(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 332 565**

(21) Número de solicitud: 200801208

(51) Int. Cl.:
A61K 31/34 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **25.04.2008**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2010**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **08.02.2010**

(62) Número de la solicitud inicial: **200700181**

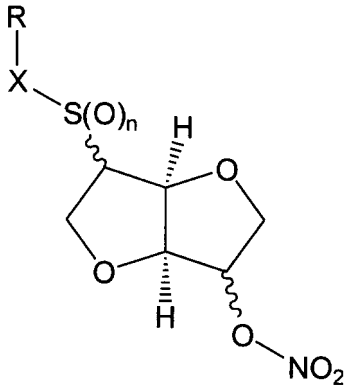
(71) Solicitante/s: **LÁCER, S.A.**
Sardenya, 350
08025 Barcelona, ES

(72) Inventor/es: **Repollés Moliner, José;**
Pubill Coy, Francisco y
Mourelle Mancini, Marisabel

(74) Agente: **Arias Sanz, Juan**

(54) Título: **Uso de derivados de mononitrato de dianhidrohexita como agentes antiinflamatorios.**

(57) Resumen:
Uso de derivados de mononitrato de dianhidrohexita como agentes antiinflamatorios.
La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o un solvato del mismo en la elaboración de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de una disfunción intestinal.



ES 2 332 565 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de mononitrato de dianhidrohexita como agentes antiinflamatorios.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de derivados disulfuro, sulfuro, sulfóxido y sulfona de mononitrato de dianhidrohexita de fórmula (I), tautómeros, sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en la prevención y/o tratamiento de trastornos intestinales.

Antecedentes

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es el término genérico para una enfermedad de causa desconocida que produce inflamación o ulceración crónica de la mucosa del intestino grueso y delgado. Esta enfermedad inflamatoria intestinal incluye enfermedades como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Los tratamientos médicos disponibles actualmente para EII implican generalmente farmacoterapia dirigida hacia la supresión de inflamación gastrointestinal. Los medicamentos usados más comúnmente para tratar EII son fármacos antiinflamatorios como salicilatos. Los preparados de salicilatos pueden ser eficaces para tratar enfermedad leve o moderada. Algunos ejemplos de salicilatos incluyen sulfasalazina, olsalazina y mesalamina. Todos estos medicamentos se suministran oralmente a altas dosis para un beneficio terapéutico máximo. Estos medicamentos no están libres de efectos secundarios, que incluyen ardor, náuseas, vómitos, diarrea y cefalea. Las personas con EII más grave pueden tratarse con corticosteroides, como prednisona e hidrocortisona, que son más potentes y de acción más rápida que los salicilatos en el tratamiento de EII, pero están acompañados de efectos secundarios potenciales. En pacientes de EII que no responden a los salicilatos o corticosteroides, se usan medicamentos que suprimen el sistema inmunitario. Sin embargo, los inmunosupresores causan aumento de riesgo de infección, insuficiencia renal, y pueden aumentar la necesidad de hospitalización. También pueden suministrarse fármacos como antidiarréicos, laxantes y analgésicos para ayudar a aliviar los síntomas. Como todos los tratamientos médicos disponibles para EII son bastante insatisfactorios y a menudo ineficaces, en la actualidad existe una gran necesidad de nuevos fármacos capaces de tratar EII y de prevenir recaídas.

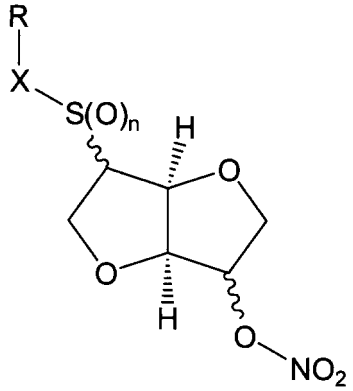
Se han usado o evaluado derivados de disulfuro, sulfuro, sulfóxido y sulfona de mononitrato de dianhidrohexita en varios estudios relacionados con diferentes dolencias patológicas mediadas por defectos en la ruta de NO, como trastornos cardiovasculares [documentos WO-00/20.420 y WO-2005/03.7842]. Sin embargo, con todos estos estudios, no se ha podido establecer que estos compuestos sean capaces de ser eficaces en el tratamiento de trastornos intestinales, como los inflamatorios intestinales.

Breve descripción de la invención

Los autores de la invención han descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I), y especialmente 5-mononitrato de 2-acetiltioisosorbida, tienen efecto terapéutico potencial contra trastornos intestinales, más específicamente inflamación intestinal.

La nueva aplicación de estos compuestos se basa en los resultados obtenidos por experimentos *in vivo* en animales sometidos a diferente estímulo como inflamación intestinal, en los que se ha observado que la administración de compuestos de fórmula (I) reduce significativamente estos efectos adversos. Por tanto, estos compuestos tienen una gran eficacia en la reducción de trastornos intestinales causados por diferente estímulo.

En consecuencia, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o un solvato del mismo:



(I)

en la que:

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

X es $-S(O)_m$, -(C=O)- o un enlace sencillo, en el que m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, con la condición de que cuando X es -(C=O)- entonces n es 0;

R es hidrógeno o un resto R^a, en el que R^a se selecciona entre el grupo constituido por:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{2-6};

cicloalquilo C_{3-8};

cicloalquilo C_{3-8}, en el que un grupo CH_2 está sustituido por O, S, NH o NCH_3;

cicloalquenilo C_{4-8};

fenilo;

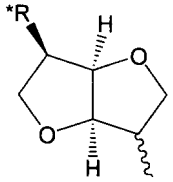
piridilo;

tiofenilo;

nitrosilo;

S-cisteinilo;

S-glutationilo; y



en la que

R* se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, acetiloxi, hidroxilo, ONO_2 y halógeno;

y en el que R^a está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, acetiloxi, hidroxilo, ONO_2 y halógeno,

como ingrediente o ingredientes activos en la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de un trastorno intestinal.

En una forma de realización particular, el trastorno intestinal es inflamación intestinal.

Descripción detallada de la invención

En la definición anterior de compuestos de fórmula (I) usada en la presente invención, los términos siguientes tienen el significado que se indica:

"Alquilo C_{1-6}" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, etc.

"Alquenilo C_{2-6}" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una fracción de alquenilo de cadena lineal o ramificada constituida por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a seis átomos de carbono y al menos un doble enlace de estereoquímica E o Z cuando sea aplicable, por ejemplo, vinilo, alilo, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

"Cicloalquilo C_{3-8}" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo alicíclico constituido por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a ocho átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En consecuencia, el término "cicloalquilo C_{3-8} en el que un grupo CH_2 está sustituido por O, S, NH o NCH_3" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo alicíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el que un grupo CH_2 está sustituido por O, S, NH o NCH_3, por ejemplo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, pirrolidina, piperidina y tetrahidrotiofeno.

"Cicloalquenilo C_{4-8}" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo alicíclico constituido por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de cuatro a ocho átomos de carbono, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

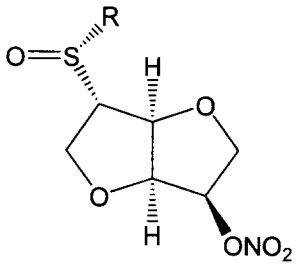
"Halógeno" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, entre los que se prefiere bromo.

Se prefiere que R represente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, (alquil C_{1-6}) cicloalquilo C_{3-8}, (alquilo C_{1-6}) cicloalquenilo C_{4-8}, fenilo o (alquil C_{1-6}) fenilo, mientras que se prefiere especialmente alquilo C_{1-6}.

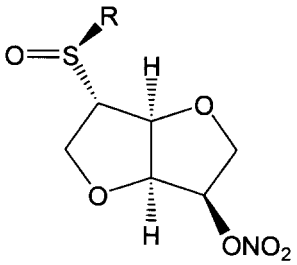
Se prefiere además que en la fórmula (I) uno o ambos m y n sean 0.

También se prefiere que X represente un enlace sencillo o -S-.

Se prefiere especialmente que en los compuestos de fórmula (I), $RXS(O)_n$- y ONO_2 sean *trans* entre sí respecto al plano del anillo. El compuesto de fórmula (I) también incluye diastereoisómeros (R) y (S) según la fórmula (Ia) y (Ib):



(Ia)



(Ib)

Los compuestos de fórmula (I) preferidos especialmente son:

5-mononitrato de 2-tioisosorbida;

5,5'-dinitrato de 2,2'-ditiodiisosorbida;

5-mononitrato de 2-metiltioisosorbida;

5-mononitrato de 2-[(R)-metilsulfinil]isosorbida;

5-mononitrato de 2-[(S)-metilsulfinil]isosorbida;

5-mononitrato de 2-metilsulfinilisosorbida;

5-mononitrato de 2-metilsulfonilisosorbida;

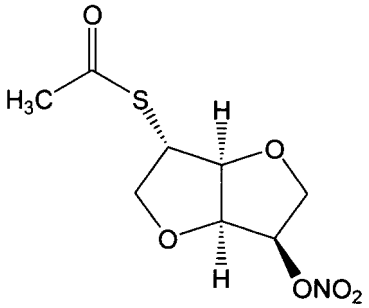
5-mononitrato de S-nitroso-2-tioisosorbida;

5-mononitrato de 2-(tetrahidropiran-2-il-tio)isosorbida;

5-mononitrato de 2-(isosorbidil-2'-ditio)isosorbida; y

5-mononitrato de 2-(5'-acetiloxiisosorbidil-2'-ditio)isosorbida.

Se prefiere más especialmente usar 5-mononitrato de 2-acetiltio-isosorbida:



un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o un solvato del mismo como ingrediente activo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de un trastorno intestinal.

En una forma de realización particular, el trastorno intestinal es inflamación intestinal.

Salvo que se indique lo contrario, los compuestos usados en la invención también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido con ^{15}N, están dentro del alcance de esta invención.

El término "sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, con la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto según se describe en la presente memoria descriptiva. Sin embargo, se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también entran dentro del alcance de la invención dado que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados puede efectuarse por procedimientos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, se sintetizan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos usadas en la invención a partir del compuesto de origen que contiene una fracción básica o ácida por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato. Los ejemplos de las sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados o profármacos favorecidos particularmente son aquéllos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo administrar oralmente compuesto para que se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto de origen a un compartimiento biológico (por ejemplo, el encéfalo o el sistema linfático) relativo a la especie de origen.

El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y comprende aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Dichos derivados se les ocurrirán fácilmente a los expertos en la materia, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfatos, ésteres de sulfonatos de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto activo dado son conocidos por los expertos en la materia y pueden encontrarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen y col. "Textbook of Drugdesign and Discovery", Taylor y Francis (abril de 2002).

Los compuestos usados en la presente invención pueden estar en forma cristalina bien como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos usados en la invención están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se quiere decir, entre otros, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo diluyentes de aditivos farmacéuticos normales como diluyentes y vehículos, y sin incluir material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia de fármaco están preferentemente por encima del 50%, más preferentemente por encima del 70%, con la máxima preferencia por encima del 90%. En una forma de realización preferida están por encima del 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Los compuestos usados en la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales, y/o dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros puros y sus mezclas están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) usados en la invención pueden obtenerse por procedimientos sintéticos disponibles. Algunos ejemplos de estos procedimientos se describen en el documento WO-2005/037.842 y en las referencias del mismo. El contenido de estos documentos se incorpora en la presente memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

En una forma de realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) usados en el tratamiento de trastornos intestinales se formulan en una composición farmacéutica adecuada, en una cantidad terapéuticamente eficaz, junto con uno o más vehículos, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica puede administrarse en forma de diferentes preparados. Algunos ejemplos no limitativos son para administración oral, por ejemplo comprimidos, cápsulas, jarabes o suspensiones; administración oftalmológica, por ejemplo soluciones, suspensiones, pomadas o cremas; y administración parenteral, por ejemplo soluciones estériles de inyección acuosas y no acuosas o suspensiones estériles acuosas y no acuosas. También, la composición farmacéutica puede incluir composiciones tópicas, por ejemplo cremas, pomadas o pastas, o preparados transdérmicos como parches o apósitos. La composición farmacéutica puede prepararse también para administración vaginal o rectal, por ejemplo gel o supositorio rectal.

Generalmente, una cantidad administrada eficazmente de un compuesto usado en la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto escogido, la gravedad del trastorno sometido a tratamiento y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg/día.

Los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse también con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

En una forma de realización particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o un solvato del mismo, para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de un trastorno intestinal. En una forma de realización preferida, el trastorno intestinal es una inflamación intestinal. Los experimentos *in vivo* en animales sometidos a estímulo diferente como inflamación intestinal han demostrado que la administración de compuestos de fórmula (I) reduce significativamente estos efectos adversos. Por tanto, estos compuestos tienen una gran eficacia en la reducción de trastornos intestinales causados por diferente estímulo.

Ejemplos

Ejemplo 1

Resultados derivados de la administración de 5-mononitrato de 2-acetiltioisosorbida en ratones que se han sometido a inflamación intestinal inducida por indometacina

La inflamación intestinal se indujo por administración de dos inyecciones subcutáneas de 7,5 mg/kg de indometacina, según han descrito previamente Porras M., Martin MT., Soler M. y Vergara P., "Intestinal motor disorders associated with cyclical bacterial overgrowth in a rat model of enteritis". *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* (2004), **287**:G58-G64, y Porras M., Martin MT., Torres R. y Vergara P., "Cyclical upregulated iNOS and long-term downregulated nNOS are the bases for relapse y quiescent phases in a rat model of IBD". *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* (2006), **290**:G423-G430.

Una vez inducida la inflamación intestinal, se trató a un grupo de ratones con 30 mg del compuesto 5-mononitrato de 2-acetiltioisosorbida por kg de peso corporal, disolviéndose este compuesto en agua y administrándose oralmente. Para datos comparativos, el compuesto 5-mononitrato de isorbida (IS-5-MN), estructuralmente similar a 5-mononitrato de 2-acetiltioisosorbida, se administró también a otro grupo de ratones.

Se midió la actividad de mieloperoxidasa (MPO) como un índice de inflamación en muestras de tejido homogeneizado después de centrifugado usando un kit específico de ELISA (HyCult biotechnology, Uden, Países Bajos). Además, como la función barrera de la mucosidad intestinal se deteriora cuando se inflama el epitelio y, en consecuencia, las bacterias expuestas atraviesan la membrana y entran en el torrente sanguíneo, se midió la translocación bacteriana por detección de bacterias entéricas viables en nódulos linfáticos mesentéricos según describen [M Mainous MR., Tso P., Berg R.D. y Deitch E.A., *Arch Surg* (1991) **126**:33-37] como medida adicional de grado de inflamación.

Se completaron estudios de la ruta, magnitud y transcurso temporal de la translocación bacteriana en un modelo de inflamación sistémica según se describe en *Arch Surg* **126**:33-37, 1991. La translocación bacteriana se expresó como el número de cultivos positivos respecto al número total de muestras en cada grupo y se midió la actividad motora como la actividad de contracción expresada como el número total de contracciones espontáneas registradas en el duodeno por minuto. Los resultados se recogen en la Tabla 1.

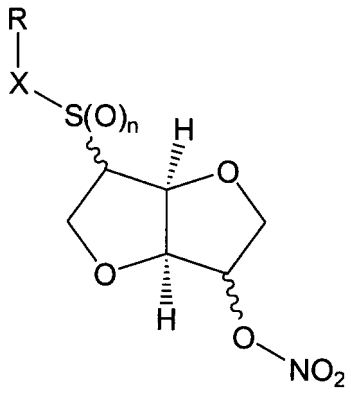
TABLA 1

Grupo	Translocación bacteriana		Actividad MPO ng/ml	Contracciones /min
	E. coli	*Enterococcus sp*		
Control	1/6	0/6	5 ± 1	0,25 ± 0,1
Inflamación intestinal	4/6	4/6	25 ± 2	0,6 ± 0,1
IS-5-MN	3/6	3/6	19 ± 4	0,5 ± 0,1
5-mononitrato de 2-acetil tioisosorbida	2/6	1/6	10 ± 2*	0,2 ± 0,1

Estos resultados indican que el compuesto 5-mononitrato de 2-acetiltioisosorbida lleva a una reducción significativa de la actividad MTO cuando se compara con un compuesto estructuralmente similar. Además, la translocación bacteriana también se reduce evitando la entrada de bacterias al torrente sanguíneo, confirmando por tanto la utilidad de los compuestos de la invención para tratar la inflamación intestinal.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o un solvato del mismo:



(I)

en la que:

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

X es $-S(O)_m-$, -(C=O)- o un enlace sencillo, en el que m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, con la condición de que cuando X es -(C=O)- entonces n es 0;

R es hidrógeno o un resto Ra, en el que Ra se selecciona entre el grupo constituido por:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{2-6};

cicloalquilo C_{3-8};

cicloalquilo C_{3-8}, en el que un grupo CH_2 está sustituido

por O, S, NH o NCH_3;

cicloalquenilo C_{4-8};

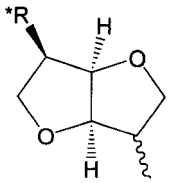
fenilo;

piridilo;

tiofenilo;

S-cisteinilo;

S-glutationilo; y



en la que

R* se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, acetiloxi, hidroxilo, ONO_2 y halógeno;

y en el que R^a está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, acetiloxi, hidroxilo, ONO_2 y halógeno,

como ingrediente o ingredientes activos en la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de un trastorno intestinal.

2. El uso según la reivindicación 1 en el que el trastorno intestinal es inflamación intestinal.

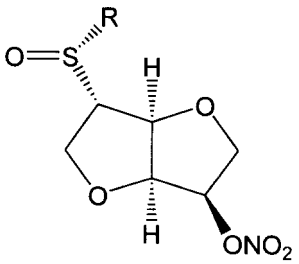
3. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que uno o ambos m y n son 0.

4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que X representa un enlace sencillo o -S-.

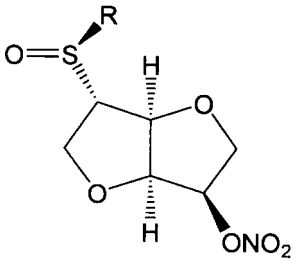
5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, (alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-8}, (alquilo C_{1-6}) cicloalquenilo C_{4-8}, fenilo o (alquilo C_{1-6}) fenilo.

6. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R es alquilo C_{1-6}.

7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el compuesto según la fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib):



(Ia)



(Ib)

8. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

5-mononitrato de 2-tioisosorbida;

5,5'-dinitrato de 2,2'-ditiodiisosorbida;

5-mononitrato de 2-metiltioisosorbida;

5-mononitrato de 2-[(R)-metilsulfinil]isosorbida;

5-mononitrato de 2-[(S)-metilsulfinil]isosorbida;

5-mononitrato de 2-metilsulfinilisosorbida;

5-mononitrato de 2-metilsulfonilisosorbida;

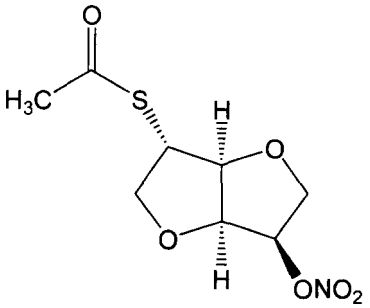
5-mononitrato de S-nitroso-2-tioisosorbida;

5-mononitrato de 2-(tetrahidropiran-2-il-tio)isosorbida;

5-mononitrato de 2-(isosorbidil-2'-ditio)isosorbida; y

5-mononitrato de 2-(5'-acetiloxiisosorbidil-2'-ditio)isosorbida.

9. El uso según la reivindicación 1 en el que el compuesto es 5-mononitrato de 2-acetiltioisosorbida que se representa por la siguiente fórmula:



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 332 565

(21) Nº de solicitud: 200801208

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **25.04.2008**

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** ***A61K 31/34*** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2005037842 A1 (LACER, S.A.) 28.04.2005, página 1, párrafo 3; página 5, párrafo 4; reivindicaciones.	1-9
A	EP 1120419 A1 (LACER, S.A.) 01.08.2001, reivindicaciones 1-10; página 10, ejemplo 5.	1-9
A	NALLET, J. y col. Synthesis of a series of hexitol and aminodeoxy.hexitol mono-nitrate derivatives containing a sulfur group and pharmacological evaluation of isolated rat aortas. European Journal of Organic Chemistry. 1998, Nº 5, páginas 933-943, ISSN 1434-193X. Todo el documento.	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
22.01.2010	E. Albarrán Gómez	1/4

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

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.01.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-9	**SÍ**
	Reivindicaciones		**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-9	**SÍ**
	Reivindicaciones		**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial.** Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2005037842 A1	28-04-2005
D02	EP 1120419 A1	01-08-2001
D03	European Journal of Organic Chemistry.	1998

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención tiene por objeto el uso de compuestos de fórmula (I), en especial el 5-mononitrato de 2-acetiltioisosorbida en el tratamiento de trastornos intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

El documento D01, que constituye el documento más próximo del estado de la técnica, se refiere al uso de los mismos compuestos que los reivindicados en la presente solicitud, en el tratamiento de patologías, como la aterosclerosis, en las que existe un déficit de óxido nítrico.

En el mismo documento en el apartado "Technical Background", se divulga que deficiencias en la ruta de NO conllevan el desarrollo de diferentes condiciones patológicas entre las que se citan úlceras gastrointestinales. A pesar de esta generalización teórica y teniendo en cuenta que no se ha investigado este uso y por lo tanto no se aportan datos que lo avalen, se considera que las reivindicaciones 1 a 9 de la solicitud tienen novedad y actividad inventiva (Arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).