

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 310**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00	(2006.01)
C07J 43/00	(2006.01)
A61K 31/575	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2013 PCT/US2013/037330**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13158970**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2013 E 13721176 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2838907**

54 Título: **Aminoesteroides para el tratamiento de una enfermedad asociada a PTP1B**

30 Prioridad:

20.04.2012 US 201261636252 P

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

27.12.2019

73 Titular/es:

**OHR PHARMACEUTICAL, INC. (100.0%)
800 Third Avenue 11th Floor
New York, NY 10022, US**

72 Inventor/es:

**MCLANE, MICHAEL;
RUIZ-WHITE, INEZ;
MALOY, W. LEE y
WOLFE, HENRY R.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 736 310 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

Aminoesteroides para el tratamiento de una enfermedad asociada a PTP1B

Campo de la invención

5 Esta solicitud se refiere a compuestos de aminoesteroide útiles en la inhibición selectiva de la enzima PTP1B en un mamífero para el tratamiento de una enfermedad asociada a PTP1B, tal como diabetes.

Antecedentes de la invención

10 La fosforilación de proteínas es un mecanismo celular bien reconocido para transducir y regular señales durante diferentes etapas de la función celular (véase, por ejemplo, Hunter, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 353: 583-605 (1998); Chan et al., Annu. Rev. Immunol. 12: 555-592 (1994); Zhang, Curr. Top. Cell. Reg. 35: 21-68 (1997); Matozaki and Kasuga, Cell. Signal 8: 113-119 (1996)). Existen por lo menos dos clases principales de fosfatasa reconocidas: (1) aquellas que desfosforilan proteínas que contienen un grupo o grupos fosfato en un resto de serina o treonina (denominadas fosfatasa de Ser/Thr o fosfatasa de especificidad dual (DSP)) y (2) aquellas que retiran un grupo o grupos fosfato del aminoácido tirosina (denominadas proteína tirosina fosfatasa (PTPasas o PTPs)).

15 Varios estudios indican claramente que la actividad del receptor tirosina quinasa inducido por insulina (IRTK) auto-fosforilado se puede revertir por desfosforilación in vitro (revisado en Goldstein, Receptor 3: 1-15 (1993)), siendo el dominio 1150 de tirosina trifosforilado el objetivo más sensible para las PTPasas. Este dominio 1150 tri-fosforilado de tirosina parece funcionar como un interruptor de control de la actividad del IRTK y el IRTK parece estar estrechamente regulado por la desfosforilación mediada por PTP in vivo (Faure et al., J. Biol. Chem. 267: 11215-11221 (1992)).

20 La PTP1B ha sido identificada como por lo menos una de las principales fosfatasa implicadas en la regulación del IRTK por medio de estudios realizados tanto in vitro (Seely et al., Diabetes 45: 1379-1385 (1996)) como in vivo usando anticuerpos neutralizantes de PTP1B (Ahmad et al., J. Biol. Chem. 270: 20503-20508 (1995)). Tres estudios independientes han indicado que los ratones genéticamente deficientes en PTP1B tienen incrementada tolerancia a la glucosa, incrementada sensibilidad a la insulina y menor ganancia de peso en una dieta alta en grasas (Elchebly et al., Science 283: 1544-1548 (1999), Klamann et al., Mol. Cell. Biol. 20: 5479-5489 (2000), y Bence et al., Nature Med (2006)). La sobreexpresión o actividad alterada de la tirosina fosfatasa PTP1B puede contribuir a la progresión de diversos trastornos, entre ellos, la resistencia a la insulina y la diabetes (Ann. Rev. Biochem. 54: 897-930 (1985)). Además, existe evidencia que sugiere que la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B es terapéuticamente beneficiosa para el tratamiento de trastornos como la diabetes de tipo I y II, obesidad, trastornos autoinmunes, inflamación aguda y crónica y osteoporosis (Zhang Z.Y. et al. Expert Opin. Investig. Drugs 2: 223-33 (2003); Taylor S.D. et al., Expert Opin. Investig. Drugs 3: 199-214 (2004); J. Natl. Cancer Inst. 86: 372-378 (1994); Mol. Cell. Biol. 14: 6674-6682 (1994); The EMBO J. 12: 1937-1946 (1993); J. Biol. Chem. 269: 30659-30667 (1994); y Biochemical Pharmacology 54: 703-711 (1997)).

35 La familia de enzimas PTPasa se puede clasificar en dos subgrupos: (1) PTPasas intracelulares o no transmembrana y (2) PTPasas de tipo receptor o transmembrana. Las PTPasas de tipo intracelular más conocidas contienen un solo dominio de fosfatasa catalítica conservado que consiste en 220-240 residuos aminoácido. Se cree que las regiones fuera de los dominios de PTPasa desempeñan funciones importantes en la localización de las PTPasas intracelulares subcelularmente (Mauro, L.J. y Dixon J.E., TIBS 19: 151-155 (1994)). La primera de las PTPasas intracelulares a purificar y caracterizar fue la PTP1B (Tonks et al., J. Biol. Chem. 263: 6722-6730 (1988)).
40 Otros ejemplos de PTPasas intracelulares incluyen (1) PTPasa de células T (TCPTP) (Cool et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5257-5261 (1989)), (2) fosfatasa neuronales STEP (Lombroso et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 7242-7246 (1991)), (3) PTP1C/SH-PTP1/SHP-1 (Plutzky et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1123-1127 (1992)), (4) PTP1D/Syp/SH-PPT2/SHP-2 (Vogel et al., Science 259: 1611-1614 (1993); Feng et al., Science 259: 1607-1611 (1993)).

45 Las PTPasas de tipo receptor consisten en (a) un dominio extracelular de unión a ligando putativo, (b) un segmento transmembrana y (c) una región catalítica intracelular. La estructura y los tamaños de los dominios extracelulares de unión a ligando putativo de las PTPasas de tipo receptor son bastante divergentes. En contraste, las regiones catalíticas intracelulares de las PTPasas de tipo receptor son muy homólogas entre sí y con las PTPasas intracelulares. La mayoría de las PTPasas de tipo receptor tienen dos dominios de PTPasa catalítica duplicados en tándem. Los primeros subtipos de receptor de PTPasa identificados fueron (1) CD45 (Ralph, S.J., EMBO J. 6: 1251-1257 (1987)) y (2) LAR (Streuli et al., J. Exp. Med. 168: 1523-1530 (1988)). Desde entonces, se han aislado y caracterizado muchos más subtipos de receptores, incluyendo, por ejemplo, PTPalfa, PTPbeta, PTPdelta, PTPepsilon y PTPxi. (Krueger et al. EMBO J. 9: 3241-3252 (1990)).

55 Aunque se han identificado agentes para su uso como inhibidores de PTP1B, tales como los ácidos heteroaril- y aril-aminoacéticos descritos en los documentos WO 01/19831, WO 01/19830, y WO 01/17516, estos agentes no muestran separación de la actividad inhibitoria entre PTP1B y TCPTP. Además, debido a los potenciales efectos inmunosupresores resultantes de la inhibición de TCPTP, la inhibición selectiva de PTP1B sobre TCPTP haría que tales agentes fueran más apropiados para el desarrollo de fármacos, ya que podrían disminuir o eliminar los efectos

secundarios no deseados resultantes de tal no selectividad. Los documentos WO-A-2009/032321, WO-A-96/40151 y WO-A-01/42273 describen compuestos de ácido biliar-3-amina que inhiben la PTP1B.

5 Por lo tanto, existe una necesidad de un fármaco que pueda inhibir selectivamente la PTP1B. Además, si se inhibe la PTP1B neuronal, se puede inducir una rápida pérdida de peso en individuos obesos, de este modo también tratando los efectos de la obesidad, previniendo la neurodegeneración o el Alzheimer. Un fármaco de este tipo sería útil para el tratamiento de complicaciones debidas a la obesidad, la obesidad en la diabetes de tipo II, el colesterol alto en suero, la apnea del sueño (especialmente en el síndrome de Pickwick), la esteatohepatitis no alcohólica y la cirugía para pacientes obesos.

Sumario de la invención

10 La presente invención se refiere a varios aminoesteroides que inhiben la proteína fosfatasa 1B (PTP1B). La invención también se refiere a composiciones que contienen estos aminoesteroides, tales como composiciones farmacéuticamente aceptables, y métodos de su uso para tratar enfermedades relacionadas con PTP1B en mamíferos, particularmente en seres humanos.

15 La invención se refiere a un compuesto seleccionado de los compuestos específicos 2510, 2511, 2554, 2555, 2557 y 2558 como se enumeran en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de cualquiera de los seis compuestos mencionados anteriormente enumerados en la Tabla 1, y un diluyente o vehículo.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a los seis compuestos mencionados anteriormente para uso en un método para tratar un trastorno en un mamífero mediado por la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se identificó anteriormente.

En realizaciones ejemplares, el trastorno tratado mediante la administración de un compuesto de la invención incluye, pero no está limitado a, obesidad en diabetes de tipo II, colesterol alto en suero, apnea del sueño y esteatohepatitis no alcohólica.

25 Descripción detallada de la invención

Los compuestos enumerados en la Tabla 1, que incluyen los seis compuestos de la invención identificados anteriormente, se pretende que incluyan todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados. Para representar la estereoquímica en estructuras químicas, una línea en negrita indica un enlace que sale del plano del papel, mientras que una línea de rayas indica un enlace que va hacia dentro del plano del papel.

30 Como se define aquí, alquilo incluye, pero no está limitado a, hidrocarburos de cadena lineal y ramificada, tales como, metilo, etilo, propilo, isobutilo e isopropilo.

Como se define aquí, cicloalquilo incluye, pero no está limitado a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se define aquí, heterocicloalquilo incluye, pero no está limitado a, piperidina, piperazina, tetrahidrofurano, dioxano y morfina.

35 Como se define aquí, aromático incluye, pero no está limitado a, benceno, naftaleno y antraceno.

Como se define aquí, heteroaromático incluye, pero no está limitado a, piridina, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, isoxazol e imidazol.

40 Los aminoesteroides de la invención se pueden administrar solos o como parte de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas para uso in vitro o in vivo según la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y ayudas que facilitan el procesado de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Los ejemplos de vehículos o excipientes incluyen, pero no están limitados a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polialquilenglicoles, incluyendo polietilenglicoles.

45 Además de los vehículos, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden incluir opcionalmente estabilizantes, conservantes y/o adyuvantes. Para ejemplos de vehículos, estabilizantes y adyuvantes típicos conocidos por las personas expertas en la técnica, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, 21st ed. (2005).

50 Opcionalmente, otras terapias conocidas por las personas expertas en la técnica se pueden combinar con la administración de los aminoesteroides de la invención. Más de un aminoesteroide puede estar presente en una sola composición.

La administración in vivo de los aminoesteroides de la invención se puede efectuar en una dosis, dosis múltiples, continuamente o intermitentemente a lo largo del tratamiento. Las dosis varían de alrededor de 0.01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, tal como entre alrededor de 0.01 mg/kg y alrededor de 1 mg/kg, tal como entre alrededor de 0.1 mg/kg y alrededor de 1 mg/kg en dosis diarias unitarias o divididas. Los métodos para determinar los medios más efectivos y las dosis de administración son bien conocidos por las personas expertas en la técnica y variarán con la composición usada para la terapia, el propósito de la terapia, la célula diana que se está tratando y el sujeto que se está tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples con el nivel de dosis y el patrón seleccionado por el médico que lo trate.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los aminoesteroides de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, incluyendo oral, rectal, intranasal, tópica (incluyendo transdérmica, aerosol, ocular, bucal y sublingual), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), intraperitoneal y pulmonar. Se apreciará que la vía preferida variará con el estado y la edad del receptor y la enfermedad que se está tratando en particular.

Para la administración oral, los aminoesteroides de la invención se pueden formular fácilmente combinándolos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir ayudas apropiadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes apropiados incluyen, por ejemplo, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal de los mismos, como alginato de sodio.

Para la administración por inhalación, los aminoesteroides de la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación en aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor apropiado (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano), dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo apropiada, tal como lactosa o almidón.

Los aminoesteroides se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como tampones, bacteriostatos, agentes de suspensión, agentes estabilizantes, agentes espesantes, agentes dispersantes o mezclas de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar en forma de suspensiones aceitosas apropiadas para inyección. Los disolventes o vehículos lipófilos apropiados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácido graso sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como la carboximetilcelulosa sódica, el sorbitol o el dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores apropiados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. En una realización ejemplar, los aminoesteroides de la invención se disuelven en una disolución de azúcar al 5%, tal como dextrosa, antes de ser administrada parenteralmente.

Para inyección, los aminoesteroides de la invención se pueden formular en disoluciones acuosas, tal como en tampones fisiológicamente compatibles, tal como la disolución de Hanks, la disolución de Ringer o el tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

Los aminoesteroides también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los aminoesteroides también se pueden combinar con por lo menos un agente terapéutico adicional.

Sin una descripción adicional, se cree que una persona experta en la técnica puede, usando la descripción anterior y los siguientes ejemplos ilustrativos, preparar y utilizar los compuestos de la presente invención y practicar los

métodos reivindicados.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Inhibición de PTP1B por análogos de aminoesteroides

5 Los análogos de aminoesteroides se ensayaron para determinar la inhibición frente a la tirosina fosfatasa PTP1B de longitud completa comercialmente disponible. La capacidad de cada análogo para inhibir la actividad de la PTP1B se midió en presencia de 5 μ M del análogo de aminoesteroides. El ensayo usa para-nitrofenilfosfato (pNPP), un sustrato no específico para evaluar la actividad de la fosfatasa. La actividad de la fosfatasa estaba basada en la capacidad de la PTP1B para catalizar la hidrólisis de pNPP a p-nitrofenol (pNP). La actividad se midió usando una absorbancia espectrofotométrica de punto único a 405 nm (la absorbancia del producto cromogénico, para-nitrofenol (pNP)). El porcentaje de inhibición de la actividad de la tirosina fosfatasa por los análogos de aminoesteroides se determinó por la respuesta fraccionaria de la formación de pNP observada en presencia del inhibidor sobre la respuesta máxima de la formación de pNP observada en ausencia de inhibidor. Los resultados de estos ensayos se muestran en la Tabla 1 y muestran muchos análogos que provocan una inhibición mayor del 50% a una concentración de 5 μ M.

Ejemplo 2 - Inhibición de TCPTP por análogos de aminoesteroides.

15 Los análogos de aminoesteroides también se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir la tirosina fosfatasa TCPTP como una indicación de su toxicidad potencial por la inhibición de la respuesta inmune. El ensayo de inhibición de la TCPTP se realizó de la misma manera que el ensayo de la PTP1B, excepto que se usó TCPTP de longitud completa como enzima y el inhibidor estaba a una concentración de 200 μ M. Los resultados de los ensayos de inhibición de la TCPTP se muestran en la Tabla 1, columna 4 y muestran tres compuestos que inhiben la TCPTP menos del 50% incluso a una concentración 20 veces mayor.

Ejemplo 3 - Efecto de los análogos de aminoesteroides sobre el peso corporal, niveles de glucosa en sangre y el ensayo de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en el ratón diabético

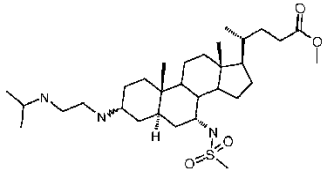
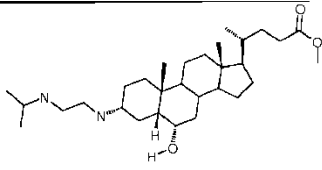
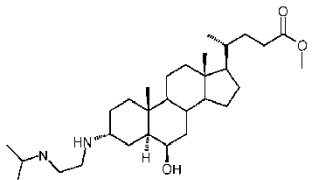
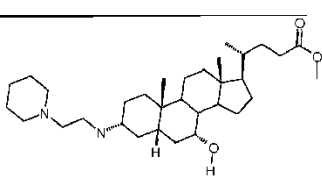
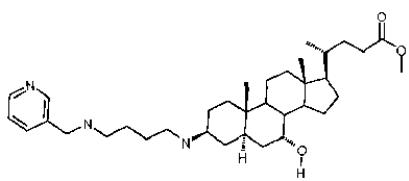
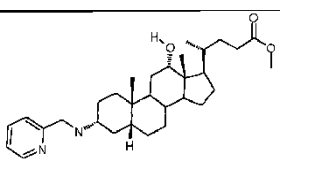
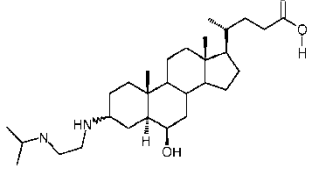
25 Para determinar la eficacia in vivo de los análogos de aminoesteroides, se usó un modelo de ratón ob/ob (Lep^{ob}). Los ratones ob/ob se usan ampliamente para el cribado de agentes antidiabéticos y/o antiobesidad. Los ratones ob/ob se trataron con disolución salina o con 5 o 10 mg/kg de análogo de aminoesteroides cada 3 días para un total de 4 dosis mediante inyección ip. El peso corporal, la tolerancia a la glucosa y los niveles de glucosa en sangre en ayunas se midieron para cada grupo durante el estudio. Cada grupo tenía por lo menos un N de 4 animales. Todos los reactivos y animales de laboratorio están disponibles comercialmente.

30 A partir del día 0 de estudio, se tomaron medidas de peso corporal todos los días para cada grupo durante hasta 30 días. El porcentaje de cambio en el peso corporal se calculó como la respuesta fraccional del peso corporal en el día X del estudio sobre el peso corporal original en el día 0 del estudio. Los animales que muestran una reducción en el peso corporal sugieren que el análogo de aminoesteroides inhibe la PTP1B neuronal como se ha mostrado para MSI-1436 (Solicitud de Patente de EE.UU. No. 12/676701). La tabla 1, columna 7 muestra el % de cambio en el peso corporal para los aminoesteroides ensayados in vivo. A pesar de su capacidad para inhibir la PTP1B in vitro, no fueron capaces de producir pérdida de peso, lo que sugiere que puede que no interaccionen con la PTP1B neuronal.

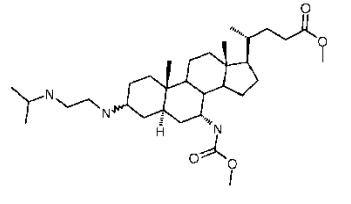
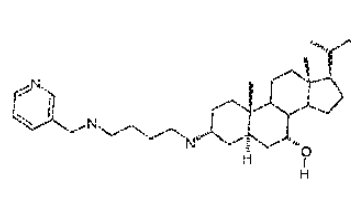
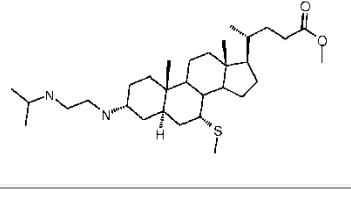
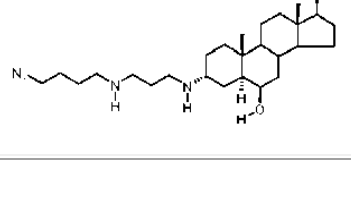
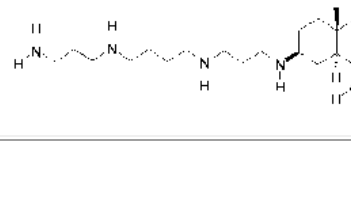
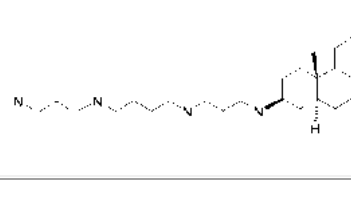
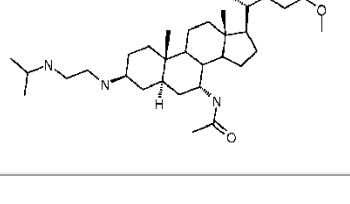
35 El día 13 del estudio, todos los grupos de animales se mantuvieron en ayunas durante la noche. El día 14 del estudio, se recogieron 25 μ l de sangre completa y se analizó el nivel de glucosa (mg/dl) usando un analizador de glucosa. No se observó una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre en ayunas (FBG) en comparación con el control de disolución salina en ninguno de los aminoesteroides ensayados in vivo, Tabla 1, columna 6.

40 El día 14 del estudio, se realizó un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) para evaluar la tolerancia a la glucosa. En el tiempo 0, se administró por vía oral una carga oral de glucosa (1.5 g/kg). En los puntos temporales 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la carga de glucosa, se extrajeron 25 μ l de sangre completa de la vena de la cola del animal y se midió el nivel de glucosa usando un analizador de glucosa. Se representó la concentración de glucosa en función del tiempo y se determinó el área bajo la curva por encima de la línea base (AbAUC) de la curva de tiempo de excursión de la glucosa usando análisis por la regla trapezoidal. Una reducción significativa ($p < 0.05$) en AbAUC en comparación con el control salino se muestra para MSI-2520, -2527, -2507, -2511, -2510 y -2532 como se ve en la Tabla 1, columna 5.

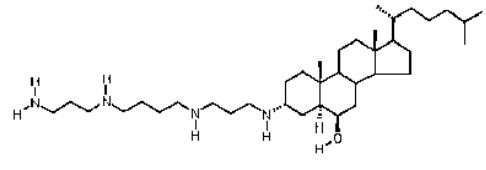
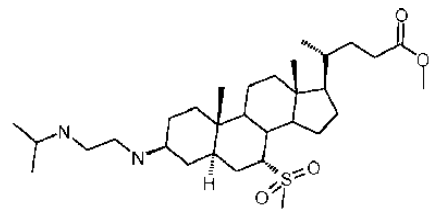
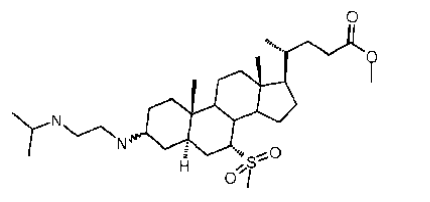
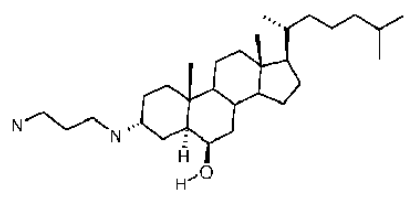
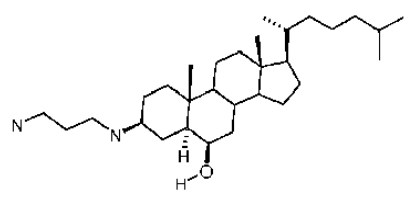
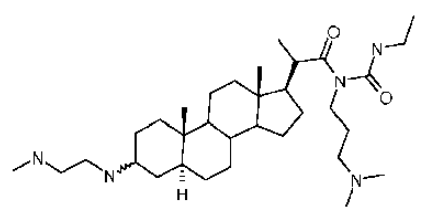
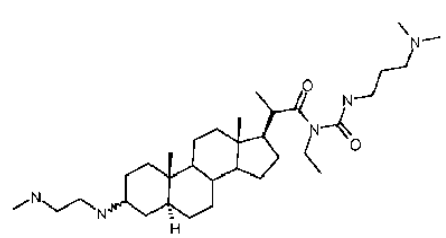
ES 2 736 310 T3

2527		102	15	-33.0	32.2	0.0
2523		101	8	ND	ND	ND
2514		96	30	-11.6	9.2	-1.5
2507		94	-11	-45.8	-9.4	1.4
2511		93	0	-34.6	5.1	-0.9
2512		90	-2	-5.8	45.8	0.4
2515		89	19	ND	ND	ND

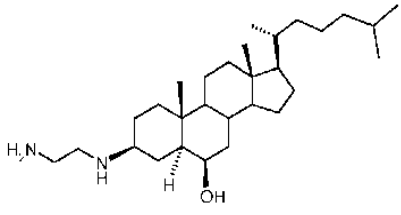
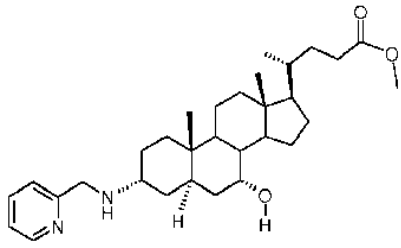
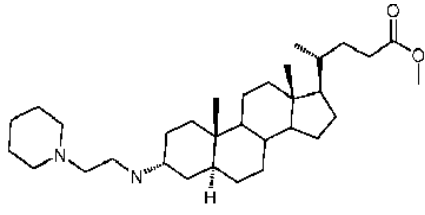
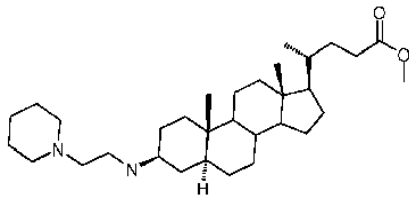
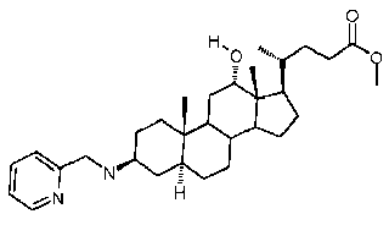
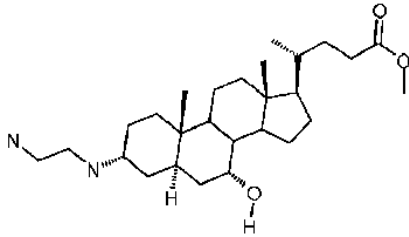
ES 2 736 310 T3

2528		75	2	ND	ND	ND
2510		72	23	-32.9	12.0	1.6
2529		64	4	ND	ND	ND
2506		60	60	ND	ND	ND
2516		56	25	ND	ND	ND
1436		54	0	-55.9	-51.3	-52.6
2532		53	4	-56.6	-0.7	-0.8

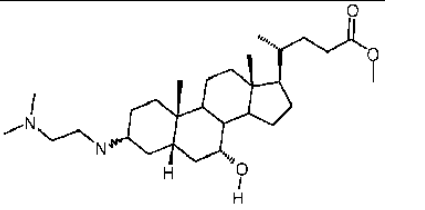
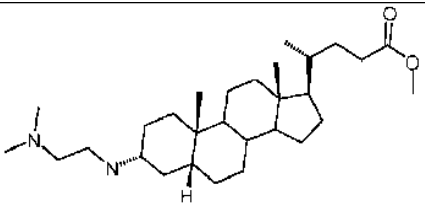
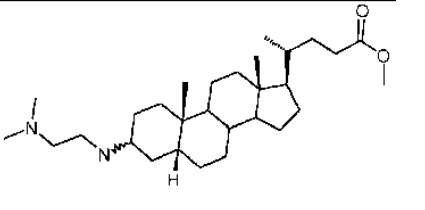
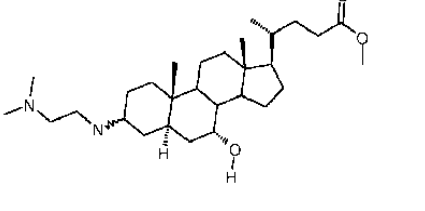
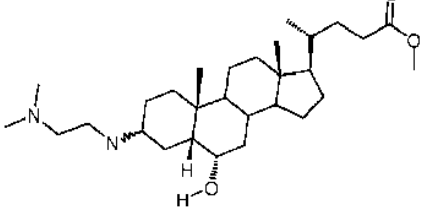
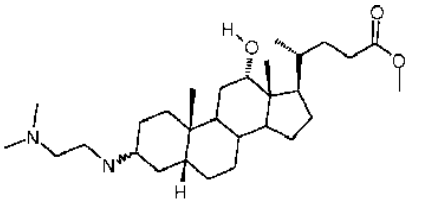
ES 2 736 310 T3

2517		51	11	ND	ND	ND
2531		48	1	ND	ND	ND
2530		46	1	ND	ND	ND
2504		43	22	ND	ND	ND
2505		39	ND	ND	ND	ND
2500		0	ND	ND	ND	ND
2501		0	ND	ND	ND	ND

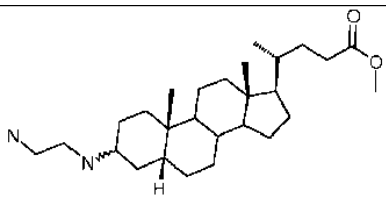
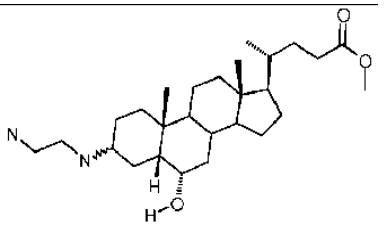
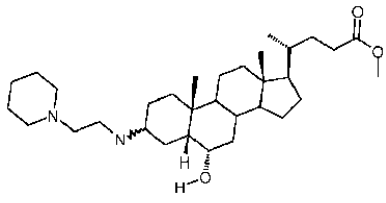
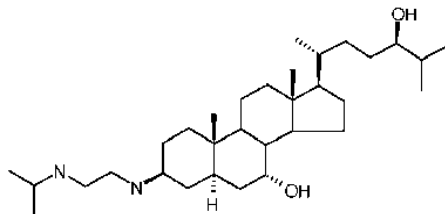
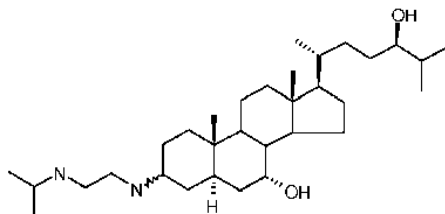
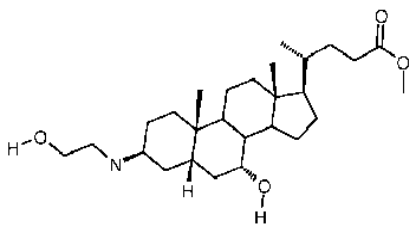
ES 2 736 310 T3

2502		0	ND	ND	ND	ND
2503		ND	ND	ND	ND	ND
2508		ND	ND	ND	ND	ND
2509		ND	ND	ND	ND	ND
2513		ND	ND	ND	ND	ND
2525		ND	ND	ND	ND	ND

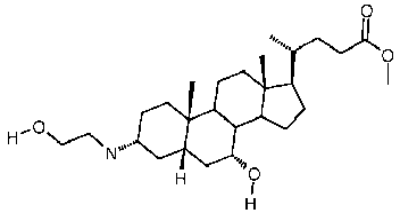
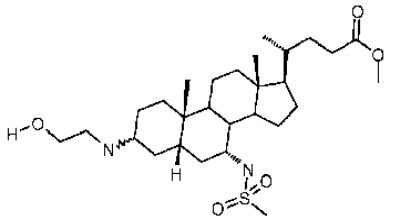
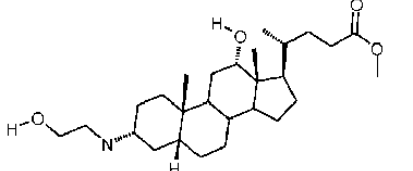
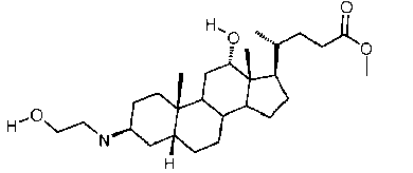
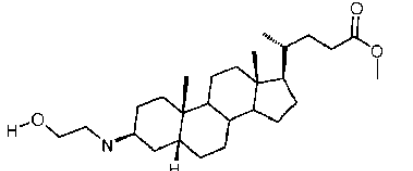
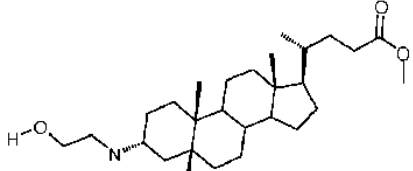
ES 2 736 310 T3

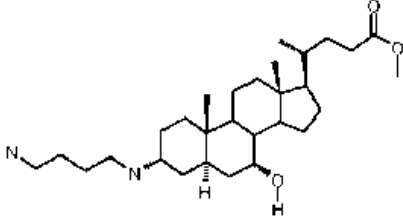
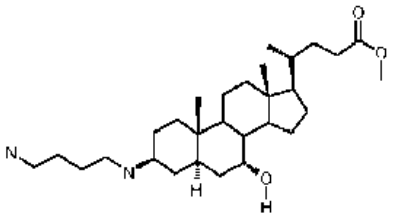
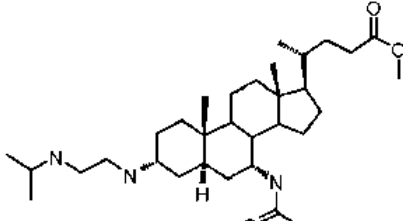
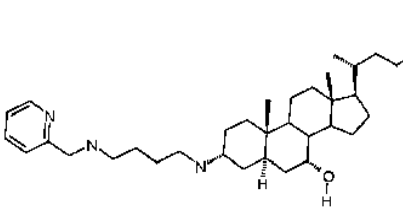
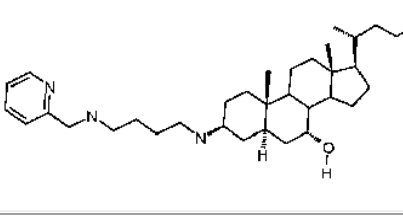
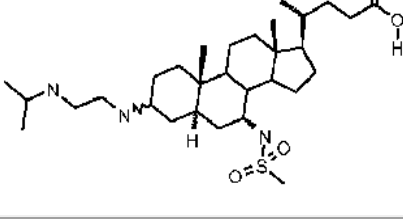
2533		ND	5	ND	ND	ND
2534		ND	0	ND	ND	ND
2535		ND	8	ND	ND	ND
2536		ND	ND	ND	ND	ND
2537		ND	ND	ND	ND	ND
2538		ND	ND	ND	ND	ND

ES 2 736 310 T3

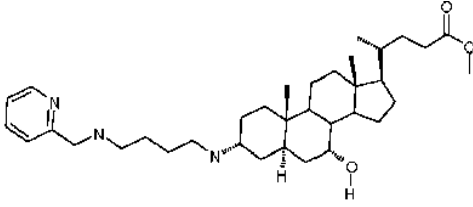
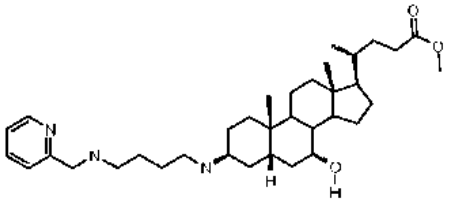
2539		ND	ND	ND	ND	ND
2540		ND	ND	ND	ND	ND
2541		ND	ND	ND	ND	ND
2542		ND	ND	ND	ND	ND
2543		ND	ND	ND	ND	ND
2544		ND	ND	ND	ND	ND

ES 2 736 310 T3

2545		ND	ND	ND	ND	ND
2546		ND	ND	ND	ND	ND
2547		ND	ND	ND	ND	ND
2548		ND	ND	ND	ND	ND
2549		ND	ND	ND	ND	ND
2550		ND	ND	ND	ND	ND

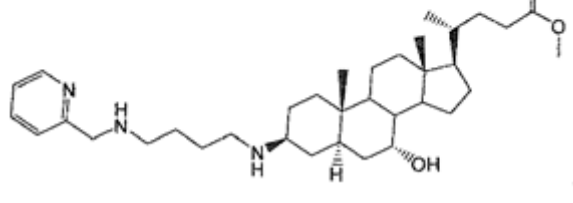
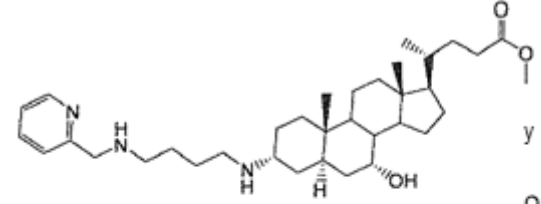
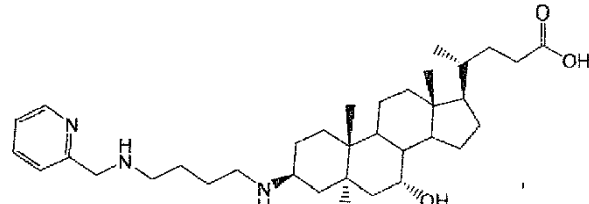
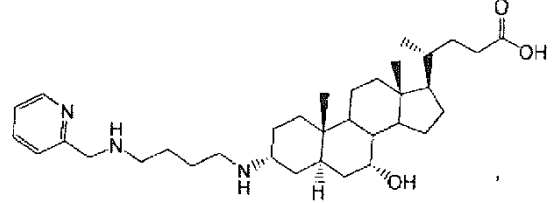
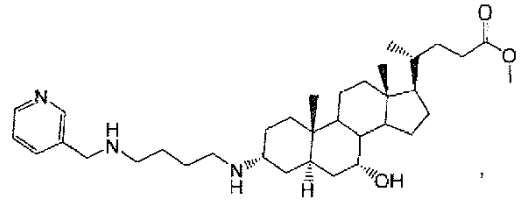
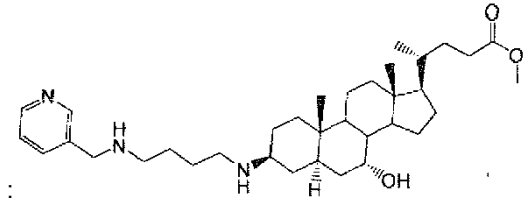
2551		ND	ND	ND	ND	ND
2552		ND	ND	ND	ND	ND
2553		ND	ND	ND	ND	ND
2554		ND	ND	ND	ND	ND
2555		ND	ND	ND	ND	ND
2556		ND	ND	ND	ND	ND

ES 2 736 310 T3

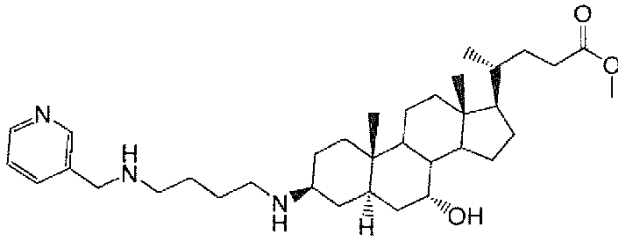
2557		ND	ND	ND	ND	ND
2558		ND	ND	ND	ND	ND

REIVINDICACIONES

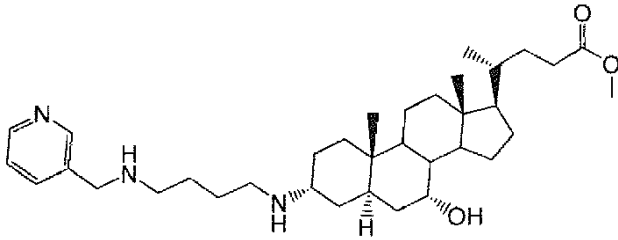
1. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:



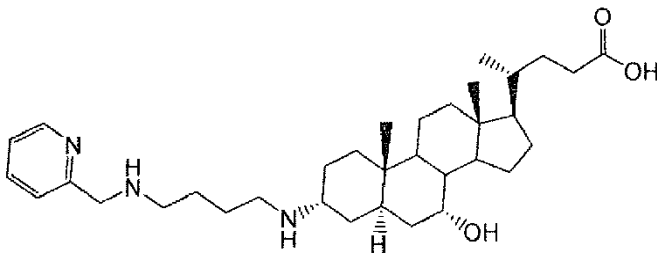
10 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



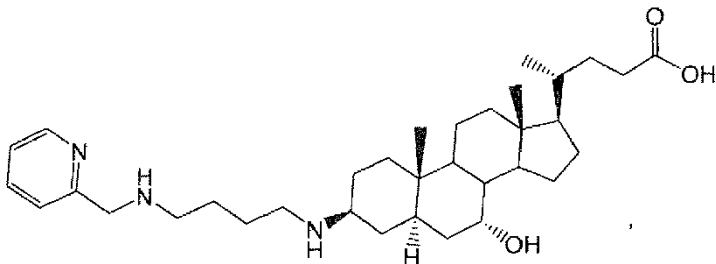
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



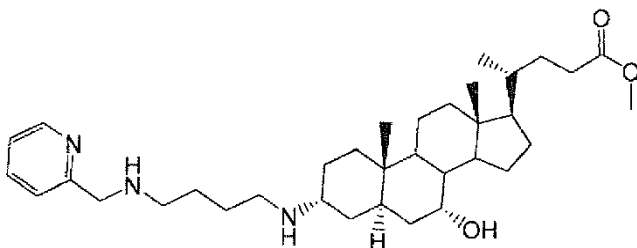
5 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



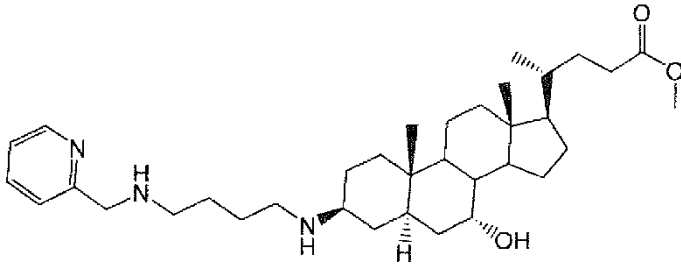
5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



10 6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



15 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 9. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno en un mamífero mediado por la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B.
10. Un compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno en un mamífero mediado por la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B.
11. Un compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno en un mamífero mediado por la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B.
- 10 12. Un compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno en un mamífero mediado por la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B.
13. Un compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno en un mamífero mediado por la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B.
- 15 14. Un compuesto de la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno en un mamífero mediado por la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B.
15. Un compuesto de la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como en el tratamiento de un trastorno en un mamífero mediado por la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B.
16. Un compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en diabetes, obesidad y colesterol alto en suero.