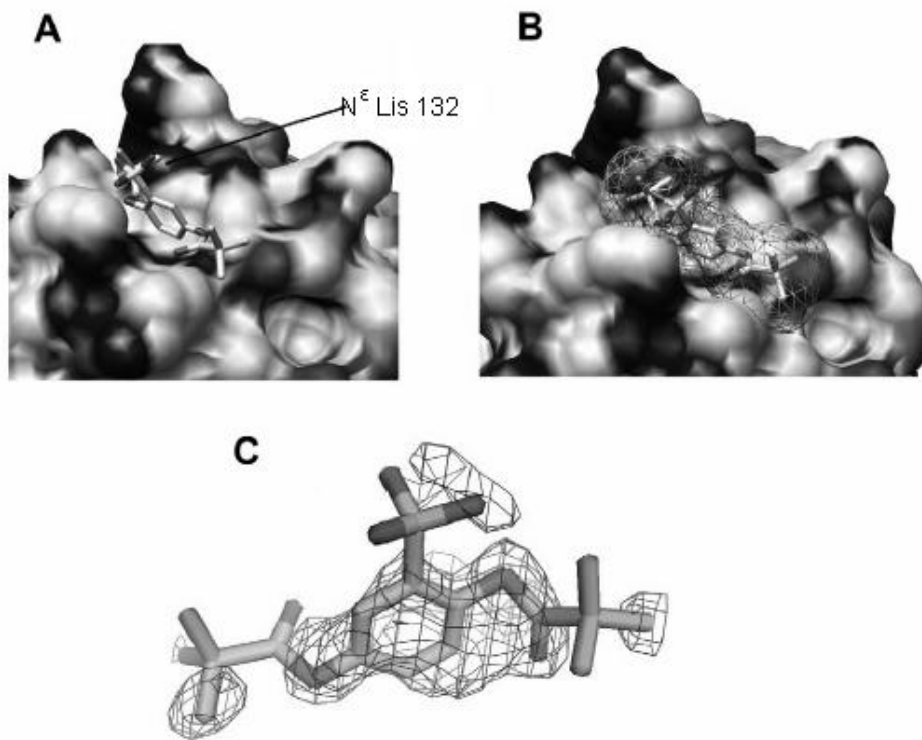


Figura 15