

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 713**

51 Int. Cl.:

A61K 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2012 PCT/IL2012/050461**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO13072915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2012 E 12850186 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2802320**

54 Título: **Compuestos tricíclicos, composiciones que los comprenden y usos de los mismos**

30 Prioridad:

15.11.2011 US 201161559964 P
27.02.2012 US 201261603508 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2019

73 Titular/es:

**YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM
LTD. (100.0%)**
**Hi-Tech Park, Edmond J. Safra Campus, Givat
Ram**
91390 Jerusalem, IL

72 Inventor/es:

BEN-SASSON, SHMUEL;
DAGAN, ARIE y
PERLES, SHARON

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 729 713 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

Compuestos tricíclicos, composiciones que los comprenden y usos de los mismos

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos tricíclicos, composiciones que los comprenden y usos de los mismos en el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados.

Antecedentes de la invención

La obesidad es una causa principal evitable de muerte en el mundo, con prevalencia creciente en adultos y niños, considerado como uno de los problemas de salud pública más grave y generalizada del siglo XXI.

10 El peso corporal excesivo está relacionado con diversas enfermedades y afecciones físicas y mentales, en particular las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus de tipo 2, la apnea obstructiva del sueño, determinados tipos de cáncer, la osteoartritis y la depresión. Como resultado, se ha encontrado que la obesidad reduce la esperanza de vida. Una vez considerado un problema solo de los países de ingresos elevados, los índices de obesidad están aumentando en todo el mundo y afectan tanto al mundo desarrollado como al mundo en desarrollo.

15 Hasta la fecha, hay una búsqueda en curso de un tratamiento eficaz y seguro para la obesidad, la distribución anormal de la grasa y todas las afecciones que amenazan la salud relacionadas con éstas.

El tejido graso o tejido adiposo es el tejido conectivo suelto compuesto de adipocitos. El tejido adiposo procede de los lipoblastos. Su función principal es almacenar energía en forma de lípidos, aunque también protege y aísla el cuerpo. El tejido adiposo incluye todo el tejido graso del cuerpo, incluida la grasa abdominal, la grasa epicárdica y la grasa subcutánea.

20 Se ha reconocido que el tejido adiposo participa en procesos endocrinos, incluida la producción de hormonas tales como la leptina, el estrógeno, la resistina y la citocina TNF α . Además, el tejido adiposo puede afectar otros sistemas de órganos del cuerpo y puede conducir a enfermedades.

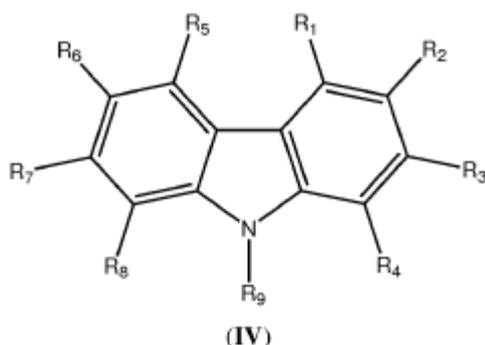
La obesidad en los seres humanos y en la mayoría de los animales no depende del peso corporal, sino de la cantidad de tejido adiposo.

25 Hay dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco (TAB), que almacena principalmente grasa, y el tejido adiposo pardo (TAP), que funciona en el proceso de quema de grasa para producir calor (Farmer S. R., *Gene & Development* 22, 1269-1275) (2008), Petrovic N., *JBC* 258, 7153-7164 (2010)). La viabilidad de la conversión de TAB a TAP se demostró, por ejemplo, mediante la aplicación de agonistas de PPAR γ (Ohno H. *et al.*, *Cell Metabolism* 15: 395-404 (2012)). Sin embargo, desde el punto de vista de todo el organismo, la activación de PPAR γ también tiene otros efectos en otros tejidos, con el resultado final de un aumento del peso corporal en
30 pacientes tratados con agonistas de PPAR γ .

Una estrategia opcional para tratar la obesidad y las afecciones, enfermedades y trastornos relacionados relacionados a la distribución anormal de TAB es inducir la conversión de TAB a TAP. El tratamiento previo de la obesidad en dicho mecanismo de acción incluía el uso de compuestos de tiazolidazina que aumentaban la
35 sensibilidad del cuerpo a la insulina. Dichos compuestos mostraron muchos efectos adversos, incluida la toxicidad hepática, la pérdida ósea y el aumento de peso. El documento n° 2.676.966 de EE.UU. describe sales cuaternarias de 9-carbazolalquilaminas y 10-acridanalquilaminas y métodos para su preparación.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general (IV):



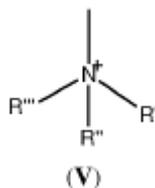
40

en donde

cada uno de R₁-R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alquenilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alquinilo C₁-C₅ lineal o ramificado, amina, alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, carboxilo C₁-C₅ lineal o ramificado, éster C₁-C₅ lineal o ramificado, tioxi C₁-C₅ lineal o ramificado, sulfinilo C₁-C₅ lineal o ramificado y tionilo C₁-C₅ lineal o ramificado;

5

R₉ es un alquilo C₁-C₉ lineal o ramificado, sustituido con un grupo de fórmula general (V):



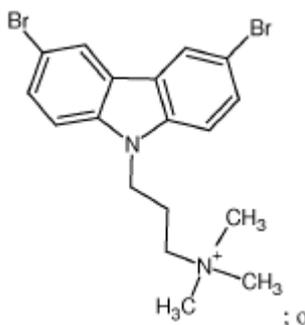
en la que cada uno de R', R'' y R''' se selecciona independientemente de grupo que consiste en alquilo C₁-C₉ lineal o ramificado, alquenilo C₁-C₉ lineal o ramificado y alquinilo C₁-C₉ lineal o ramificado;

10 y en la que

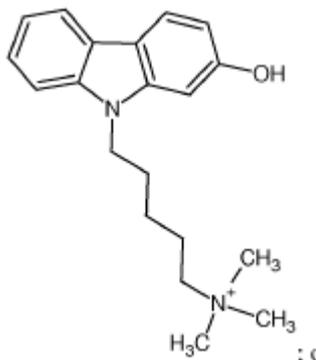
al menos uno de R₁-R₄ es un halógeno; o al menos uno de R₅-R₈ es un halógeno; o al menos uno de R₁-R₄ es un halógeno y al menos uno de R₅-R₈ es un halógeno; o al menos uno de R₁-R₄ es OH; o al menos uno de R₅-R₈ es OH; o al menos uno de R₁-R₄ es un grupo nitro; o al menos uno de R₁-R₄ es un grupo nitro y al menos uno de R₅-R₈ es un grupo nitro.

15 En una realización, al menos uno de R₁-R₄ es un halógeno. En una realización adicional o alternativa, al menos uno de R₅-R₈ es un halógeno.

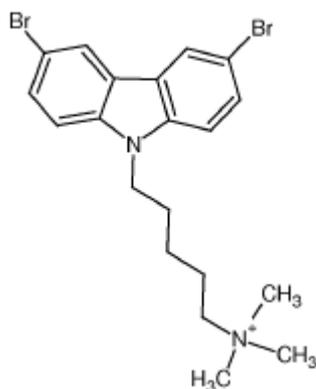
En una realización, el compuesto se selecciona de 3-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpropan-1-aminio (MTK-013)



20 5-(2-hidroxi-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio; o



5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio (MTK-012)

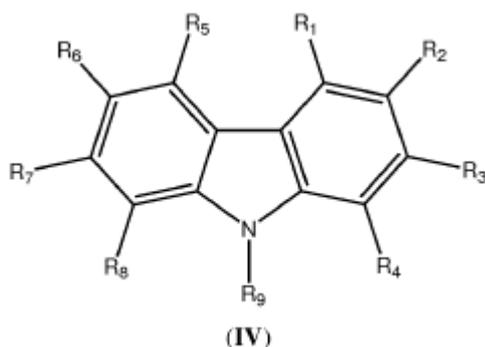


La presente invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula general (IV) o cualquiera de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención proporciona además una composición de la invención para su empleo en la administración en un tejido adiposo.

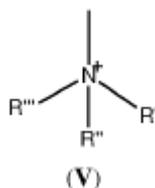
La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula general (IV) para su uso como medicamento.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula general (IV) para su uso en el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de la obesidad, el sobrepeso, la distribución anormal de la grasa y afecciones o enfermedades relacionadas con éstas:



10 en la que
 cada uno de R₁-R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alqueno C₁-C₅ lineal o ramificado, alquinilo C₁-C₅ lineal o ramificado, amina, alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, carboxilo C₁-C₅ lineal o ramificado, éster C₁-C₅ lineal o ramificado, tioxi C₁-C₅ lineal o ramificado, sulfinilo C₁-C₅ lineal o ramificado o tionilo C₁-C₅ lineal o ramificado;

R₉ es un alquilo C₁-C₉ lineal o ramificado, sustituido con un grupo de fórmula general (V):



20 en la que cada uno de R', R'' y R''' se selecciona independientemente de grupo que consiste en alquilo C₁-C₉ lineal o ramificado, alqueno C₁-C₉ lineal o ramificado y alquinilo C₁-C₉ lineal o ramificado;

y en la que

25 al menos uno de R₁-R₄ es un halógeno; o al menos uno de R₅-R₈ es un halógeno; o al menos uno de R₁-R₄ es un halógeno y al menos uno de R₅-R₈ es un halógeno; o al menos uno de R₁-R₄ es OH; o al menos uno de R₅-R₈ es OH; o al menos uno de R₁-R₄ es un grupo nitro; o al menos uno de R₁-R₄ es un grupo nitro y al menos uno de R₅-R₈ es un grupo nitro.

- En una realización, dichas afecciones o enfermedades relacionadas con la obesidad, el sobrepeso o la distribución anormal de la grasa se seleccionan de entre la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la apnea obstructiva del sueño, el lipoma, el cáncer, la osteoartritis, enfermedades y trastornos endocrinológicos, enfermedades y trastornos reproductivos, enfermedades y trastornos neurológicos, enfermedades y trastornos psiquiátricos, enfermedades y trastornos reumatológicos y enfermedades y trastornos ortopédicos.
- 5 En una realización, el compuesto de fórmula general (IV) es para su uso en el tratamiento de la obesidad y afecciones o enfermedades relacionadas con ésta.
- En una realización, el compuesto de fórmula general (IV) es para su uso en el tratamiento de la distribución anormal de la grasa y afecciones o enfermedades relacionadas con ésta.
- 10 El término "halógeno" comprende cualquier resto de halógeno seleccionado de entre F, Cl, Br e I.
- El término "nitro" es un resto $-\text{NO}_2$.
- El término "amino" se refiere a $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NRR}'$, en donde R, R' y R" se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado (también denominado "alquilamino"), alquenilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado, alquinilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado. El término amino también incluye resto de amonio cuaternario de la forma $-\text{NRR}'\text{R}''$ en la que R, R' y R" son como se definieron anteriormente en la presente memoria.
- 15 El término "nitrilo" se refiere a $-\text{CN}$.
- El término "nitroso" se refiere a un resto NO, que incluye restos C-nitroso (p. ej., nitrosoalcanos $-\text{RN}=\text{O}$, en donde R se selecciona entre alcanilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, alquenileno C_2 - C_{10} lineal o ramificado, alquinileno C_2 - C_{10} lineal o ramificado), restos S-nitroso (nitrosotioles; $-\text{SN}=\text{O}$ o $-\text{RS}-\text{N}=\text{O}$ en la que R se selecciona entre alcanilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, alquenileno C_2 - C_{10} lineal o ramificado, alquinileno C_2 - C_{10} lineal o ramificado), restos de N-nitroso (p. ej., nitrosaminas; $-\text{N}=\text{N}=\text{O}$, $\text{RN}-\text{N}=\text{O}$, $-\text{RR}'\text{N}-\text{N}=\text{O}$) y restos O-nitroso ($-\text{O}-\text{N}=\text{O}$, $-\text{RO}-\text{N}=\text{O}$ en la que R se selecciona entre alcanilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, alquenileno C_2 - C_{10} lineal o ramificado, alquinileno C_2 - C_{10} lineal o ramificado).
- 20 El término "acetilo" se refiere a un resto $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$.
- 25 Los términos "acetamido" y "acilamido" se refieren a $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ y $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ respectivamente.
- La expresión "alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado" y "alquilo C_1 - C_9 lineal o " abarca una cadena de hidrocarburo saturado que tiene entre 1 a 5 o de 1 a 9 átomos de carbono.
- La expresión "alquenilo C_2 - C_5 lineal o ramificado" y "alquenilo C_2 - C_9 lineal o ramificado" abarca una cadena de hidrocarburo que tiene entre 1 a 5 o de 1 a 9 átomos de carbono y al menos un doble enlace.
- 30 La expresión "alquinilo C_2 - C_5 lineal o ramificado" y "alquinilo C_2 - C_9 lineal o ramificado" abarca una cadena de hidrocarburo que tiene entre 1 a 5 o 1 a 9 átomos de carbono y al menos un triple enlace.
- La expresión "alcoxi C_1 - C_5 lineal o ramificado" se entiende que abarca un resto $-\text{OR}$ en el que R se selecciona de un alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, alquenilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado y alquinilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado.
- 35 La expresión "carboxilo C_1 - C_5 lineal o ramificado" se refiere a un resto $-\text{RC}(=\text{O})\text{OH}$ en el que R se selecciona entre un alcanilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, alquenileno C_2 - C_{10} lineal o ramificado y alquinileno C_2 - C_{10} lineal o ramificado.
- La expresión "éster C_1 - C_5 lineal o ramificado " se refiere a un resto $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ en el que R se selecciona de un alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, alquenilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado y alquinilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado.
- La expresión "tioxi C_1 - C_5 lineal o ramificado" se refiere a un resto $\text{RS}-$ en el que R se selecciona de un alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, alquenilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado y alquinilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado.
- 40 La expresión "sulfinilo C_1 - C_5 lineal o ramificado" y " tionilo C_1 - C_5 lineal o ramificado" se refiere a un resto $\text{RS}(=\text{O})$ en el que R se selecciona de un alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, alquenilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado y alquinilo C_2 - C_{10} lineal o ramificado.
- Los compuestos de la presente invención, como se definieron anteriormente, pueden tener capacidad para cristalizar en más de una forma, una característica, que se conoce como polimorfismo, y se entiende que dichas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de las fórmulas (IV). El polimorfismo generalmente puede ocurrir como respuesta a cambios en la temperatura o la presión, o ambas, y también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por varias características físicas conocidas en la técnica, como las curvas de difracción de rayos X, la solubilidad y el punto de fusión.
- 45 Tal como se usa en la presente memoria, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes mencionados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario.
- 50

- Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden ser capaces de existir como dos enantiómeros o como dos o más diastereómeros. Por consiguiente, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. Además, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de diastereómeros, así como estereoisómeros purificados o mezclas diastereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención cada uno de los isómeros de los compuestos de la invención, como se definió anteriormente, así como cualquier mezcla total o parcial de los mismos. La presente invención también abarca cada uno de los isómeros de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en los que están invertidos uno o más centros quirales.
- También se observa que los compuestos de la presente invención pueden formar tautómeros. Se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la presente invención están incluidos dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además cualquier otra sustancia adecuada tal como otras sustancias terapéuticamente útiles, sustancias útiles para el diagnóstico, vehículos farmacéuticamente aceptables o similares.
- Tal como se describe en algunas realizaciones, un compuesto o composición de la invención se administra (o es adecuado para ser administrado) en un tejido adiposo de un sujeto. En algunas realizaciones, dicho compuesto o composición de la invención se administra directamente en un tejido adiposo de un sujeto. En otras realizaciones, dicha administración es por vía inyectable. En otras realizaciones, dicha administración es una administración transdérmica. En tales realizaciones, la administración transdérmica se puede lograr mediante cualquier formulación transdérmica conocida en la técnica y/o mediante un dispositivo de administración transdérmica (por ejemplo, un parche que contiene un compuesto o composición de la invención) muy cerca a la ubicación del tejido adiposo de dicho sujeto (por ejemplo, la piel o el tejido mucoso directamente en contacto con dicho tejido adiposo).
- Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un compuesto de la presente invención mezclado con sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las sustancias auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para sus destinatarios.
- Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluida la transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluida la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraadiposa e intradérmica) o la administración a través de un implante. Las composiciones pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. Dichos métodos incluyen la etapa de incorporar compuestos en asociación utilizados en la invención o combinaciones de los mismos con cualquier agente auxiliar. El (los) agente(s) auxiliar(es), también llamados ingrediente(s) accesorio(s), incluyen los convencionales en la técnica, tales como portadores, rellenos, aglutinantes, diluyentes, disgregadores, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y agentes humectantes.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades de dosificación aisladas, tales como píldoras, comprimidos, grageas o cápsulas (incluidas las cápsulas de gelatina blanda), o como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. El principio activo también puede presentarse como una inyección intravenosa rápida, una formulación líquida o una pasta. Las composiciones pueden procesarse además en un supositorio o enema para administración rectal.
- Además en la presente memoria se describe una composición farmacéutica, como se describió anteriormente en este documento, en combinación con material de envasado, que incluye instrucciones para el uso de la composición para un uso como se describió anteriormente.
- Para administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, viales y ampollas sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de su uso. Para administración transdérmica, p. ej., se pueden contemplar geles, parches o pulverizaciones. Las composiciones o formulaciones adecuadas para administración pulmonar, p. ej. por inhalación nasal, incluyen polvos finos o nieblas que pueden generarse mediante aerosoles presurizados, nebulizadores o insufladores dosificadores.
- En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen también composiciones en las que el compuesto de la invención se formula en una formulación de emulsión grasa (es decir, se formula en procesos de formulación convencionales para producir una emulsión que comprende al menos un componente graso, ya sea de procedencia natural o sintética), como por ejemplo la formulación de Intralipid (en cualquier concentración).
- La dosis exacta y el régimen de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto terapéutico o nutricional que se logre y puede variar con la fórmula particular, la vía de administración y la edad y el estado del sujeto al que se le asigna la composición que ha de administrarse

La invención también incluye cualquier sal de un compuesto de la invención, incluida cualquier sal farmacéuticamente aceptable, en donde un compuesto de la invención tiene una carga neta (ya sea positiva o negativa) y al menos un contraión (que tiene una carga contraria negativa o positiva) se le añade para formar dicha sal. La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se emplea en la presente memoria, significa aquellas sales de compuestos de la invención que son seguras y eficaces para uso farmacéutico en mamíferos y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de la invención. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de hidrócloruro, hidrobromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis (2-hidroxi-3-naftoato)). Las sales de la invención también pueden incluir un contraión que es un anión halógeno tal como, por ejemplo, aniones cloruro y bromuro. Determinados compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos. Las sales de bases adecuadas incluyen, entre otras, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y dietanolamina. Para un estudio sobre sales farmacéuticamente aceptables, véase BERGE *et al.*, 66 *J. PHARM. SCI.* 1-19 (1977).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula general (IV) es para su empleo en el tratamiento de la obesidad, y afecciones o enfermedades relacionadas con ésta.

El término "obesidad" pretende abarcar una afección en un sujeto que tiene exceso de grasa corporal. Se define por índice de masa corporal (IMC) y se evalúa más a fondo en términos de distribución de la grasa por la relación cintura-cadera y los factores totales de riesgo cardiovascular. Los parámetros adicionales que miden el alcance de la obesidad son el porcentaje de grasa corporal y la grasa corporal total. Los sujetos que padecen obesidad tienen un valor de IMC superior a 25. En algunas realizaciones, el término "obesidad" incluye a los sujetos que tienen valores de IMC entre aproximadamente 25,0 y aproximadamente 29,9 (sobrepeso), en algunas realizaciones adicionales entre aproximadamente 30,0 y aproximadamente 34,9 (obesidad de clase I), aún en más realizaciones entre aproximadamente 35,0 y aproximadamente 39,9 (obesidad de clase II), en más realizaciones superior a 40,0 (obesidad de clase III), en otras realizaciones entre aproximadamente 40 y aproximadamente 49,9 (obesidad mórbida) y en otras realizaciones ≥ 50 (super obesidad).

En otras realizaciones, el compuesto de fórmula general (IV) es para su empleo en el tratamiento de la distribución anormal de la grasa y las afecciones o enfermedades relacionadas con la misma.

La expresión "distribución anormal de la grasa" pretende abarcar cualquier distribución irregular del tejido adiposo en, cerca o sobre un órgano de un sujeto o partes del mismo. El tejido adiposo o graso incluye todo el tejido adiposo del cuerpo, incluida la grasa abdominal, la grasa epicárdica y la grasa subcutánea. Además, el término pretende abarcar cualquier distribución irregular de tejido graso tal como la percibe la persona afectada y, por lo tanto, está relacionada con una mala imagen de sí mismo y trastornos psiquiátricos relacionados con ella.

En algunas realizaciones, las afecciones o enfermedades relacionadas con la obesidad o la distribución anormal de la grasa incluyen, entre otras, diabetes, enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, lipoma, cáncer, osteoartritis, enfermedades y trastornos endocrinológicos, enfermedades y trastornos reproductivos, enfermedades y trastornos neurológicos, enfermedades y trastornos psiquiátricos, enfermedades y trastornos reumatológicos y enfermedades y trastornos ortopédicos y cualquier combinación de los mismos.

En la presente memoria se describe además que el compuesto de fórmula general (IV), como se definió anteriormente en la presente memoria, puede usarse para la remodelación de tejido adiposo blanco (TAB) a tejido adiposo de tipo pardo (TAP).

Los adipocitos TAB, contienen una sola gotita de lípidos. Los adipocitos TAP contienen numerosas gotitas de lípidos más pequeñas y un mayor número de mitocondrias. TAP también contiene más capilares de sangre que TAB.

La expresión "remodelación de tejido adiposo blanco (TAB) a tejido adiposo parduzco (TAP)" abarca cualquier diferencia o cambio cualitativo o cuantitativo en la histología de TAB entre el estado inicial de TAB y el estado de TAB después del tratamiento. Dicha diferencia cualitativa o cuantitativa puede manifestarse por un cambio en el tamaño de los adipocitos del TAB, ablación de los mismos, incluida la liponecrosis relacionada con los macrófagos, y en la aparición de adipocitos del tipo TAP.

Se describe de este modo que el compuesto de fórmula general (IV), como se definió anteriormente en la presente memoria, puede emplearse para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección relacionada o que se beneficia de la remodelación de TAB a TAP.

De este modo también se describe que el compuesto de fórmula general (IV), como se definió anteriormente en la presente memoria, puede usarse para reducir el tejido adiposo blanco (TAB) de un sujeto que lo necesite.

Cabe señalar que una reducción de TAB puede medirse de cualquier manera conocida por un experto en la técnica, tal como, por ejemplo, la reducción del grosor del tejido, el cambio en la densidad del tejido, etc. Dicha reducción en

TAB en un sujeto al que se administra un compuesto de la invención puede ser para cualquier propósito conocido, tal como, por ejemplo, cosmético, médico (es decir, el tratamiento de afecciones y enfermedades relacionadas con cantidades excesivas o anormales de TAB) o ambos.

5 También se describe en la presente memoria que el compuesto como se definió aquí anteriormente puede ser para uso en la inhibición de la proteína cinasa alfa que se une a la proteína cinasa CDC42 (CDC42BPA o MRCKA).

Se observa que la selección del compuesto de la invención 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio (MTK-012) frente a 191 proteínas cinasas diferentes mostró inhibición significativamente selectiva de la proteína cinasa alfa que se une a la proteína cinasa CDC42 (también conocida como CDC42BPA o MRCKA).

10 En algunas realizaciones dicha inhibición está relacionada con el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre obesidad, sobrepeso o distribución anormal de la grasa y afecciones o enfermedades relacionadas con éstas.

15 El término "tratamiento" como se emplea en la presente memoria se refiere a la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto y/o una composición de la presente invención que es eficaz para mejorar los síntomas no deseados relacionados con una enfermedad, para prevenir la manifestación de tales síntomas antes de que ocurran, para ralentizar la evolución de la enfermedad o afección, frenar el deterioro de los síntomas, aumentar la aparición del período de remisión, frenar el daño irreversible causado en la fase crónica progresiva de la enfermedad o afección, para retrasar la aparición de dicha fase progresiva, para disminuir la gravedad o curar la enfermedad o afección, para mejorar la tasa de supervivencia o una recuperación más rápida, o para evitar que ocurra la aparición de la enfermedad o afección o una combinación de dos o más de las anteriores.

20 La "cantidad eficaz" para los fines descritos en la presente memoria está determinada por consideraciones tales como pueden conocerse en la técnica. La cantidad puede ser eficaz para lograr el efecto terapéutico deseado como se describió anteriormente, dependiendo, entre otras cosas, del tipo y la gravedad de la enfermedad a tratar y el régimen de tratamiento. La cantidad eficaz se determina generalmente en ensayos clínicos diseñados apropiadamente (estudios de intervalo de dosis) y la persona experta en la técnica sabrá cómo realizar
25 adecuadamente dichos ensayos para determinar la cantidad eficaz. Como generalmente se sabe, una cantidad eficaz depende de una variedad de factores que incluyen la afinidad del compuesto a su proteína o proteínas objetivo, su perfil de distribución dentro del cuerpo, una variedad de parámetros farmacológicos como la vida media en el cuerpo, de los efectos secundarios no deseados, si los hay, de factores tales como el peso corporal, el IMC, la edad y el sexo, etc.

30 Cabe señalar que, como se utiliza en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno", "una" y "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

A lo largo de esta memoria y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprende", y las variaciones tales como "comprende" y "que comprende", debe
35 entenderse que implican la inclusión de un número entero, etapa o grupo de números enteros o etapas indicado pero no la exclusión de ningún número entero o etapa o grupo de números enteros y etapas.

Breve descripción de los dibujos

Con el fin de comprender la invención y ver cómo se puede llevar a cabo en la práctica, a continuación se describirán realizaciones, solo a modo de ejemplo no restrictivo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

40 La Fig. 1 demuestra el cambio en el peso corporal de ratones machos de 42 semanas de edad después de la inyección intraperitoneal de 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio (MTK-012).

Las Figs. 2A-2B proporcionan una ilustración representativa de la reducción de la masa de grasa abdominal de los ratones tratados con MTK-012 después de la finalización del experimento (referencia (Fig. 2A) y animal tratado (Fig. 2B), como se describe en el ejemplo 5).

45 Las figuras 3A-3D proporcionan una ilustración representativa de la reducción de la grasa subcutánea (sc), 3 semanas después de una única administración sc de MTK-012 a ratas. La reducción de la grasa sc se manifiesta por la clara visibilidad de los vasos sanguíneos subrayados y que de lo contrario se ven obstaculizados bajo una capa de grasa en las ratas de referencia (Intactas = figuras 3A y 3C, en comparación con los animales tratados en las figuras 3B y 3D).

Descripción detallada de realizaciones

50 Ejemplo 1: Preparación de cloruro de 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio (MTK-012)

Se disolvió 1,00 g (3,0 mM) de 3,6-dibromocarbazol en 100 ml de dimetilformamida (DMF) 0,57 g (3,0 mM). Se añadió bromuro de (5-bromopentil)trimetilamonio de una vez. Después de 10 minutos de agitación magnética, se agregaron 1,40 g (10 mM) de carbonato de potasio. Después de otros 10 minutos de agitación, la temperatura se elevó a 50°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar a TA la solución se transfirió a

un embudo de separación y se añadieron 200 ml de H₂O y 200 ml de diclorometano. La mezcla de disolventes se agitó y se recogió la fase inferior. La fase acuosa superior se extrajo cuatro veces con 50 ml de diclorometano:metanol 3:1 y las 5 fases inferiores se combinaron y se lavaron con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en H₂O. Rendimiento: 1,28 g. RMN de protones en CD₃OD: 1,31 m 2H, 1,70 m 2H, 1,93 m 2H, 3,01 s 9H, 3,16 m 2H, 4,39 t 2H, J = 0,6, 7,47 d 2H, J = 2,0, 7,54 dd 2H, J1 = 2,0, J2 = 0,4, 8,21 d 2H, J = 0,4. MS: 451, 453, 455 M⁺ (tripleto 2Br simétrico) 452, 454, 456 (MH)⁺ (tripleto 2Br simétrico).

Ejemplo 2: Preparación de cloruro de 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpropan-1-aminio

Se disolvieron 1,2 g (3,7 mM) de 3,6-dibromocarbazol en 150 ml de dimetilformamida (DMF) 1,0 g (3,8 mM). Se añadió bromuro de (5-bromopentil) trimetilamonio de una vez. Después de 10 minutos de agitación magnética, se agregaron 1,40 g (10 mM) de carbonato de potasio. Después de otros 10 minutos de agitación, la temperatura se elevó a 50°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se transfirió a un embudo de decantación y se agregaron 200 ml de hidróxido de sodio 0,5 N y 200 ml de diclorometano. La mezcla de disolventes se agitó y se recogió la fase inferior. La fase acuosa superior se extrajo cuatro veces con 50 ml de diclorometano:metanol 3:1 y las 5 fases inferiores se combinaron y se lavaron con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Rendimiento: 1,1 g.

Ejemplo 3: Preparación de cloruro de 5-(9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio

Se disolvieron 335 mg (2,0 mM) de carbazol en 50 ml de dimetilformamida (DMF) 0,4 g (2,1 mM). Se añadió bromuro de (5-bromopentil) trimetilamonio de una vez. Después de 10 minutos de agitación magnética, se agregaron 8,4 g (6,0 mM) de carbonato de potasio. Después de otros 10 minutos de agitación, la temperatura se elevó a 50°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar a TA la solución se transfirió a un embudo de separación y se añadieron 100 ml de H₂O y 100 ml de diclorometano. La mezcla de disolventes se agitó y se recogió la fase inferior. La fase acuosa superior se extrajo cuatro veces con 30 ml de diclorometano:metanol 3:1 y las 5 fases inferiores se combinaron y se lavaron con 60 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Secado con MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. Rendimiento: 0,75 g.

Ejemplo 4 Preparación de cloruro de 5-(2-hidroxi-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio

Se disolvieron 458 mg (2,5 mM) de 2-hidroxycarbazol en 80 ml de dimetilformamida (DMF). 0,51 g (2,5 mM). Se añadió bromuro de (5-bromopentil) trimetilamonio de una vez. Después de 10 minutos de agitación magnética, se agregaron 1,1 g (7,5 mM) de carbonato de potasio. Después de otros 10 minutos de agitación, la temperatura se elevó a 50°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar a TA la solución se transfirió a un embudo de separación y se añadieron 100 ml de H₂O y 100 ml de diclorometano. La mezcla de disolventes se agitó y se recogió la fase inferior. La fase acuosa superior se extrajo cuatro veces con 40 ml de diclorometano:metanol 3:1 y las 5 fases inferiores se combinaron y se lavaron con 60 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Rendimiento: 0,6.

Ejemplo 5: Preparación de cloruro de 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio

Se disolvió 1,00 g (3,0 mmol) de 3,6-dibromocarbazol en 100 ml de acetonitrilo (CH₃CN). 0,63 g (3,3 mmoles). Se añadió bromuro de (5-bromopentil) trimetilamonio de una vez. Después de 10 min de agitación magnética a temperatura ambiente (TA), se agregaron 1,55 g (11 mmoles) de carbonato de potasio (anhidro). La temperatura se elevó a 75°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 h. Después de enfriar a TA, la solución se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó a sequedad. A continuación se agregaron 200 ml de H₂O y 200 ml de alcohol n-butílico y la solución se transfirió a un embudo de separación. La mezcla de disolventes se agitó y se recogió la fase butanólica superior. La fase acuosa inferior se extrajo con 150 ml de alcohol n-butílico. Las dos fases butanólicas se combinaron y luego se lavaron una vez con 200 ml de cloruro de sodio saturado que contenía HCl 0,5 N y 4 veces con 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Se secó el agua con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto se cristalizó en H₂O. Rendimiento: 1,49 g. RMN de protones en CD₃OD: 1,31 m 2H, 1,70 m 2H, 1,93 m 2H, 3,01 s 9H, 3,16 m 2H, 4,39 t 2H, J = 0,6, 7,47 d 2H, J = 2,0, 7,54 dd 2H, J1 = 2,0, J2 = 0,4, 8,21 d 2H, J = 0,4, MS: 451, 453, 455 M⁺ (tripleto 2Br simétrico) 452, 454, 456 (MH)⁺ (tripleto 2Br simétrico).

Ejemplo 6: Inyección intraperitoneal (ip) de MTK-012 en ratones

Se inyectaron ratones machos de 42 semanas de edad (35-42 g de peso corporal) por vía ip con vehículo (= Referencia, 10 ratones) o con MTK-012 disuelto en ese vehículo (10 ratones).

Composición del vehículo: solución acuosa de Tween20 al 4% (Sigma, P7949) y Propilenglicol al 20% (Sigma, P4347).

Se disolvió MTK-012 en la composición del vehículo a una concentración final de 5 mg/ml.

Los ratones se inyectaron inicialmente (t = 0) una dosis de 20 mg/kg, o el volumen equivalente de vehículo a las referencias (flecha continua en Fig. 1). Tres semanas después, a los ratones se les inyectó una dosis doble de 40 mg/kg de MTK-012 o 40 mg/kg de vehículo (flecha discontinua en Fig. 1).

5 El peso corporal se midió una vez a la semana; los resultados se muestran en la Fig. 1 y se expresan en % de cambio en el peso corporal en relación con el peso corporal en el día 0. Los animales en el grupo tratado estaban bien y activos, similar a las referencias.

10 A las t = 6 semanas los animales se sacrificaron y disecaron por anatomía patológica macroscópica. No se observó ningún cambio aparente a excepción de la ablación del tejido adiposo abdominal en los ratones tratados con MTK-012, como se ilustra en las figuras 2A-2B, que muestran una diferencia aparente en el tejido adiposo abdominal entre el animal no tratado (Fig. 2A) y el tratado (Fig. 2B).

Ejemplo 7: La inyección subcutánea (sc) única de MTK-012 produjo una reducción sustancial en la grasa sc

A ratas macho SD de aproximadamente 400 g de peso corporal se les inyectó sc una vez (t = 0) después de una anestesia ligera con Ketamina-Xilazina.

15 MTK-012, a una concentración final de 10 mg/ml, se disolvió en un vehículo que contenía: 2,3% de decanoato de sodio (C10, Sigma, C4151), 2,3% de dodecanoato de sodio (C12, Sigma, L9755), 10% de Solutol HS 15. (BASF, n° en cat. 06466701), 40% de propilenglicol (Sigma, P4347) y 45% de triacetina (Aldrich, n° en cat. 525073).

20 La inyección de 1 ml de MTK-012 (= 25 mg/kg) se realizó de la siguiente manera: se rasuró el lado izquierdo del cuerpo de las ratas y se administraron inyecciones sc, de 0,2 ml cada una, en 5 sitios, distribuidos por igual en el lado izquierdo de las ratas. Las ratas se sacrificaron después de 3 semanas y se examinó la parte interna de su piel. Es evidente que el tejido adiposo sc se redujo (se muestra visiblemente) en las ratas tratadas (figuras 3B y 3D), como se manifiesta por la exposición de los vasos sanguíneos por debajo, en comparación con la misma área anatómica en las figuras 3A y 3C. Cabe señalar que aunque la inyección se realizó de forma unilateral, el efecto se extiende a toda la hipodermis.

Ejemplo 8: Inyección intracápsular en almohadilla de grasa de MTK-012 y MTK-013 para jird (*Psammomys*)

25 Animales

Diez jirds hembra de 2 meses de edad se sometieron a una dieta rica en grasas durante 5 semanas antes del comienzo del experimento.

Grupos de tratamiento

30 Grupo I: 0,1 ml de vehículo (2,3% de decanoato de sodio (C10, Sigma, C4151), 2,3% de dodecanoato de sodio (C12, Sigma, L9755), 10% de Solutol HS 15 (BASF, n° en cat. 06466701), 40% de propilenglicol (Sigma, P4347) y 45% de Triacetina (Aldrich, n° en cat. 525073))

Grupo II: 0,1 ml de MTK-012 (concentración de 4 mg/ml en el vehículo anterior).

Grupo III: 0,1 ml de MTK-013 (concentración de 4 mg/ml en el vehículo anterior).

Administración

35 Se administraron inyecciones intracápsulares en la almohadilla de grasa de cada composición a los animales en cada uno de los grupos de tratamiento (3, 3 y 4 animales en cada grupo de tratamiento respectivamente), dos veces a la semana durante 2 semanas, durante la dieta rica en grasas. Todos los animales fueron sacrificados después de 4 días de la última inyección.

Resultados

40 La tabla 1 a continuación proporciona los resultados del peso de TAB en el pelo después de 4 días desde el tratamiento. Es evidente que se observó una reducción significativa en TAB cuando se trató con MTK-012 y MTK-013 (grupos de tratamiento II y III) en comparación con el vehículo (grupo de tratamiento I).

45 Además, se observó una amplia necrosis grasa sin inflamación para los grupos de tratamiento II y III. El examen histológico del tejido TAB presentaba adipocitos gigantes en la zona necrótica y en el tejido adiposo circundante. Además, el tejido tratado presentaba adipocitos más pequeños de lo normal y mayor vascularización en regiones alejadas de la zona de necrosis, en comparación con el grupo de referencia.

Tabla 1 Peso de TAB en el pelo tras 4 días desde el final del tratamiento

Grupo de tratamiento	TAB en pelo (g)	Promedio (g) ± SEM
----------------------	-----------------	--------------------

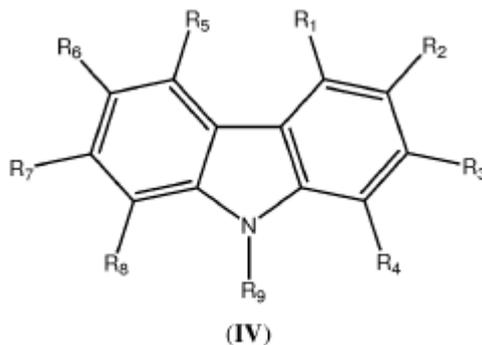
ES 2 729 713 T3

Grupo I - Vehículo	5,7	5,30 ± 0,21
	5,0	
	5,2	
	4,6	
Grupo II - MTK-012	3,0	3,85 ± 0,34 (P ~ 0,01) *
	3,7	
	4,1	
	3,8	
Grupo III - MTK-013	3,1	3,33 ± 0,23 (P <0,01) *
	3,1	
	3,1	

* por prueba t de Student

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (IV):

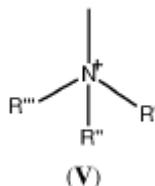


5 en la que

cada uno de R₁-R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alquenilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alquinilo C₁-C₅ lineal o ramificado, amina, alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, carboxilo C₁-C₅ lineal o ramificado, éster C₁-C₅ lineal o ramificado, tioxi C₁-C₅ lineal o ramificado, sulfinilo C₁-C₅ lineal o ramificado y tionilo C₁-C₅ lineal o ramificado;

10

R₉ es un alquilo C₁-C₉ lineal o ramificado, sustituido con un grupo de fórmula general (V):



en la que cada uno de R', R'' y R''' se selecciona independientemente de grupo que consiste en alquilo C₁-C₉ lineal o ramificado, alquenilo C₁-C₉ lineal o ramificado y alquinilo C₁-C₉ lineal o ramificado;

15 y en la que

al menos uno de R₁-R₄ es un halógeno; o al menos uno de R₅-R₈ es un halógeno; o al menos uno de R₁-R₄ es un halógeno y al menos uno de R₅-R₈ es un halógeno; o al menos uno de R₁-R₄ es OH; o al menos uno de R₅-R₈ es OH; o al menos uno de R₁-R₄ es un grupo nitro; o al menos uno de R₁-R₄ es un grupo nitro y al menos uno de R₅-R₈ es un grupo nitro.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde al menos uno de R₁-R₄ es un halógeno.

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que al menos uno de R₅-R₈ es un halógeno.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se selecciona entre:

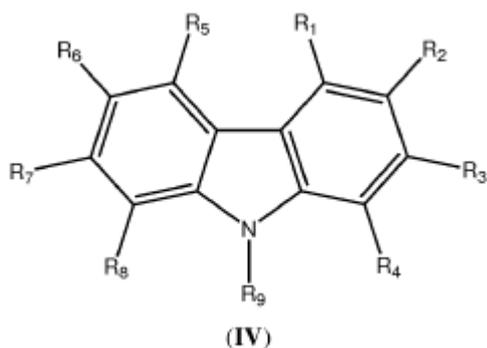
- 25 ■ 3-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpropan-1-aminio
- 5-(2-hidroxi-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio
- 5-(3,6-dibromo-9H-carbazol-9-il)-N,N,N-trimetilpentan-1-aminio

5. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o cualquiera de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición según la reivindicación 5, para su uso en la administración en un tejido adiposo.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como medicamento.

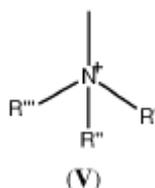
30 8. Un compuesto de fórmula general (IV) para su uso en el tratamiento de al menos una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de la obesidad, el sobrepeso, la distribución anormal de la grasa y afecciones o enfermedades relacionadas con éstas:



en la que

- 5 cada uno de R_1 - R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, SH, halógeno, nitro, amino, nitrilo, nitroso, acetilo, acetamido, acilamido, alquilamino, alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, alqueno C_1 - C_5 lineal o ramificado, alquino C_1 - C_5 lineal o ramificado, amina, alcoxi C_1 - C_5 lineal o ramificado, carboxilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, éster C_1 - C_5 lineal o ramificado, tioxi C_1 - C_5 lineal o ramificado, sulfinilo C_1 - C_5 lineal o ramificado o tionilo C_1 - C_5 lineal o ramificado;

R_9 es un alquilo C_1 - C_9 lineal o ramificado, sustituido con un grupo de fórmula general (V):



- 10 en la que cada uno de R' , R'' y R''' se selecciona independientemente de grupo que consiste en alquilo C_1 - C_9 lineal o ramificado, alqueno C_1 - C_9 lineal o ramificado y alquino C_1 - C_9 lineal o ramificado;

y en la que

- 15 al menos uno de R_1 - R_4 es un halógeno; o al menos uno de R_5 - R_8 es un halógeno; o al menos uno de R_1 - R_4 es un halógeno y al menos uno de R_5 - R_8 es un halógeno; o al menos uno de R_1 - R_4 es OH; o al menos uno de R_5 - R_8 es OH; o al menos uno de R_1 - R_4 es un grupo nitro; o al menos uno de R_1 - R_4 es un grupo nitro y al menos uno de R_5 - R_8 es un grupo nitro.

- 20 9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que dichas afecciones o enfermedades relacionadas con la obesidad, el sobrepeso o la distribución anormal de la grasa se seleccionan de entre la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la apnea obstructiva del sueño, el lipoma, el cáncer, la osteoartritis, enfermedades y trastornos endocrinológicos, enfermedades y trastornos reproductivos, enfermedades y trastornos neurológicos, enfermedades y trastornos psiquiátricos, enfermedades y trastornos reumatológicos y enfermedades y trastornos ortopédicos.

- 25 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de la obesidad y afecciones o enfermedades relacionadas con ésta.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de la distribución anormal de la grasa y afecciones o enfermedades relacionadas con ésta.

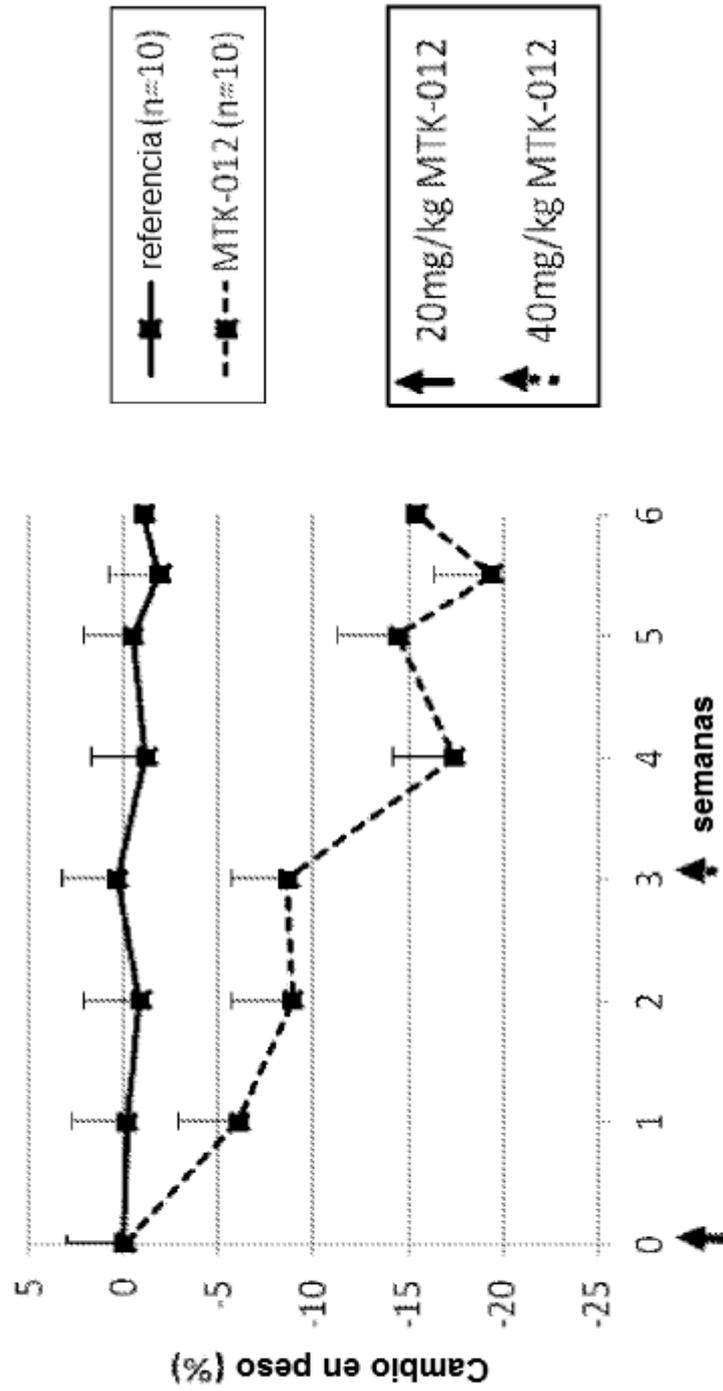


Fig. 1



Fig. 2A



Fig. 2B

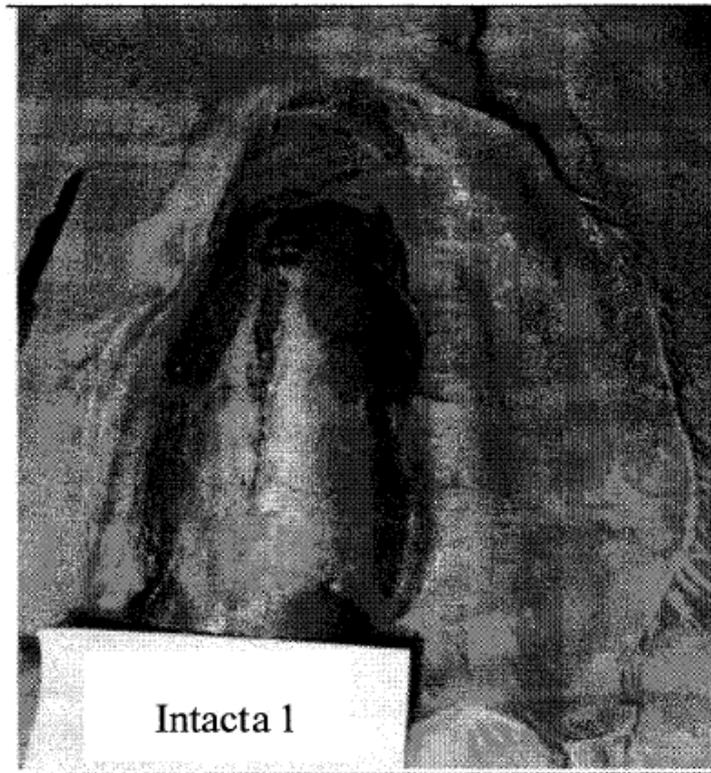


Fig. 3A

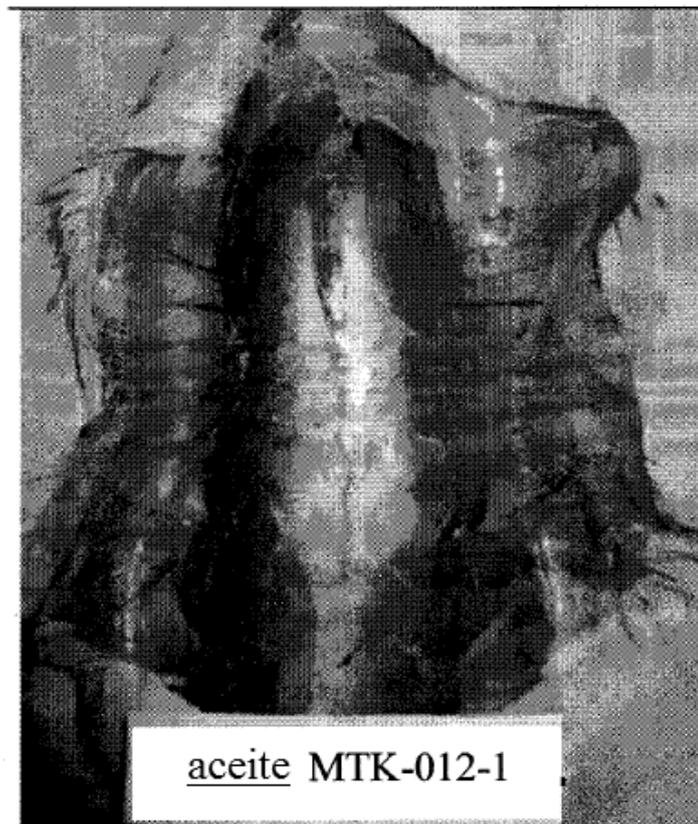


Fig. 3B

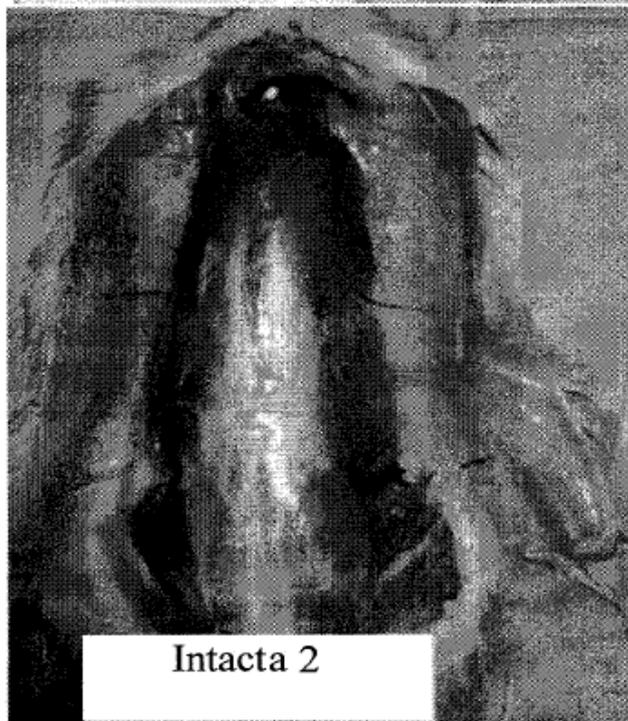


Fig. 3C

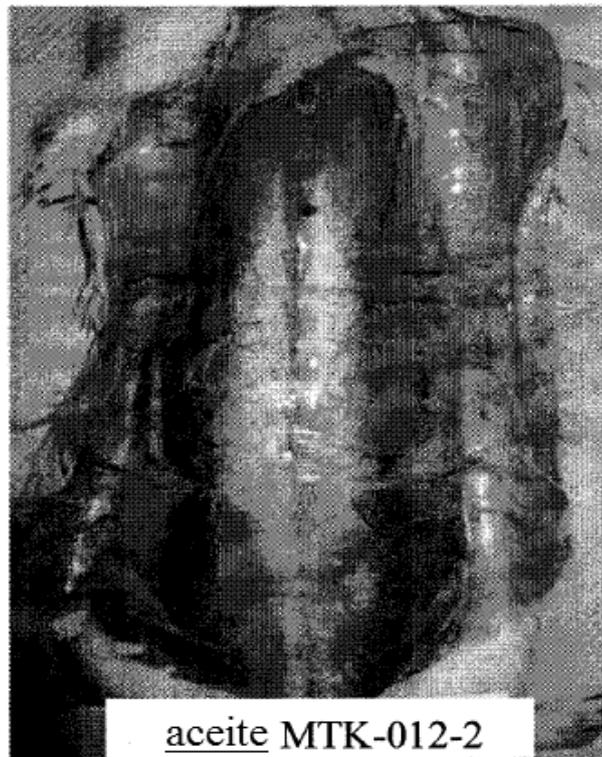


Fig. 3D