

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 033**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198	(2006.01)
A61K 31/205	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/277	(2006.01)
A61P 3/02	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)
A61P 3/08	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2015 PCT/US2015/039075**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16004363**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2015 E 15815585 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 3164125**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso, promover el adelgazamiento o tratar o prevenir el desarrollo de diabetes**

30 Prioridad:

03.07.2014 US 201462020797 P
02.03.2015 US 201562127111 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2024

73 Titular/es:

SILTI AG (100.0%)
C/O Transforma AG Gartenstrasse 4
6300 Zug, CH

72 Inventor/es:

GOJON-ZORRILLA, GABRIEL y
GOJON-ROMANILLOS, GABRIEL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 965 033 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

Métodos y composiciones para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso, promover el adelgazamiento o tratar o prevenir el desarrollo de diabetes

Antecedentes de la invención

[0001] La presente invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas, se refiere a composiciones para el tratamiento de la obesidad, evitando el aumento de peso, promoviendo la pérdida de peso y/o promoviendo el adelgazamiento.

[0002] La obesidad y el síndrome metabólico resultante, incluida la diabetes, son amenazas graves para la salud mundial actual y futura. La condición médica de la obesidad aumenta la probabilidad de muerte prematura y diversas enfermedades además de la diabetes, como enfermedades cardíacas, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, hipertensión, dislipidemia y ciertos tipos de cáncer. La Organización Mundial de la Salud reconoció formalmente la obesidad como una epidemia global en 1997, y más de 63 millones de personas en todo el mundo luchan con el desafío de controlar tanto la obesidad como la diabetes. Además, a nivel mundial, se espera que los gastos sanitarios estimados para tratar y prevenir la diabetes aumenten de aproximadamente 548 mil millones de dólares estadounidenses en 2013 a aproximadamente 627 mil millones de dólares estadounidenses en 2035.

[0003] Faltan tratamientos eficaces, convenientes y seguros que promuevan la pérdida de peso, reduzcan el aumento de peso o prevengan el desarrollo de diabetes en la gran cantidad de personas para las cuales las modificaciones del ejercicio y la dieta no son tratamientos viables. La obesidad y la diabetes son trastornos relacionados que comparten deficiencias en los procesos tanto celulares como metabólicos; de hecho, alrededor del 90 % de los pacientes obesos también son diabéticos. Las personas con obesidad y/o diabetes a menudo luchan contra niveles elevados de triglicéridos en el plasma sanguíneo. Otra característica distintiva de estos trastornos metabólicos son los niveles fluctuantes de glucosa en sangre que pueden aumentar rápidamente durante un período prolongado. Por tanto, son muy deseables tratamientos que disminuyan eficazmente los niveles de triglicéridos en sangre y estabilicen los niveles de glucosa en sangre en tales pacientes.

[0004] El documento US3810994A describe *“un método y una composición terapéutica para el tratamiento de la obesidad mediante administración interna en forma farmacéutica unitaria de carnitina o un derivado activo adecuado de la misma”*. Margalit Goldgofet et al., Journal of Biological Chemistry 2014, vol. 289, no. 28, páginas 19341 - 19350 se titula: *“the chemical uncoupler 2,4-dinitrophenol (DNP) protects against diet-induced obesity and improves energy homeostasis in mice at thermoneutrality”*. Albanese C. V. et al., Journal of Bone and Mineral Research 2005, vol. 20, nº 9 SUPPL. 1, página S218 se titula *“fat mass loss in obese subjects treated with carnitine: a whole body DXA evaluation”*. Paulson D. J. et al., Federation Proceedings, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1982, Vol. 41, nº 4, página 1087 se titula *“the beneficial effects of L-carnitine in diabetes mellitus”*. El documento US2004138301A1 describe *“chemical uncouplers for the treatment of obesity”*. El documento US2008262093A1 describe *“methods and compositions for treating obesity, for example methods for identifying new compounds that have respiration uncoupling activity”*.

[0005] A la luz de la creciente prevalencia de la obesidad y la diabetes, combinadas con las consecuencias financieras y de salud resultantes, la prevención y el tratamiento de estos trastornos metabólicos son fundamentales para el futuro de la salud mundial. Por tanto, existe la necesidad de intervenciones farmacológicas asequibles y seguras que prevengan o traten la obesidad y la diabetes, y que normalicen eficazmente los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Además, los métodos convenientes para producir los compuestos y composiciones de materia requeridos son muy ventajosos para fines farmacéuticos.

Resumen de la invención

[0006] La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier referencia a métodos de tratamiento mediante terapia descritos en el presente documento debe interpretarse como referencias a compuestos o composiciones para uso en esos métodos.

[0007] Un primer aspecto de la invención presenta tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma para su uso en un método para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesita, dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, en donde dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma están en cantidades terapéutica o profilácticamente efectivas para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o promover el adelgazamiento, en donde el precursor de tirfostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirfostina 9 por medios químicos o enzimáticos, en donde el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcoholico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática, y en el que dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí.

5 **[0008]** Otro aspecto de la invención presenta tirfostina 9 o precursor o sal de la misma para su uso en un método para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal del mismo, en donde dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma están en cantidades terapéutica o profilácticamente efectivas para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso, o promover el adelgazamiento, en donde el precursor de tirfostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirfostina 9 por medios químicos o enzimáticos, en donde el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática, y en donde dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí.

15 **[0009]** Otro aspecto de la invención presenta L-carnitina o un derivado o una sal de la misma para su uso en un método para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma y tirfostina 9 o precursor o sal de la misma, en donde dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma están en cantidades terapéutica o profilácticamente efectivas para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover el peso pérdida, o promover el adelgazamiento, en donde el precursor de tirfostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirfostina 9 por medios químicos o enzimáticos, en donde el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática, y en el que dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí.

25 **[0010]** Otro aspecto de la invención presenta un método no terapéutico para prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, en donde dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma están en cantidades para prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o promover el adelgazamiento, en donde el precursor de tirfostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirfostina 9 por medios químicos o enzimáticos, en donde el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática, y en donde dicha tirfostina 9 o precursor o la sal del mismo y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí.

35 **[0011]** Deseablemente, la tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y la L-carnitina o derivado o sal de la misma están en una composición formulada para administración oral, tópica o parenteral.

[0012] La tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y la L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran sustancialmente simultáneamente (por ejemplo, en combinación) o con una hora de diferencia entre sí.

40 **[0013]** El desacoplador químico es la tirfostina 9.

45 **[0014]** En formas de realización preferidas, la tirfostina 9 está presente en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg y la L-carnitina está presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg. En determinadas formas de realización, la tirfostina 9 está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg y la L-carnitina está presente en una cantidad de aproximadamente 700 mg. En formas de realización preferidas, la tirfostina 9 está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg y la L-carnitina está presente en una cantidad de aproximadamente 700 mg.

50 **[0015]** Deseablemente, la forma farmacéutica unitaria de la composición es una cápsula o tableta. El desacoplador químico es tirfostina 9 o una sal de la misma o un derivado o precursor de la misma.

55 **[0016]** En algunas formas de realización, el método puede incluir además la administración de uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en insulina, una sulfonilurea, una biguanida, un inhibidor de alfa-glucosidasa, una tiazolidinediona, una meglitinida, un agente antidiabético, una estatina y un suplemento para bajar de peso.

60 **[0017]** En determinadas formas de realización, el desacoplador químico o precursor o sal del mismo y la L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran una o más veces al día. En formas de realización adicionales, el desacoplador químico o precursor o sal del mismo y la L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran durante al menos dos a treinta días. En otras formas de realización, el desacoplador químico o precursor o sal del mismo y la L-carnitina o derivado o sal de la misma se administra durante más de treinta días.

[0018] En determinadas formas de realización, el sujeto es obeso o tiene sobrepeso.

65 **[0019]** En cualquiera de los aspectos anteriores, el método puede incluir además una modificación del estilo de vida o una intervención dietética antes, durante o después de la administración de la composición. En algunas formas de

realización, la modificación del estilo de vida incluye un aumento de la actividad física. En otras formas de realización, la intervención dietética incluye una dieta baja en calorías o una dieta muy baja en calorías.

[0020] En cualquiera de los aspectos anteriores, el método puede incluir además la etapa de monitorear si el sujeto experimenta una mejora en un signo o síntoma de diabetes. En determinadas formas de realización, una mejora en un signo o síntoma de diabetes se selecciona del grupo que consiste en disminución del hambre, aumento de la energía, disminución de la glucosa en plasma, disminución de los triglicéridos en plasma, aumento de la sensibilidad a la insulina, una mejora en el índice de masa corporal y mejora renal y hepática. funciones.

[0021] En cualquiera de los aspectos anteriores, la composición (por ejemplo, incluyendo el desacoplador químico, o sal, o precursor del mismo y L-carnitina, o una sal, o derivado de la misma) puede proporcionar un efecto sinérgico para disminuir la glucosa en plasma o disminuir los triglicéridos en plasma y/o prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso/adelgazamiento, o tratar o prevenir el desarrollo de diabetes. Dicho efecto sinérgico es evidente a partir de la observación de que tanto la termogenicidad como la tasa de pérdida de peso (o tasa de adelgazamiento) aumentaron notablemente cuando se reemplazó la monoterapia con tirfostina 9, *ceteris paribus*, por la administración simultánea de tirfostina 9 y tartrato de L-carnitina (ver Ejemplo 3).

[0022] Un segundo aspecto de la invención presenta un kit que comprende tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma para uso en un método para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, en donde dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma están en cantidades terapéutica o profilácticamente efectivas para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o promover el adelgazamiento, en donde dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sus sales se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí; y en el que el kit comprende: a) tirfostina 9 o precursor o una sal de la misma, b) instrucciones para administrar dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma a un sujeto para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso o promover la pérdida/adelgazamiento de peso, c) L-carnitina o derivado o una sal de la misma y d) instrucciones para administrar dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma simultánea o secuencialmente con dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma a un sujeto para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso o promover el peso. pérdida/adelgazamiento; en el que el precursor de tirfostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirfostina 9 por medios químicos o enzimáticos, y en el que el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcoholico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática. El desacoplador químico es tirfostina 9, que se puede administrar simultáneamente con L-carnitina o una sal o derivado de la misma.

[0023] En otras formas de realización, el kit puede incluir además uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en insulina, una sulfonilurea, una biguanida, un inhibidor de alfa-glucosidasa, una tiazolidinediona, una meglitinida, un agente antidiabético, una estatina, y un suplemento para adelgazar.

[0024] En ciertas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la L-carnitina o su derivado o una sal del mismo se selecciona del grupo que consiste en: tartrato de L-carnitina, cloruro de L-carnitina, bromuro de L-carnitina, orotato de L-carnitina, aspartato de ácido de L-carnitina, fosfato ácido de L-carnitina, fumarato de L-carnitina, lactato de L-carnitina, maleato de L-carnitina, maleato de ácido de L-carnitina, oxalato ácido de L-carnitina, sulfato ácido de L-carnitina, fosfato de glucosa L-carnitina, tartrato de ácido de L-carnitina, yodato de L-carnitina, aspartato de L-carnitina, citrato de L-carnitina, citrato de ácido de L-carnitina, fumarato de ácido de L-carnitina, glicerofosfato de L-carnitina, mucato de L-carnitina, oxalato de L-carnitina, sulfato de L-carnitina, tricloroacetato de L-carnitina, trifluoroacetato de L-carnitina, metanosulfonato de L-carnitina, pamoato de L-carnitina, pamoato de ácido de L-carnitina, L-carnitinas de alcanoil C₂₋₈, alcanoil C₂₋₈ cloruro de L-carnitina, alcanoil C₂₋₈ bromuro de L-carnitina, orotato de L-carnitina de alcanoil C₂₋₈, aspartato ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, fosfato ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, fumarato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, lactato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, maleato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, maleato de ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, oxalato de ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, sulfato de ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, fosfato de glucosa de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, tartrato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, tartrato de ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, yodato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, aspartato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, citrato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, citrato de ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, fumarato ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, glicerofosfato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, mucato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, orotato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, oxalato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, sulfato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, tricloroacetato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, trifluoroacetato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, metanosulfonato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, pamoato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈ y pamoato ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈. En formas de realización preferidas, la composición incluye de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg de tirfostina 9 o sal o precursor de la misma y de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg de L-carnitina o sal o derivado de la misma.

[0025] Se proporciona un método para preparar tirfostina 9, y el método puede incluir proporcionar 4-hidroxi-3,5 di-terc-butilbenzaldehído y hacer reaccionar el 4-hidroxi-3,5 di-terc-butilbenzaldehído con malonodinitrilo y un catalizador de base de amina, opcionalmente en un disolvente, de modo que la reacción produzca tirfostina 9.

[0026] La reacción se puede realizar proporcionando calor durante aproximadamente 1 hora. El catalizador de base de amina se puede seleccionar de un grupo que consiste en amoníaco, piperidina, piridina, pirrolidina y sarcosina o sales de

adición de los mismos. La sal de adición puede ser acetato de amonio. El disolvente puede seleccionarse de un grupo que consiste en etanol, metanol e isopropanol. El etanol puede ser etanol anhidro.

[0027] Un tercer aspecto de la invención presenta una composición sinérgica que comprende tirfostina 9, o precursor, o sal de la misma, y L-carnitina, o sal, o derivado de la misma, en donde la relación peso-peso de L-carnitina, o sal, o derivado del mismo al desacoplador químico, o precursor, o sal del mismo es mayor que 10 pero menor que 700 (por ejemplo, 10, aproximadamente 10,5, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 50, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450, aproximadamente 500, aproximadamente 550, aproximadamente 600, aproximadamente 625, aproximadamente 650, aproximadamente 675, aproximadamente 680, o aproximadamente 690), en donde el precursor de tirfostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirfostina 9 por medios químicos o enzimáticos, y en donde, el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un átomo de grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática.

Definiciones

[0028] El término "prevención", como se usa en el presente documento, se refiere a un tratamiento profiláctico o tratamiento que previene uno o más síntomas o el desarrollo de una enfermedad, trastorno o condición descrita en el presente documento. El tratamiento puede iniciarse, por ejemplo, antes o después de un evento que precede al inicio de la enfermedad, trastorno o afección. El tratamiento que incluye la administración de una composición de la invención, o una composición farmacéutica de dosis unitaria de la misma, puede ser agudo, de corta duración o crónico. Las dosis administradas pueden variarse durante el curso del tratamiento preventivo o terapéutico.

[0029] Por "tratar" se entiende someter a un paciente a un régimen de gestión con el fin de combatir una enfermedad o trastorno y obtener resultados beneficiosos o deseados, tales como resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a mejora de la calidad de vida; alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones; disminución del alcance de la enfermedad, trastorno o condición; estabilización (es decir, no empeoramiento) de un estado de enfermedad, trastorno o condición; prevención de la propagación de enfermedades, trastornos o afecciones; retrasar o desacelerar el progreso de la enfermedad, trastorno o condición; mejora o paliación de la enfermedad, trastorno o condición; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable.

[0030] Por "prevenir el aumento de peso" se entiende controlar, detener y reducir el aumento de peso. Al prevenir el aumento de peso, por ejemplo, se logra al menos uno o más de los siguientes: disminución o mantenimiento de la grasa corporal o del peso corporal, disminución o mantenimiento de los niveles de triglicéridos en plasma, cese del aumento de peso, reducción de la hiperglucemia y/o disminución en la incidencia o gravedad de la diabetes, o reducción de la hiperlipidemia y/o hipertrigliceridemia.

[0031] Por "promover la pérdida de peso" se entiende lograr una reducción de peso en el sujeto. Por ejemplo, la administración de una composición como se describe en el presente documento puede dar como resultado una reducción de peso de, por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o hasta el 50 % del peso corporal (medido antes de la administración de la composición al sujeto, es decir, peso corporal inicial). En el contexto de la presente invención, la reducción de peso abarca también el mantenimiento del peso de un sujeto y también el mantenimiento de los niveles de triglicéridos en plasma alcanzados después de la reducción de peso.

[0032] Por "prevenir el desarrollo de la diabetes" se entiende controlar, detener y reducir la progresión de la diabetes en cualquier etapa de la enfermedad. El término "diabetes" como se usa en el presente documento incluye, entre otros, diabetes tipo I, también conocida como diabetes mellitus insulino dependiente (IDMM), diabetes tipo II, también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), diabetes insípida, diabetes gestacional y diabetes límite (p. ej., prediabetes).

[0033] Por "derivado de L-carnitina" se entiende un compuesto químico capaz de generar L-carnitina mediante una acción química o enzimática, tal como la hidrólisis de un éster, en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo.

[0034] Por "sal de un desacoplador químico" se entiende cualquier sal de adición del mismo (por ejemplo, una sal que se puede obtener haciendo reaccionar el desacoplador con un ácido farmacéuticamente aceptable) o cualquier sal de fenóxido o tiofenóxido que se puede obtener reemplazando un protón ácido fenólico (o tiofenólico) por un catión metálico farmacéuticamente aceptable o amonio o amonio sustituido o catión fosfonio o sulfonio.

[0035] Por "sal de tirfostina 9" se entiende un compuesto químico en el que el protón fenólico de una molécula de tirfostina 9 ha sido reemplazado por un catión metálico farmacéuticamente aceptable (tal como sodio, potasio, calcio o magnesio) o por un ion amonio o un ion amonio, fosfonio o sulfonio sustituido farmacéuticamente aceptable.

- 5 **[0036]** Por “derivado de tirfostina 9” o “precursor de tirfostina 9” se entiende un compuesto químico (tal como un éster fenólico) capaz de producir tirfostina 9 por medios químicos o enzimáticos.
- 10 **[0037]** Por “adelgazar” se entiende el proceso de adelgazar o adelgazar mediante una disminución (por ejemplo, una disminución del 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %) de las dimensiones del cuerpo (por ejemplo, medidas del busto, cintura y/o caderas).
- 15 **[0038]** Por termogénesis se entiende la estimulación del gasto de energía y la producción de calor que es resultado de la acción de agentes desacopladores endógenos y/o exógenos sobre las mitocondrias.
- 20 **[0039]** Por “prevenir el aumento del índice de masa corporal (IMC)” se entiende controlar, detener y/o reducir el IMC de un sujeto.
- 25 **[0040]** Por “composición” se entiende un sistema que comprende una sustancia o más de una sustancia descrita en el presente documento y fabricada o vendida como parte de un régimen terapéutico o profiláctico para el tratamiento de enfermedades en un mamífero o para promover y mantener la salud general. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular, por ejemplo, para administración oral en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, una tableta, cápsula, comprimido, cápsula de gel o jarabe); para administración tópica (por ejemplo, como crema, gel, loción o pomada); para administración intravenosa (por ejemplo, como una solución estéril o dispersión coloidal libre de émbolos de partículas y en un sistema disolvente adecuado para uso intravenoso); o en cualquier otra formulación descrita en el presente documento.
- 30 **[0041]** Por “cantidad eficaz” se entiende un agente en una cantidad suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados, tales como resultados clínicos y, como tal, una “cantidad eficaz” depende del contexto en el que se aplica.
- 35 **[0042]** Por “administración” o “administrar” se entiende un método para administrar una dosis de una composición a un mamífero para producir contacto del ingrediente(s) activo(s) de dicha composición con su(s) sitio(s) de acción. El método de administración preferido puede depender de una variedad de factores, por ejemplo, los componentes de la composición y la naturaleza y gravedad de la enfermedad, trastorno o afección.
- 40 **[0043]** Por administrar “sustancialmente simultáneamente” se entiende un método para administrar una dosificación de dos o más composiciones o dos o más sustancias descritas en el presente documento (por ejemplo, un desacoplador químico y L-carnitina) a un sujeto sustancialmente al mismo tiempo, juntos o en combinación.
- 45 **[0044]** Por administración “secuencialmente” se entiende un método para administrar una dosificación de dos o más composiciones o dos o más sustancias una tras otra (por ejemplo, en 15 minutos, 30 minutos, una hora). Por ejemplo, la administración secuencial de una sustancia o composición descrita en el presente documento (por ejemplo, un desacoplador químico y L-carnitina) puede incluir la administración, por ejemplo, del desacoplador químico dentro de una hora después de administrar la L-carnitina, o viceversa.
- 50 **[0045]** Por “agente terapéutico” o “agente profiláctico” se entiende uno o más agentes activos (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento) formulados juntos en una única composición o uno o más agentes activos (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento) administrados en combinación al sujeto.
- 55 **[0046]** Por “sujeto” se entiende un animal humano o no humano (por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un perro, un gato, un mono, un burro, un caballo, una vaca, un cerdo, un ratón, una rata, etc.).
- 60 **[0047]** Por “enteral” se entiende la administración que implica cualquier parte del tracto gastrointestinal. La administración enteral puede incluir: por vía oral (es decir, administración oral) en forma de comprimidos, cápsulas o gotas, mediante sonda de alimentación gástrica, sonda de alimentación duodenal o por vía rectal.
- 65 **[0048]** Por “tópico” se entiende la administración que es local o sistémica, particularmente epicutánea, inhalatoria, gotas para los ojos y/o gotas para los oídos.
- [0049]** Por “parenteral” se entiende la administración de la composición de la invención por medios distintos de la ingesta oral, particularmente mediante inyección de una forma de líquido en el cuerpo. La administración parenteral puede incluir: administración intravenosa, intraarterial, infusión intraósea, intramuscular, intracerebral, intracerebroventricular y subcutánea.
- [0050]** Por “desacoplador químico” se entiende un compuesto que puede transportar protones a través de las membranas, y cuando los protones se transportan a través de la membrana mitocondrial interna, se evita la síntesis de ATP. Por ejemplo, un desacoplador químico puede ser, pero no se limita a un compuesto enumerado en la Tabla 1. En algunas formas de realización, a través del desacoplamiento químico, la mayor parte de la energía derivada de la oxidación de la glucosa se libera en forma de calor, y las células deben así realizar la oxidación de un número mucho mayor de moléculas de glucosa que en condiciones normales (basal) para generar el mismo número de moléculas de ATP.

[0051] Por "obeso" o "sobrepeso" se entiende un sujeto cuyo índice de masa corporal (IMC) supera los 30 kg/m².

[0052] Por "modificación del estilo de vida" se entiende un cambio en la rutina típica de un sujeto para incorporar una mayor actividad con el objetivo de perder peso, mantenerlo o tratar otros problemas de salud. Por ejemplo, un médico puede recetar una modificación del estilo de vida para tratar la obesidad. Una modificación del estilo de vida puede incluir, entre otras, aumentar el ejercicio, disminuir el tabaquismo y/o participar en un plan dietético.

[0053] Por "monitoreo" se entiende observar y determinar el progreso de un sujeto y si el sujeto experimenta una mejora en la condición bajo tratamiento. El seguimiento también se puede realizar antes o después del tratamiento. Por ejemplo, la monitorización en el presente documento se utiliza para determinar si un sujeto experimenta una mejora en un signo o síntoma de diabetes.

[0054] Por "efecto sinérgico" se entiende cuando dos o más agentes activos (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento) se administran juntos y el efecto resultante es mayor que el efecto aditivo de cada agente cuando se administra individualmente a un sujeto tratado usando las composiciones de esta invención.

[0055] Por "catalizador de base de amina" se entiende un compuesto orgánico que contiene un átomo de nitrógeno básico con un par de electrones solitario, que funciona para aumentar la velocidad de una reacción química sin sufrir ningún cambio químico permanente. Los catalizadores de base de amina representativos incluyen, entre otros, amoníaco, piperidina, piridina, pirrolidina y sarcosina o sales de los mismos.

[0056] El término "sal de L-carnitina", tal como se utiliza en el presente documento, representa aquellas sales de L-carnitina que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica, y similares y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables se describen en: Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 y en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P. H. Stahl y C. G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato., bromhidrato, clorhidrato, yodohidro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, sales de 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluidos, entre otros, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina., trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

[0057] Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" se refiere a una cantidad del 6 al 25 % del valor indicado.

[0058] Como se usa en el presente documento, "un" o "una" significa "al menos uno" o "uno o más" a menos que se indique lo contrario. Además, las formas singulares "un", "una", "el" o "ella" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0059] Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

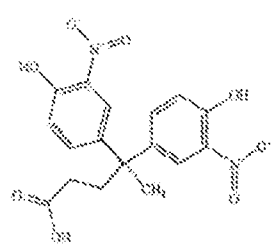
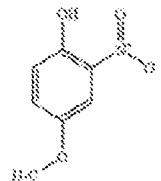
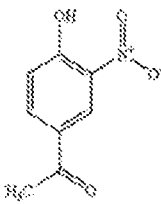
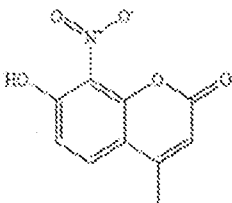
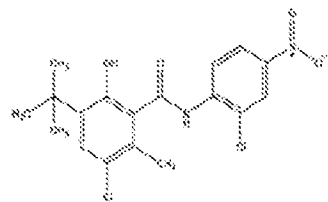
Descripción detallada

[0060] Hemos descubierto que un desacoplador químico [por ejemplo, tirfostina 9 (también conocida como 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilideno)-malononitrilo] en combinación con L-carnitina proporciona un efecto sinérgico en la disminución del peso, los niveles de glucosa en plasma y/o los niveles de triglicéridos en plasma. También hemos demostrado que una composición que incluye tirfostina 9 da como resultado una pérdida/adelgazamiento de peso y una disminución de los niveles de triglicéridos cuando se administra por vía oral a un sujeto que padece obesidad y/o síndrome metabólico. Además, hemos demostrado que la administración de tirfostina 9 contribuyó a la estabilización de los niveles plasmáticos de glucosa y triglicéridos plasmáticos en sujetos diabéticos. Además, proporcionamos en el presente documento un método de síntesis de tirfostina 9 más conveniente que el que está actualmente disponible en la técnica. Por consiguiente, la presente invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas, presenta composiciones que incluyen tirfostina 9 en combinación con L-carnitina para su uso en el tratamiento de la obesidad, prevención del aumento de peso y/o promoción de la pérdida de peso.

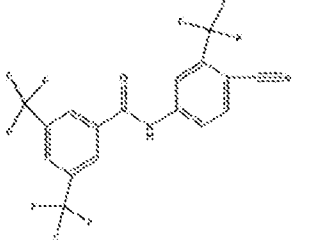
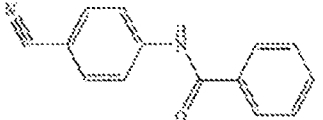
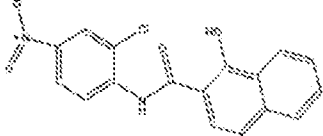
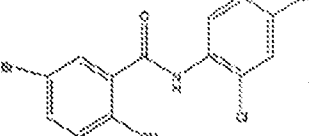
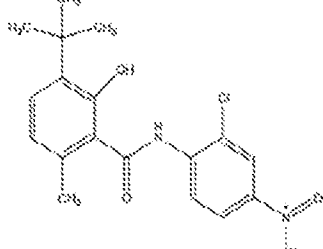
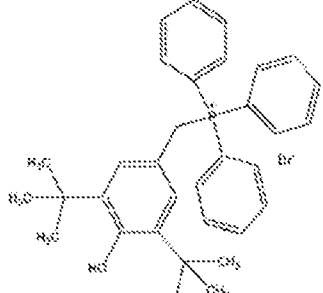
Agentes terapéuticos*Desacopladores químicos*

[0061] Los desacopladores químicos conocidos de la fosforilación oxidativa incluyen, entre otros, los compuestos que se muestran en la Tabla 1 a continuación y que se encuentran en la publicación de patente de EE. UU. N° 2004-0138301. Se sabe que dichos compuestos mejoran de forma segura la respiración mitocondrial y pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones que se benefician de un aumento de este metabolismo, incluidas la obesidad y la diabetes, en particular la diabetes tipo 2. Los desacopladores también pueden reducir la liberación de insulina de las células β , lo que puede resultar útil en la prevención de la diabetes.

Tabla 1. Desacopladores químicos de la fosforilación oxidativa

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
1		Ácido 4,4-bis-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-valérico
2		4-metoxi-2-nitrofenol
3		4-hidroxi-3-nitroacetofenona
4		7-hidroxi-4-metil-8-nitro-cromen-2-ona
5		3-Terc-Butil-5-Cloro-N-(2-Cloro-4-Nitrofenil)-2-Hidroxi-6-Metil-Benzamida

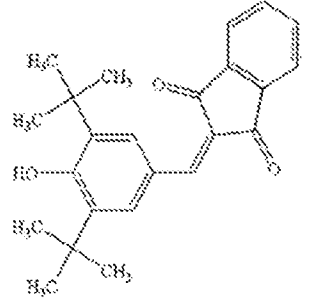
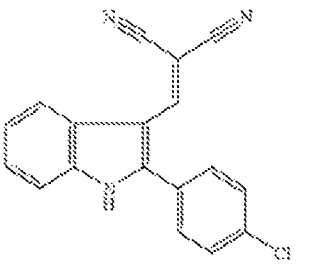
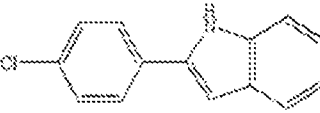
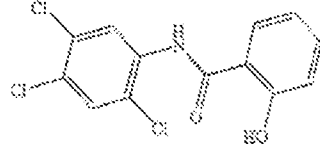
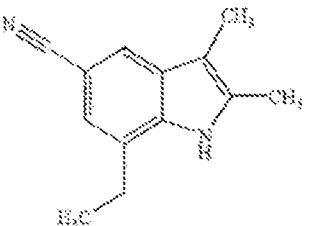
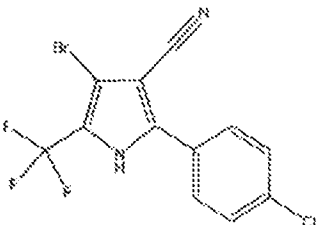
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 6 10		N-1-[4-Ciano-3-(Trifluorometil)Fenil]-3,5-Di (Trifluorometil)Benzamida
15 7 20		N-(4-cianofenil)benzamida
25 8		2'-Cloro-1-Hidroxi-4'-Nitro-2-Naftanilida
30 9		N-(2-cloro-4-bromofenil)-5-bromosalicilanilida
35 40 45 10		N-(2-Cloro-4-Nitrofenil)-3-Terc-Butil-6-Metilsalicilanilida
50 55 60 11		Bromuro de (3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencil)trifenilfosfonio

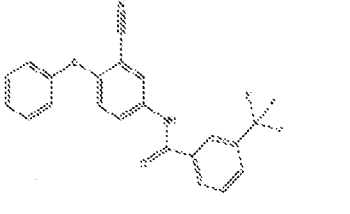
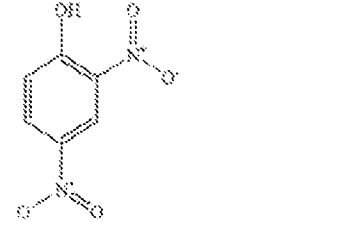
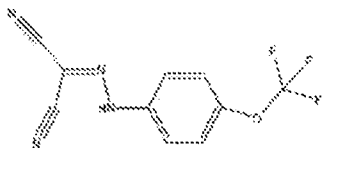
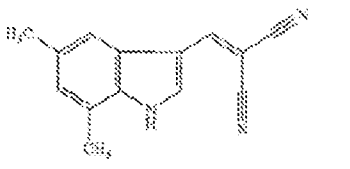
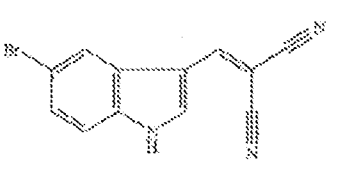
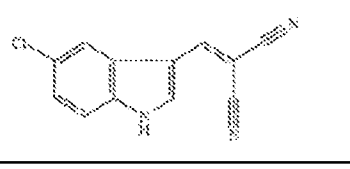
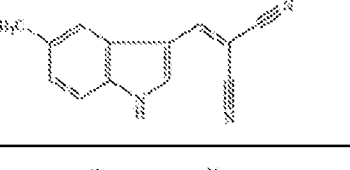
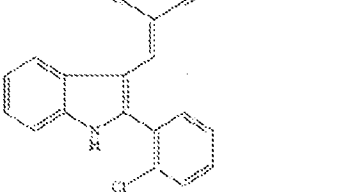
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 10 15 12		Bromuro de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-bencil)tricrohexilfosfonio
20 25 13		Bromuro de (3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-bencil)tributilfosfonio
30 35 14		Bromuro de (3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-bencil)trioctilfosfonio
40 45 15		Éster etílico del ácido 2-ciano-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-acrílico
50 16		Éster dietílico del ácido 2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-bencilideno)-malónico
55 60 65 17		2-Amino-S-[(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-bencilidona)-Amino]-Pero-2-Enedinitrilo

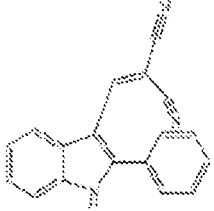
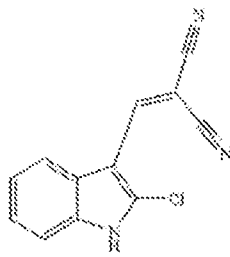
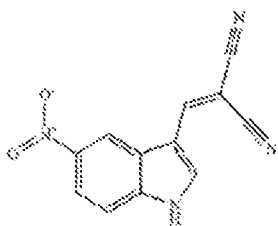
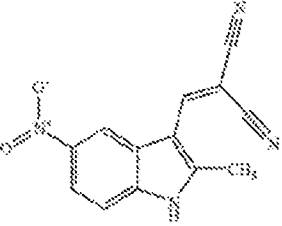
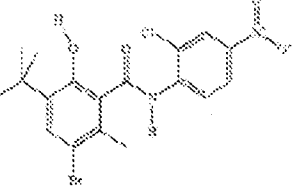
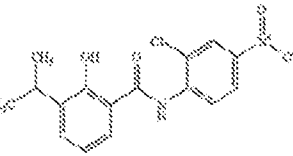
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 10 15 18		2-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Bencilideno)-Indan-1,3-Diona
20 25 19		2-[[2-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il]metileno]malononitrilo
30 20		2-(4-clorofenil)-indol
35 40 21		N-(2,4,5-triclorofenil)salicilanilida
45 50 22		2,3-dimetil-5-ciano-7-etilindol
55 60 23		4-bromo-2-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

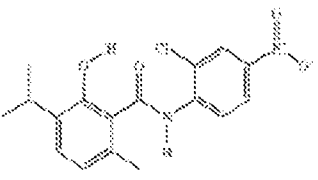
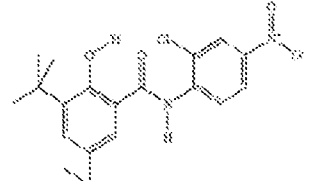
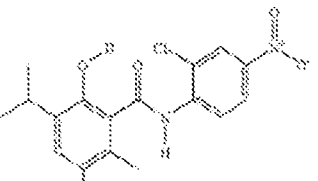
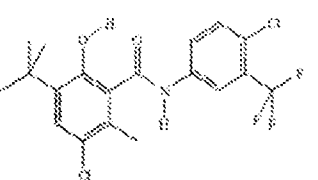
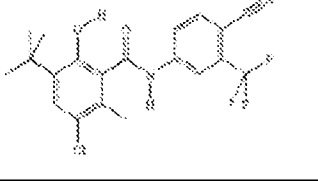
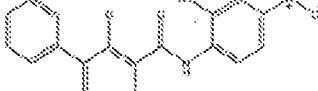
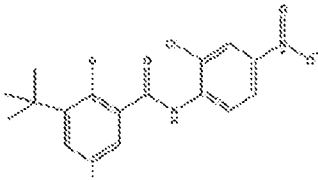
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 24		N-(3-Ciano-4-Fenilsulfanil-Fenil)-3-Trifluorometil-Benzamida
10 15 20 25		2,4-dinitrofenol
25 30		Carbonilcianuro p-trifluorometoxi-fenilhidrazona
30 35		2-(5,7-Dimetil-1H-Indol-3-Ilmetileno)-Malononitrilo
35 40		2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilmetileno)-matononitrilo
40 45		2-((5-cloro-1H-indol-3-il)metileno)malononitrilo
45 50		2-((5-metil-1H-indol-3-il)metileno)malononitrilo
50 55 60 65		2-((5-metil-1H-indol-3-il)metileno)malononitrilo

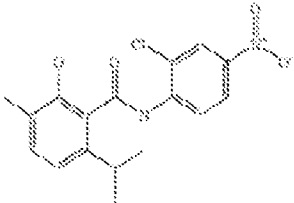
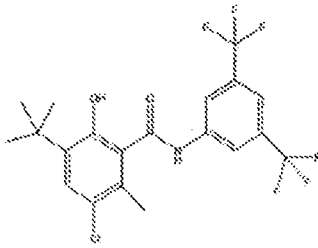
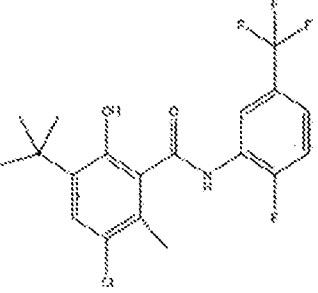
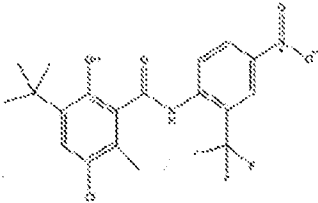
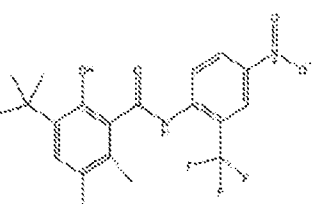
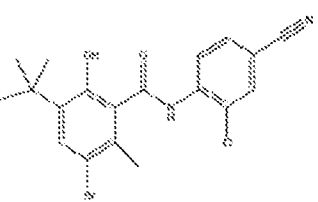
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 32		2-(2-Fenil-3-Indolilmetileno)-Malononitrilo
10 15 20 33		2-(2-Cloro-1H-Indol-3-Ilmetileno)-Malononitrilo
25 30 34		2-(5-Nitro-1H-indol-3-ilmetileno)-malononitrilo
35 40 35	]2-(2-Metil-5-Nitro-1H-Indol-3-Ilmetileno)-Malononitrilo
45 50 36		3-bromo-5-terc-butil-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-6-hidroxi-2-metil-benzamida
55 60 37		N-(2-Chloro-4-Nitro-Fenil)-2-Hidroxi-3-Isopropil-Benzamida

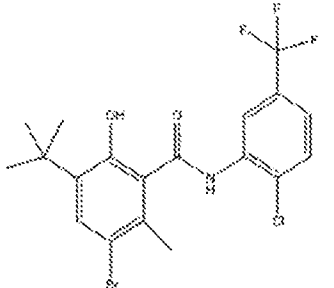
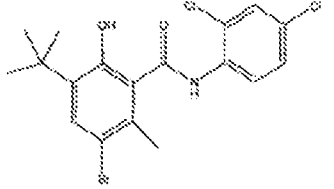
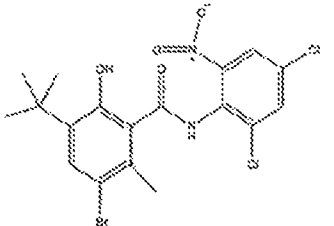
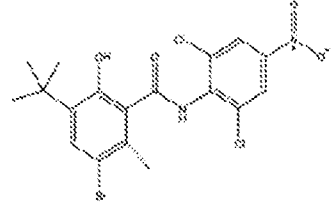
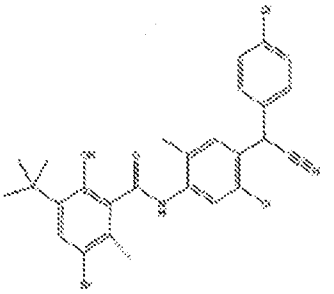
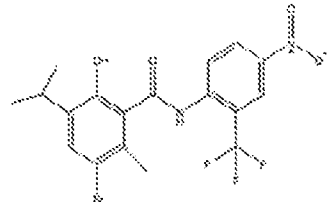
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 38		N-(2-Cloro-4-Nitro-Fenil)-2-Hidroxi-3-isopropil-6-Metil-Benzamida
10 39		3,5-Di-Terc-Butil-N-(2-Cloro-4-Nitro-Fenil)-2-HidroxiBenzamida
15 20 40		3-Bromo-N-(2-Cloro-4-Nitro-Fenil)-6-Hidroxi-5-Isopropil-2-Metil-Benzamida
25 30 41		3-Terc-Butil-5-Cloro-N-(4-Cloro-3-Trifluorometilfenil)-2-Hidroxi-6-MetilBenzamida
35 40 42		3-Terc-Butil-5-Cloro-N-(4-Ciano-3-TrifluorometilFenil)-2-Hidroxi-6-MetilBenzamida
45 50 43		Ácido 2-hidroxi-bifenil-3-carboxílico (2-cloro-4-nitrofenil)-amida
55 60 44		3-Terc-Butil-N-(2-Cloro-4-Nitro-Fenil)-2-Hidroxi-5-Metil-Benzamida

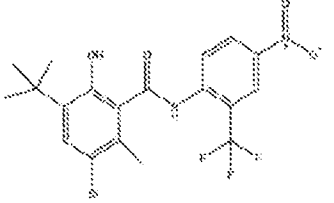
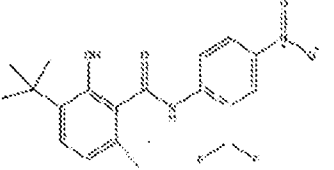
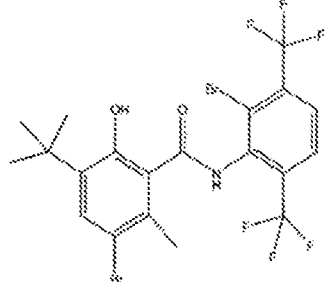
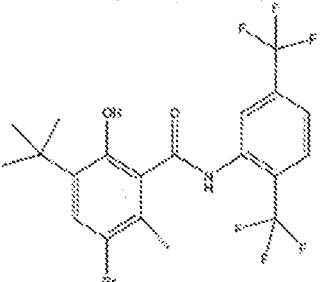
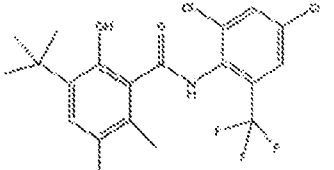
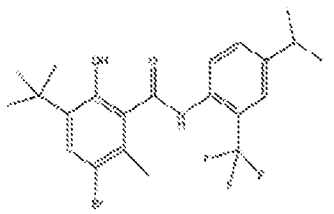
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 45 10		N-(2-Cloro-4-Nitro-Fenil)-2-Hidroxi-6-Isopropil-3-Metil-Benzamida
15 46 20		N-(3,5-Bis-Trifluorometil-Fenil)-3-Terc-Butil-5-Cloro-2-Hidroxi-6-Metil-Benzamida
25 47 30		3-Terc-Butil-5-Cloro-N-(2-fluoro-5-Trifluorometilfenil)-2-Hidroxi-6-MetilBenzamida
35 48 40		3-Terc-Butil-5-Cloro-2-Hidroxi-6-Metil-N-(4-Nitro-3-Trifluorometil-Fenil)-Benzamida
45 49 50		3-Terc-Butil-5-Cloro-2-Hidroxi-6-Metil-N-(4-Nitro-2-Trifluorometil-Fenil)-Benzamida
55 50 60		3-bromo-5-terc-butil-N-(2-cloro-4-cianofenil)-6-hidroxi-2-metil-benzamida

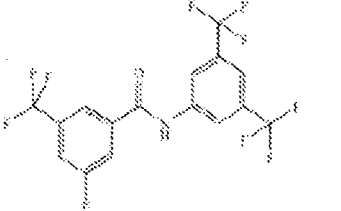
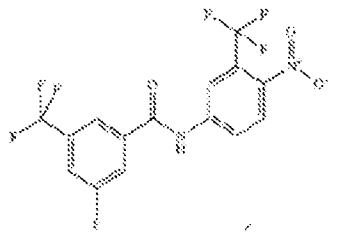
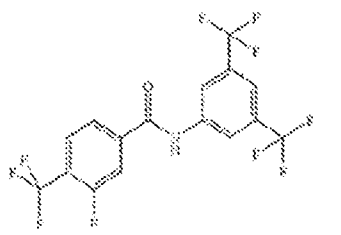
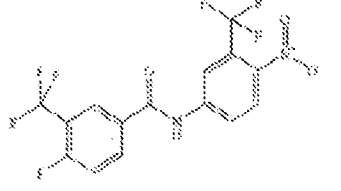
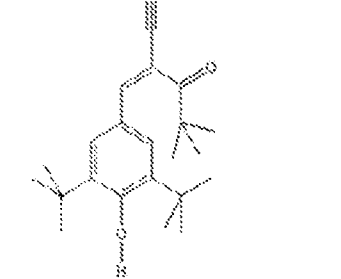
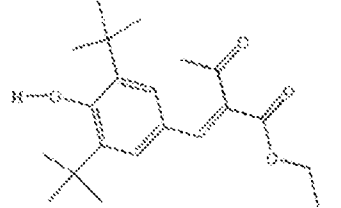
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
51		3-Bromo-5-Terc-Butil-N-(2-Chloro-5-Trifluorometilfenil)-6-Hidroxi-2-Metil-Benzamida
52		3-Bromo-5-Terc-Butil-N-(2,4-Dicloro-Fenil)-6-Hidroxi-2-Metil-Benzamida
53		3-bromo-5-terc-butil-N-(2,4-dicloro-6-nitrofenil)-6-hidroxi-2-metil-benzamida
54		3-bromo-5-terc-butil-N-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-6-hidroxi-2-metil-benzamida
55		3-bromo-5-terc-butil-N-{5-cloro-4-[(4-clorofenil)-ciano-metil]-2-metil-fenil}-6-hidroxi-2-metil-benzamida
56		3-Bromo-6-Hidroxi-5-Isopropil-2-Metil-N-(4-Nitro-2-Trifluorometil-Fenil)-Benzamida

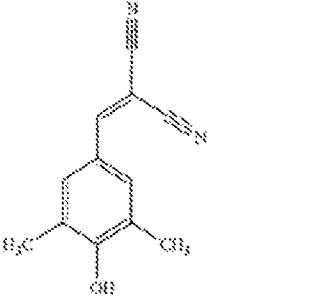
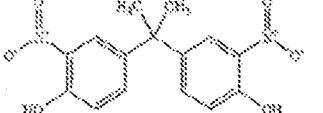
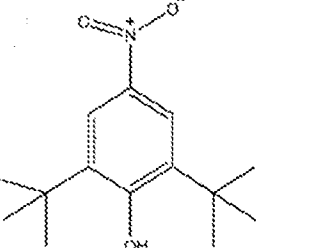
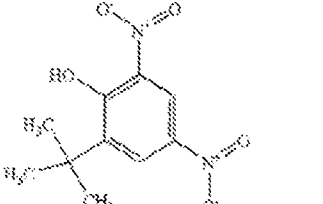
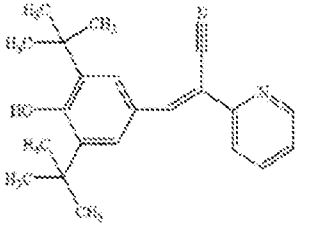
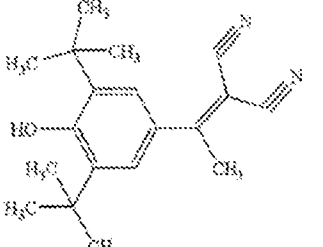
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
57		3-Bromo-5-Terc-Butil-6-Hidroxi-2-Metil-N-(4-Nitro-2-Trifluorometil-Fenil)-Benzamida.
58		3-Terc-Butil-2-Hidroxi-6-Metil-N-(4-Nitro-2-Trifluorometil-Fenil)-Benzamida
59		3-Bromo-N-(2-Bromo-3,5-Bis-TrifluorometilFenil)-5-Terc-Butil-6-Hidroxi-2-Metilbenzamida
60		N-(2,5-Bis-Trifluorometil-Fenil)-3-Bromo-5-Terc-Butil-6-Hidroxi-2-Metil-Benzamida
61		3-bromo-5-terc-butil-N-(2,4-dicloro-6-trifluorometilfenil)-6-hidroxi-2-metilbenzamida
62		3-Bromo-5-Terc-Butil-6-Hidroxi-N-(4-Isopropil-2-Trifluorometil-Fenil)-2-Metil-Benzamida

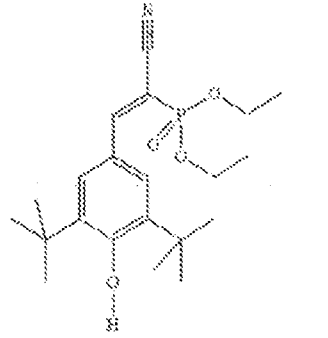
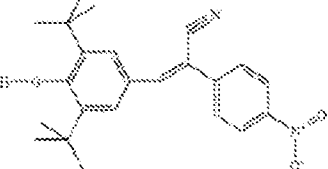
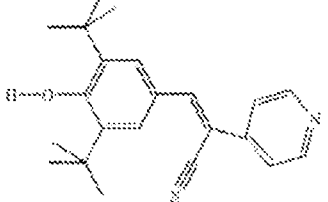
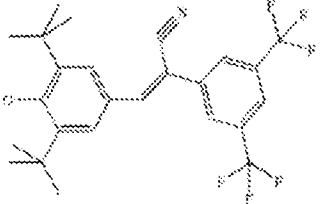
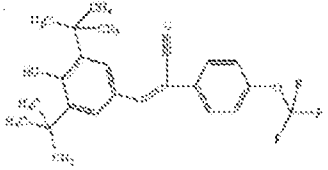
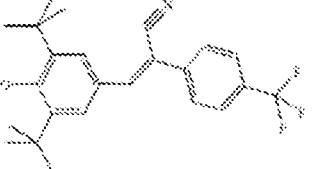
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 63		N-(3,5-Bis-Trifluorometil-Fenil)-3-Fluoro-5-Trifluorometil-Benzamida
15 64		3-Fluoro-N-(4-Nitro-3-Trifluorometil-Fenil)-5-Trifluorometil-Benzamida
25 65		N-(3,5-Bis-Trifluorometil-Fenil)-3-Fluoro-4-Trifluorometil-Benzamida
35 66		4-Fluoro-N-(4-Nitro-3-Trifluorometil-Fenil)-3-Trifluorometil-Benzamida
45 67		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-(2,2-Dimetilpropionil)-Acrilonitrilo
55 68		Éster etílico del ácido 2-acetil-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-acrílico

(Continuación)

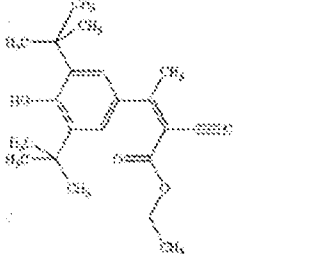
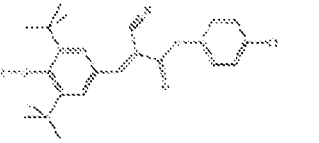
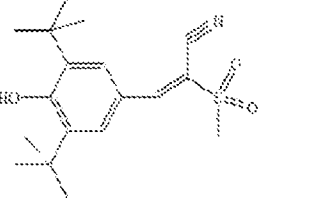
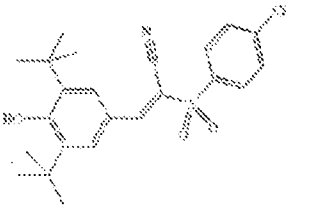
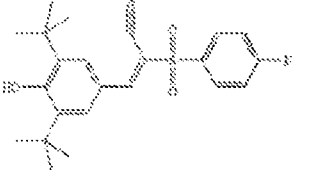
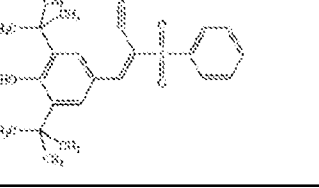
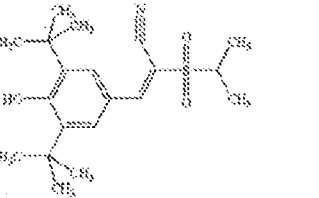
Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 10 15 69		2-(3,5-Dimetil-4-Hidroxi-Bencilmetil)-Malononitrilo
20 70		2-(3,5-Dimetil-4-Hidroxi-Bencilideno)-Malononitrilo
25 30 71		2,6-Di-Terc-Butil-4-Nitro-Fenol
35 40 72		2-terc-butil-4,6-dinitro-fenol
45 50 73		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-piridin-2-ilacrilonitrilo
55 60 65 74		2-[1-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxifenil)-Etiliden]-Malononitrilo

(Continuación)

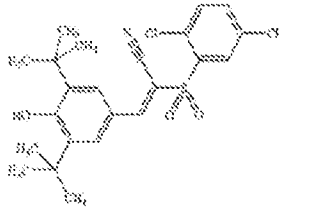
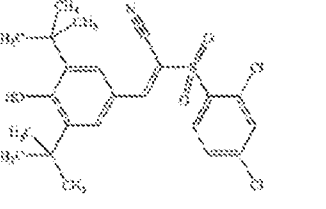
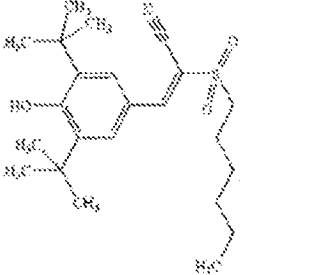
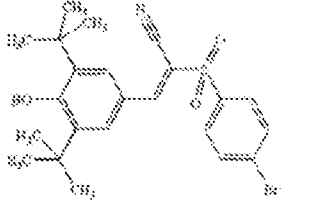
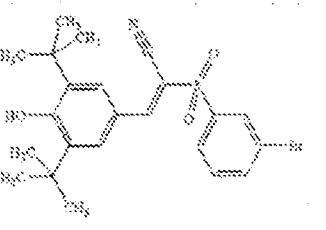
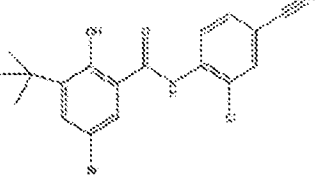
Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 10 75		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxibencilideno)-2-(Dietilfosfonato)-Propenonitrilo
20 76		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-(4-NitroFenil)-Acrlonitrilo
30 77		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-piridin-4-ilacrlonitrilo
40 78		2-(3,5-Bis-Trifluorometil-Fenil)-3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-Acrlonitrilo
45 50 79		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-(4-Trifluorometoxi-Fenil)-Acrlonitrilo
55 60 80		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-(4-Trifluorometil-Fenil)-Acrlonitrilo

65

(Continuación)

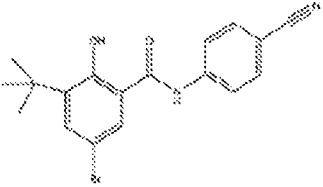
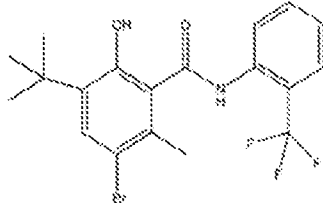
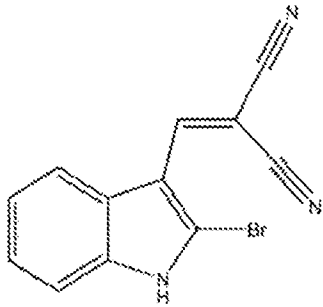
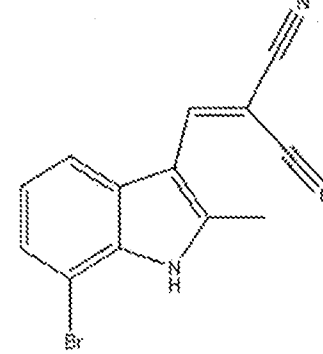
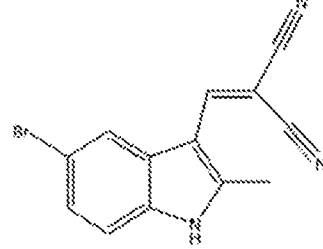
Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 81		Éster etílico del ácido 2-ciano-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-but-2-enoico
15 20 82		N-(4-Cloro-Fenil)-2-Ciano-3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-Acilamida
25 30 83		(E)-3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-Metanosulfonil-Acrlonitrilo
35 40 84		(E)-2-(4-Cloro-Bencenosulfonil)-3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-Acrlonitrilo
45 85		(E)-3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-(4-fluorobencenosulfonil)-acrlonitrilo
50 55 86		(E)-2-bencenosulfonil-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-acrlonitrilo
60 65 87		(E)-3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-(Propano-2-Sulfonil)-Acrlonitrilo

(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 88		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-(2,5-Diclorobencenosulfonil)-Acrlonitrilo
10 15 89		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-Acrlonitrilo
20 25 30 90		3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-2-(Hexano-1-Sulfonil)-Acrlonitrilo
35 40 91		2-(4-Bromo-Bencenosulfonil)-3-(3,5-Di-Terc-Butil-4-Hidroxi-Fenil)-Acrlonitrilo
45 50 92		2-(3-bromo-bencenosulfonil)-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-acrlonitrilo
55 60 93		5-bromo-3-terc-butil-N-(2-cloro-4-cianofenil)-2-hidroxibenzamida

65

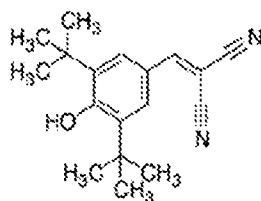
(Continuación)

Compuesto N°	Estructura química	Nombre compuesto
5 94		5-Bromo-3-Terc-Butil-N-(4-Cianofenil)-2-Hidroxibenzamida
10 15 95		3-Bromo-5-Terc-Butil-6-Hidroxi-2-Metil-N-(2-Trifluorometilfenil)Benzamida
20 25 96		2-(2-Bromo-1H-Indol-3-Ilmetileno)Malononitrilo
30 35 40 97		2-(7-Bromo-2-Metil-1H-Indol-3-Ilmetileno)Malononitrilo
45 50 55 98		2-(5-Bromo-2-Metil-1H-Indol-3-Ilmetileno) Malononitrilo

Tirofostina 9

65 **[0062]** Esta invención presenta composiciones que incluyen tirofostina 9 (también denominada 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilideno)malononitrilo) y derivados o sales de la misma como se define en las reivindicaciones. La tirofostina 9 puede actuar como un potente desacoplador de la fosforilación oxidativa y un inhibidor de la diferenciación de células

preadipocíticas en adipocitos maduros, previniendo así la formación de células adipocíticas. La tirfofostina 9 tiene la fórmula molecular estructural que se muestra a continuación:



Tirfofostina 9

5

10

15

20

25

Las tirfofostinas son derivados del benzilidenmalononitrilo que disminuyen la fosforilación de la tirosina, afectando así no a un solo mediador, sino a la transducción de señales celulares por las tirosina quinasa. Las tirfofostinas se han investigado intensamente como fármacos potenciales para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y relacionadas con la inflamación (Dimitrova P., Ivanovska N. *OA Inflammation* 1(1):4 (2013)). Las propiedades fisiológicas de la tirfofostina 9 son bien conocidas y se ha demostrado que este compuesto es un citoprotector de muy baja toxicidad (*in vitro* e *in vivo*), que inhibe el estallido respiratorio de los neutrófilos humanos inducido por el TNF, pero no su actividad bactericida y que puede ser beneficioso en el tratamiento de afecciones caracterizadas por hiperplasia de la íntima vascular inapropiada. Además, dado que se ha demostrado que muchas tirfofostinas que son estructuralmente muy similares a la tirfofostina 9 activan fuertemente genes citoprotectores mediante la inducción de la translocación nuclear del factor de transcripción Nrf2 (Turpaev K. et al, *Biochem. Pharmacol.* 82(5):535-47 (2010)), es muy probable que la tirfofostina 9 ejerza efectos citoprotectores a través de esta vía. La tirfofostina 9 y los derivados relacionados del ácido benzilideno malónico se pueden obtener como se describe en el Ejemplo 1 (ver más abajo).

30

[0063] El método del Ejemplo 1 se puede usar para preparar tirfofostina 9 y compuestos relacionados, que incluyen, entre otros, 3,4-dihidroxibenziliden-malononitrilo, 3,5-dihidroxibenziliden-malononitrilo, 3-metoxi-4,5-dihidroxibenziliden-malononitrilo, 3,4,5-trihidroxibenziliden-malononitrilo y 3-hidroxibenziliden-malononitrilo. También se proporcionan mezclas de tirfofostina 9, sus derivados y una o más sales o derivados de tirfofostina 9 además de mezclas de dos o más sales o derivados de tirfofostina 9. En algunas formas de realización, se pueden usar variaciones del Ejemplo 1 para obtener materiales similares. En la publicación de patente europea nº EP 0322738 se describen composiciones adicionales de derivados de los ácidos benzilideno y cinamiliden-malónico relacionados con la tirfofostina 9.

35

[0064] La tirfofostina 9 también se puede obtener comercialmente a través de varios proveedores de productos químicos. Por ejemplo, la tirfofostina 9 está disponible en las siguientes empresas: RG-50872, Malonaben, SF 6847 (Santa Cruz Biotechnology), BML-EI215 (Enzo Life Sciences), ab141561 (Abeam), Sigma-T182 (Sigma-Aldrich), SF-6847 (Selleck Chemicals) y AG-17 (Cayman Chemical).

40

L-carnitina

45

[0065] La invención también presenta composiciones que incluyen tirfofostina 9 con L-carnitina, derivados y sales de la misma como se define en las reivindicaciones. La L-carnitina y sus sales pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y en complementos dietéticos para adelgazar. Sin querer ceñirnos a ninguna teoría, la L-carnitina puede facilitar el metabolismo de los lípidos. Los compuestos de la invención incluyen, entre otros, L-carnitina, sales de L-carnitina, L-carnitina alcanoil y sales de L-carnitina alcanoil.

50

[0066] Las sales adecuadas de L-carnitina y sus derivados incluyen tartrato de L-carnitina, cloruro de L-carnitina, bromuro de L-carnitina, aspartato ácido de L-carnitina, fosfato ácido de L-carnitina, fumarato de L-carnitina, lactato de L-carnitina, maleato de L-carnitina, maleato de ácido de L-carnitina, oxalato de ácido de L-carnitina, sulfato de ácido de L-carnitina, fosfato de glucosa de L-carnitina, tartrato de ácido de L-carnitina, yodato de L-carnitina, aspartato de L-carnitina, citrato de L-carnitina, citrato ácido de L-carnitina, fumarato ácido de L-carnitina, glicerofosfato de L-carnitina, mucato de L-carnitina, orotato de L-carnitina, oxalato de L-carnitina, sulfato de L-carnitina, tricloroacetato de L-carnitina, trifluoroacetato de L-carnitina, metanosulfonato de L-carnitina, pamoato de L-carnitina, pamoato de ácido de L-carnitina, L-carnitinas alcanoil C₂₋₈, cloruro de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, bromuro de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, orotato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, aspartato ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, fosfato ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, fumarato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, lactato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, maleato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, maleato de ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, oxalato de ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, sulfato de ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, fosfato de glucosa de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, tartrato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, tartrato de ácido de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, yodato de L-carnitina alcanoil de C₂₋₈, aspartato L-carnitina alcanoil C₂₋₈, citrato L-carnitina alcanoil C₂₋₈, citrato de ácido L-carnitina alcanoil C₂₋₈, fumarato de ácido L-carnitina alcanoil C₂₋₈, glicerofosfato L-carnitina alcanoil C₂₋₈, mucato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, orotato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, oxalato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, sulfato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, tricloroacetato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, trifluoroacetato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, metanosulfonato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈, pamoato de L-carnitina alcanoil C₂₋₈ y pamoato de ácido L-carnitina alcanoil C₂₋₈.

65

[0067] También se proporcionan mezclas de L-carnitina y una o más sales de L-carnitina además de mezclas de dos o más sales de L-carnitina. La presente composición puede incluir además cualquiera de los ingredientes activos adicionales con los que se sabe que la L-carnitina o sus sales se combinan en suplementos, por ejemplo, ácido hidroxícitrico, coenzima Q10, picolinato de cromo, ácido gamma-linolénico, resveratrol, ácidos omega-3, antioxidantes y/o vitaminas, como el complejo de vitamina B, vitamina C, extracto de glándula suprarrenal y ácido pantoténico.

[0068] La presente composición puede incluir además polvos o extractos o principios activos de Curcuma longa, grosella negra, corteza de arándano, Myrica cerifera, arroz negro (*Oryza sativa* L. indica), Camellia sinensis, Theobroma cacao, Emblica officinalis, Ilex paraguariensis, corteza de Cascara sagrada, Rhamnus purshiana, Acacia nilotica, caqui, hoja de arándano, semilla de uva, Cordia salicifolia, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), Pueraria thomsonn, Capparis spinosa, Gymnema sylvestre, baya del saúco, Sambucus, Citrus aurantium, grano de café verde (*Coffea canefora*), Jambolean (*Sygium cumini*), romero (*Rosmarinus officinalis*), jengibre (*Zingiber officinalis*), Cassia nomame, Cissus quadrangularis, manzana, arándano, escaramujo, frijol blanco (*Phaseolus vulgaris*), raíz de regaliz, alholva, yohimbe, sauce blanco, Cordyceps sinensis, Ashwaganda, Astrágalo, Gingseng, Schisandra, Gingseng siberiano, Gingseng asiático, Guggul (*Commiphora mukul*), Melón amargo (*Momordica charantia*), Garcinia cambogia, Althaea officinalis, Bougainvillea spectabilis, Medicago sativa, Valeriana officinalis, Damiana, manzanilla, kava kava, pasiflora, lúpulo, escutelaria, espino blanco, lavanda, cola de caballo, diente de león, Sambucus nigra, Uva ursi, perejil, guaraná, género Capsicum y género Allium.

[0069] La presente invención puede incluir además miristato de calcio, miristato de magnesio, ácido tetradeciltioacético (TTA), hormonas tiroideas o sus precursores, potenciadores de la función tiroidea, metabolitos del ciclo de Krebs, proteínas de desacoplamiento endógenas, tales como UCP-1, UCP-2, UCP-3, PUMP (proteína mitocondrial desacopladora vegetal), o sus precursores, agonistas o potenciadores, leucina, valina, isoleucina, glutamina, prolina, tirosina, ácido linoleico conjugado, potenciadores de la secreción de adrenalina, ácidos grasos o ésteres, beta agonistas, glucagón, arbutamina, vasopresina, ubiquinona, coenzima Q1, coenzima Q2, melatonina, ésteres de ácidos grasos de estrógenos, tales como oleilestrona, glucomanano, mentol, aceite esencial de menta, aceite esencial de tomillo, azufre elemental y policosanoles.

[0070] La L-carnitina y sus sales pueden prepararse convenientemente mediante los métodos descritos en las Patentes de EE. UU. N^{os} 4.254.053; 4.602.039; 5.412.113; y 7.303.765.

[0071] Las composiciones de esta invención también se pueden usar en combinación con compuestos conocidos por prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o tratar o prevenir el desarrollo de diabetes, tales como desacopladores químicos de la fosforilación oxidativa, insulina, una sulfonilurea, una biguanida, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, una tiazolidinediona, una meglitinida, un agente antidiabético, una estatina o un suplemento para bajar de peso.

Agentes antidiabéticos y antiobesidad

[0072] Las composiciones de la presente invención pueden formularse y administrarse con agentes antidiabéticos adecuados que incluyen insulina o análogos de insulina y agentes hipoglucemiantes activos por vía oral. Los agentes hipoglucemiantes activos por vía oral pueden incluir, entre otros, sulfonilureas, inhibidores de alfa-glucosidasa, tiazolidinedionas y meglitinidas. Ejemplos de sulfonilureas farmacéuticamente disponibles incluyen acetoexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, tolazamida y tolbutamida. Ejemplos de biguanidas incluyen metformina (también conocida como diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídica o glucófago), que es un tratamiento común para la diabetes tipo 2, particularmente en sujetos con sobrepeso u obesidad. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa se pueden usar para prevenir la digestión de carbohidratos en sujetos con diabetes y pueden incluir, entre otros, medicamentos farmacéuticamente disponibles como Miglitol (también conocido como (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)piperidina-3,4,5-triol o Glyset) y voglibosa (también conocida como (1S,2S,3R,4S,5S)-5-(1,3-dihidroxi-propan-2-il-amino)-1-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol). Los ejemplos de tiazolidinedionas pueden incluir, entre otros, rosiglitazona (también denominada (RS)-5-[4-(2-[metil(piridin-2-il)amino]etoxi)encil]tiazolidina-2,4-diona o Avandia), pioglitazona (también denominada (RS)-5-(4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]encil)tiazolidina-2,4-diona o Actos), lobeglitazona (también denominado 5-[(4-[2-[(6-(4-metoxifenoxi)pirimidin-4-il]-metilamino)etoxi]fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona o Duvie) y troglitazona (también denominada (RS)-5-(4-[(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)metoxi]encil)tiazolidina-2,4-diona o Rezulin, Resulin, Romozin o Noscal). Los ejemplos de meglitinidas pueden incluir, entre otros, repaglinida (también denominada ácido (S)-(+)-2-etoxi-4-[2-(3-metil-1-[2-(piperidin-1-il)fenil]butilamino)-2-oxoetil]benzoico o Prandin), nateglinida (también conocida como ácido 3-fenil-2-[(4-propan-2-ilciclohexanocarboxil)amino]propanoico o Starlix) y mitiglinida (también conocido como ácido (2S)-2-bencil-4-[(3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindol-2-il]-4-oxobutanoico o Glufast). En algunas formas de realización, las composiciones de la presente invención se pueden formular o administrar con un agente antilipídico, tal como una estatina o un adyuvante. Los ejemplos de estatinas incluyen, entre otros, lovastatina, pravastatina y simvastatina.

Suplementos para bajar de peso

[0073] A las composiciones de la presente invención se les pueden añadir uno o más suplementos para bajar de peso seguros para el consumo humano. Estos incluyen sustancias naturales, sintéticas o cualquier combinación de dichas sustancias. Por ejemplo, los suplementos pueden incluir, entre otros, L-ornitina, L-tirosina, L-triptófano, L-fenilalanina,

ácido linoleico conjugado, ácido gamma-linolénico, picolinato de cromo, factor de tolerancia a la glucosa, sulfato de vanadilo, *Gymnema sylvestre*, bromelina, pancreatina, papaína, coenzima Q10, curcumina, agracejo, gayuba, silimarina, *teucrium polium*, colina, inositol, hormona del crecimiento humano, DHEA (deshidroepiandrosterona), cafeína, xantenos (p. ej., fucoxantina), nuez de cola, *psyllium*, yerba mate, guaraná, ginseng, triglicéridos de cadena media, ácido hidroxicitrico (HCA), algas marinas, lecitina, dihidroxiacetona, piruvato, creatina, yodo, niacina, fucus, blanco extracto de frijol, glucomanano, quitosano, resveratrol, derivados del resveratrol, vitamina D, hCG, capsaicina, chía, *Hoodia*, vinagre de manzana, aceite de coco, naranja amarga y vitaminas del grupo B.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas.

[0074] Una composición de la presente invención se puede administrar mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica. Como apreciará el experto en la técnica, la ruta y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. Las composiciones pueden formularse para administración parenteral, intranasal, tópica, oral o local, tal como por medios transdérmicos, para tratamiento profiláctico y/o terapéutico. Las composiciones pueden administrarse mediante ingestión oral, o mediante aplicación tópica, o parenteralmente (por ejemplo, mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea), como se analiza más adelante. Las vías de administración adicionales incluyen administración intravascular, intraarterial, intratumoral, intraperitoneal, intraventricular, intraepidural, así como nasal, oftálmica, intraescleral, intraorbitaria, rectal o por inhalación en aerosol.

Administración oral

[0075] Las formulaciones para uso oral incluyen comprimidos que contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, y tales formulaciones son conocidas por el experto (por ejemplo, USP: 5.817.307, 5.824.300, 5.830.456, 5.846.526, 5.882.640, 5.910.304, 6.036.949, 6.036.949 y 6.372.218). Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, carbonato cálcico, cloruro sódico, lactosa, fosfato cálcico, sulfato cálcico o fosfato sódico); agentes granulantes y desintegrantes (por ejemplo, derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábiga, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes, agentes tampón y similares.

[0076] Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. El recubrimiento puede adaptarse para liberar el compuesto en un patrón predeterminado (por ejemplo, para lograr una formulación de liberación controlada) o puede adaptarse para no liberar el/los agente(s) hasta después del paso por el estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (por ejemplo, basado en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento entérico (por ejemplo, basado en copolímero de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, goma laca y/o etilcelulosa). Además, se puede emplear un material retardador tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las composiciones de comprimidos sólidos pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados (por ejemplo, degradación química antes de la liberación de las sustancias activas). El recubrimiento se puede aplicar sobre la forma de dosificación sólida de una manera similar a la descrita en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, supra.

[0077] Las composiciones de la invención se pueden mezclar juntas en la tableta o se pueden dividir. En un ejemplo, un primer agente está contenido en el interior de la tableta y un segundo agente está en el exterior, de modo que una porción sustancial del segundo agente se libera antes de la liberación del primer agente.

[0078] Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como tabletas masticables o como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (p. ej., almidón de patata, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio, caolín y/o cualquier excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable), o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Las formulaciones para uso oral también podrán presentarse en sobres.

[0079] Las formulaciones para uso oral pueden presentarse adicionalmente como formulaciones/formas farmacéuticas unitarias de liberación prolongada o de liberación prolongada. Se pueden preparar polvos y granulados usando los ingredientes mencionados anteriormente en tabletas y cápsulas de manera convencional usando, por ejemplo, un mezclador, un aparato de lecho fluido o un equipo de secado por aspersión. Los compuestos de la invención podrán tener una vida útil prolongada en tales combinaciones.

Formulaciones tópicas

5 **[0080]** Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden formular para administración tópica. A los sujetos se les pueden administrar cantidades eficaces de un compuesto descrito en el presente documento mediante aplicación tópica a la piel. Las composiciones de esta invención se pueden formular en una amplia variedad de tipos de productos que incluyen, entre otros, composiciones sólidas y líquidas tales como lociones, cremas, geles, barras, pulverizadores, pomadas, jabones líquidos limpiadores y barras sólidas, champús, pastas, polvos, espumas, mousses y toallitas. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de vehículos tópicos dermatológicamente aceptables o cosméticamente aceptables que incluyen, entre otros, soluciones, emulsiones (por ejemplo, microemulsiones y nanoemulsiones), geles, sólidos y liposomas. Los expertos en la técnica pueden formular otros vehículos.

15 **[0081]** Las composiciones tópicas útiles en la presente invención se pueden formular como soluciones. Las soluciones deberían incluir preferiblemente un disolvente acuoso (por ejemplo, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 99,99 % o de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 99 % de un disolvente acuoso cosméticamente aceptable). Más preferiblemente, dichas composiciones deberían contener aproximadamente un 30 % de disolvente, aunque esto puede variar dependiendo de la formulación. Dichos disolventes pueden incluir etanol, propilenglicol, polietilenglicol, mezclas de los mismos y similares.

20 **[0082]** Las composiciones tópicas también pueden formularse como una solución que contiene un emoliente. Tales composiciones contienen preferiblemente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 50 % de uno o más emolientes. Como se usa en el presente documento, "emolientes" se refiere a materiales usados para la prevención o alivio de la sequedad y para la protección de la piel. Se conoce una amplia variedad de emolientes adecuados y pueden usarse en el presente documento. The International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, eds . Wenninger and McEwen, págs. 1656-61, 1626 y 1654-55 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc, Washington, D. C, 7ª edición, 1997) contiene numerosos ejemplos de materiales adecuados. Se puede preparar una loción a partir de una solución. Las lociones típicamente contienen de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % (más preferiblemente, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %) de un emoliente(s) y de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 % (más preferiblemente, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %) de agua. Las composiciones de la invención pueden formularse como una crema. Una crema comprende típicamente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 50 % (más preferiblemente, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 20 %) de un emoliente(s) y de aproximadamente un 45 % a aproximadamente un 85 % (más preferiblemente, de aproximadamente un 50 % a aproximadamente 75 %) de agua. Otro tipo más de producto que puede formularse a partir de una solución es una pomada. Un ungüento puede estar constituido por una base simple de aceites animales o vegetales o de hidrocarburos semisólidos. Una pomada puede contener de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 10 % de uno o más emolientes y de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 2 % de un agente espesante. El Manual INCI, *supra*, contiene una lista de agentes espesantes aceptables o agentes incrementadores de la viscosidad útiles en las composiciones, métodos y kits de esta invención.

40 **[0083]** Las composiciones tópicas útiles en la presente invención también pueden formularse preferiblemente como emulsiones. Si el vehículo es una emulsión, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (preferiblemente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 %) del vehículo debería estar compuesto por uno o más emulsionantes. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Se pueden encontrar emulsionantes adecuados, por ejemplo, en el INCI Handbook, páginas 1673-1686.

45 **[0084]** También pueden formularse lociones y cremas como emulsiones. Normalmente, tales lociones contienen preferiblemente de 0,5 % a aproximadamente 5 % de uno o varios emulsionantes. Tales cremas normalmente comprenderían de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % (preferiblemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 0 %) de uno o más emolientes; de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % (preferiblemente, de un 30 % a aproximadamente un 70 %) de agua; y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (preferiblemente, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %) de uno o varios emulsionantes. Las preparaciones para el cuidado de la piel en emulsión única, tales como lociones y cremas, del tipo aceite en agua y del tipo agua en aceite, son bien conocidas en la técnica cosmética y son útiles en la presente invención. Las composiciones de emulsión multifásica, tales como las del tipo agua en aceite en agua, también son útiles en la presente invención. En general, dichas emulsiones monofásicas o multifásicas contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

60 **[0085]** Las composiciones tópicas de esta invención se pueden formular como un gel (por ejemplo, un gel acuoso usando uno o más agentes gelificantes adecuados). Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos incluyen, entre otros, gomas naturales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilato y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (tales como aceite mineral) incluyen, entre otros, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Tales geles normalmente comprenden entre aproximadamente 0,1 % y 5 %, en peso, de tales agentes gelificantes. Se pueden usar microgeles para mejorar la liberación folicular de las formulaciones.

65

[0086] Las composiciones de la invención pueden contener uno o más tensioactivos. En una forma de realización, la composición puede contener un tensioactivo espumante. Un tensioactivo espumante es un tensioactivo que genera espuma cuando se combina con agua y se agita mecánicamente. En una forma de realización, el tensioactivo espumante tiene una lectura de altura de espuma inicial de al menos 20 mm, tal como al menos 50 mm, en el Standard Test Method for Foaming Properties of Surface- Active Agents D1173-53 establecido en el ASTM Annual Book of ASTM Standards 1001 Section 15 Volume 15.04 (usando una concentración de 5 gramos por litro, temperatura de 49 °C y dureza del agua de 8 granos por galón). Los ejemplos de tensioactivos formadores de espuma incluyen, entre otros, tensioactivos formadores de espuma aniónicos, no iónicos, catiónicos y anfóteros. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos aniónicos formadores de espuma incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en sarcosinatos, sulfatos, isetonatos, tauratos, fosfatos, lactilatos y glutamatos. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, aquellos seleccionados del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de amonio, laurethsulfato de amonio, laurethsulfato de sodio, tridecethsulfato de sodio, cetilsulfato de amonio, cetilsulfato de sodio, cocoilisetionato de amonio, lauroilisetionato de sodio, lauroilactilato de sodio, lauroilactilato de trietanolamina, caproilactilato de sodio, lauroilsarcosinato de sodio, miristoilsarcosinato de sodio, cocoilsarcosinato de sodio, lauroilmetilaurato de sodio, cocoilmetilaurato de sodio, lauroilglutamato de sodio, miristoilglutamato de sodio y cocoilglutamato de sodio y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos espumantes no iónicos incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en alquilglucósidos, alquilpoliglucósidos, polihidroxiamidas de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos alcoxlados, ésteres de sacarosa espumantes, óxidos de amina y mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, tensioactivos no iónicos seleccionados del grupo que consiste en glucosa amidas C8-C14, alquil poliglucósidos C8-C14, cocoato de sacarosa, laurato de sacarosa, óxido de lauramina, óxido de cocoamina y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de anfóteros. Los tensioactivos espumantes, que también incluyen tensioactivos espumantes zwitteriónicos, son aquellos seleccionados del grupo que consiste en betainas, sultainas, hidroxisultainas, alquiliminoacetatos, iminodialcanoatos, aminoalcanoatos y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos anfóteros de la presente invención incluyen lauroanfodiacetato disódico, lauroanfoacetato sódico, cetildimetilbetaína, cocoamidopropilbetaína, cocoamidopropilhidroxisultaina y mezclas de los mismos.

[0087] Las composiciones según esta invención pueden contener además uno o más agentes cosméticamente activos adicionales, así como los componentes mencionados anteriormente. Un agente cosméticamente activo es un compuesto, que puede ser un compuesto sintético o un compuesto aislado, purificado o concentrado de una fuente natural, o un extracto natural que contiene una mezcla de compuestos, que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre el tejido, incluyendo, pero no limitado a: agentes antimicrobianos tales como agentes antilevadadura, agentes antifúngicos y antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antienvjecimiento, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, protectores solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/tensioactivos, humectantes, nutrientes, vitaminas, minerales, potenciadores de energía, agentes antitranspirantes, astringentes, agentes potenciadores del crecimiento del cabello, agentes colorantes del cabello, pigmentos, agentes reafirmantes, agentes para el acondicionamiento de la piel y agentes de control de olores tales como enmascaradores de olores o agentes que cambian el pH. En una forma de realización, el agente cosméticamente activo puede seleccionarse entre, entre otros, el grupo que consiste en hidroxiácidos, peróxido de benzoilo, D-pantenol, octilmtoxocinamato, dióxido de titanio, salicilato de octilo, homosalato, avobenzona, carotenoides, eliminadores de radicales libres, trampas giratorias, retinoides como el ácido retinoico (tretinoína) y precursores de retinoides como el retinol y el palmitato de retinilo, vitaminas como la vitamina E (alfa, beta o delta tocoferoles y/o sus mezclas), ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores de enzimas, minerales, hormonas como progesteronas, esteroides como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales metálicas (incluidos, entre otros, hierro o zinc) como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre como Cu: Gly-His-Lys, coenzima Q10, aminoácidos, vitaminas, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones como NADH y FADH2, extractos botánicos como aloe vera, matricaria y soja, y derivados y mezclas de los mismos. El agente cosméticamente activo estará presente preferiblemente en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % en peso de la composición, más preferiblemente, de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 10 % y lo más preferiblemente, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %.

[0088] Las composiciones de esta invención también pueden formularse como supositorios (por ejemplo, con bases tales como manteca de cacao y sus glicéridos) o enemas de retención para administración rectal.

Composiciones parenterales

[0089] Una composición que contiene un compuesto descrito en el presente documento o identificado usando los métodos de la invención se puede administrar por vía parenteral mediante inyección, infusión o implantación (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o similar) en formas de dosificación, formulaciones o mediante dispositivos de administración adecuados. o implantes que contienen vehículos y adyuvantes convencionales, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. La formulación y preparación de tales composiciones son bien conocidas por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

[0090] Las composiciones para uso parenteral pueden proporcionarse en formas farmacéuticas unitarias (por ejemplo, en ampollas de dosis única) o en viales que contienen varias dosis y a los que se les puede añadir un conservante adecuado. La composición puede estar en forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión o un dispositivo de administración para implantación. Alternativamente, la composición se puede presentar como

5 un polvo seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Además del agente activo, la composición puede incluir vehículos y/o excipientes adecuados parenteralmente aceptables. El/los agente(s) activo(s) pueden incorporarse en microesferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas o similares para una liberación controlada. Además, la composición puede incluir agentes de suspensión, solubilizantes, estabilizantes, de ajuste del pH, de ajuste de la tonicidad y/o agentes dispersantes.

10 **[0091]** Como se indicó anteriormente, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar en una forma adecuada para inyección estéril. Para preparar dicha composición, el agente activo adecuado se disuelve o suspende en un vehículo líquido parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, agua ajustada a un pH adecuado mediante la adición de una cantidad adecuada de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución de dextrosa y solución de cloruro de sodio isotónico. La formulación acuosa también puede contener uno o más conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, etilo o n-propilo). En los casos en los que uno de los compuestos sea escasa o ligeramente soluble en agua, se puede añadir un agente solubilizante o que mejore la disolución, o el disolvente puede incluir 10-60 % p/p de propilenglicol o similar.

Dosis

20 **[0092]** Las composiciones de la presente invención se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica o profiláctica deseada para un sujeto, composición y modo de administración en particular sin ser tóxico para el sujeto. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores farmacocinéticos que incluyen la actividad de las composiciones particulares de la presente invención empleadas, la vía de administración, el momento de la administración, la velocidad de absorción del agente particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, sustancias y/o materiales usados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del sujeto que está siendo tratado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. La dosificación de cualquier composición descrita en el presente documento también puede depender de la cantidad o tasa de pérdida de peso deseada, la gravedad o etapa en la progresión de la diabetes y la edad, el peso y la salud del sujeto a tratar.

35 **[0093]** Un médico con conocimientos habituales en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición requerida. Por ejemplo, el médico puede comenzar a administrar dosis de las sustancias de la invención empleadas en la composición a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado. En general, una dosis diaria adecuada de una composición de la invención será aquella cantidad de sustancia que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico o profiláctico. Una dosis tan eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Las composiciones de la invención pueden administrarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20ª ed. (Ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins). Los niveles de dosificación terapéutica preferidos están entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 200 mg (por ejemplo, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 125, 150, 175 y 200 mg) de tirfostina 9, derivados y sales de los mismos por dosis administrada a sujetos con la mayoría de los síntomas, síndromes y condiciones patológicas descritas en el presente documento. Los niveles de dosificación preferidos son aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg (por ejemplo, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000 y 5000 mg) de L-carnitina y derivados y sus sales.

50 **[0094]** La composición se puede administrar al sujeto en una dosis diaria única o en dosis múltiples. La administración puede ser una o varias veces al día, semanalmente (o en algún otro intervalo de varios días) o en un horario intermitente, repitiéndose ese ciclo un número determinado de veces (por ejemplo, 2-10 ciclos) o indefinidamente. Por ejemplo, una composición descrita en el presente documento se puede administrar una vez al día durante, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20, 25, 30 o más días. En otra forma de realización, una composición se puede administrar una o más veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces al día. La composición también se puede administrar de forma crónica, por ejemplo, más de 30 días, por ejemplo, 31 días, 40 días, 50 días, 60 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses, un año, dos años o tres años). Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se administrarán durante al menos 30 días o más. Durante la primera semana de tratamiento, se prefiere que a todos los sujetos se les administre una dosis diaria de aproximadamente 10 mg de tirfostina 9 y de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 1400 mg de tartrato de L-carnitina o fumarato de L-carnitina; Si al final de dicha semana, el sujeto no informa un aumento del calor corporal y/o un aumento de la sudoración, la dosis diaria debe aumentarse a 20 mg de tirfostina 9 y aproximadamente de 1400 a aproximadamente 2800 mg de fumarato o tartrato de L-carnitina, tomados al mismo tiempo.

60 **[0095]** Únicamente en los casos en los que al final de la segunda semana no se notifique sensación de calor o aumento de la sudoración, se debe aumentar la dosis diaria a aproximadamente 30 mg de tirfostina 9 y de aproximadamente 2100 mg a aproximadamente 4200 mg de tartrato o fumarato de L-carnitina. Únicamente en individuos excepcionalmente corpulentos se debe esperar que la dosis efectiva supere los 30 mg de tirfostina 9 al día. Se debe recomendar permanecer en un ambiente fresco (al menos cuando sudamos o alcanzamos picos de temperatura corporal), así como mantenernos hidratados y reponer los electrolitos perdidos. Cuando se toma una sobredosis (como lo demuestra el aumento de la

frecuencia del pulso y la fatiga del paciente), las medidas de apoyo adecuadas incluyen enfriar al descubrir al paciente, rociar con agua tibia y ventilar con un ventilador de grado industrial. Si no se produce el enfriamiento, se deben aplicar inmediatamente bolsas de hielo superficiales, auxiliares y en la ingle, así como la administración intravenosa de soluciones frías de glucosa y solución de bicarbonato (1-2 mEq/kg). Si las medidas anteriores fallan, la producción de orina debe corregirse mediante la administración de manitol y la hipoglucemia mediante la administración intravenosa de una solución de glucosa saturada al 50 %. Cuando el hipermetabolismo grave o persistente no puede corregirse con las medidas anteriores, se debe administrar por vía intravenosa propiltiouracilo rectal (1.000 mg), hidrocortisona (100 mg durante 6 h) o dexametasona (2 mg durante 6 h). La agitación y la inquietud del paciente se pueden evitar con una dosis adecuada de diazepam por vía intravenosa o intramuscular.

[0096] Debe entenderse que, para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración del compuesto. Por ejemplo, la dosis de un compuesto se puede aumentar si la dosis más baja no proporciona suficiente actividad para promover la pérdida de peso o tratar la diabetes. Por el contrario, la dosis del compuesto se puede disminuir si hay una mejora en la pérdida de peso o en la diabetes según se evalúa mediante los métodos descritos en el presente documento. Las composiciones pueden administrarse a medida que se presenten los síntomas o hasta que los síntomas desaparezcan. Se deben dedicar grandes esfuerzos para que los pacientes sean plenamente conscientes de la observación de que el éxito del tratamiento depende fundamentalmente del aporte calórico de su dieta. Si la tasa de aumento de peso de un paciente al inicio del tratamiento es sustancial, se le debe explicar que difícilmente se puede esperar que su peso disminuya, a menos que su aporte calórico se reduzca significativamente.

[0097] Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de adición de ácido no tóxica o un complejo metálico que se usa comúnmente en la industria farmacéutica. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen aquellas derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos acético, láctico, pamoico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tartárico, metanosulfónico, toluenosulfónico o trifluoroacético o similares, ácidos poliméricos, tales como ácido tánico, carboximetilcelulosa o similares; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares. Los complejos metálicos incluyen zinc, hierro y similares.

[0098] La composición se puede preparar mediante cualquier método útil, como se describe anteriormente. Por ejemplo, al menos un agente terapéutico se disuelve en etanol y se añade a una mezcla de polietilenglicoles (PEG). En otro ejemplo, la composición incluye además un potenciador de la penetración en la piel tal como una dimetil alanina amida de ácidos grasos de cadena media con cadenas de carbono que varían entre C-12 y C-16. Más específicamente, los compuestos activos solos o combinaciones de los mismos se pueden preparar en forma de pomada o crema. Los compuestos activos en la composición en peso estarían en el intervalo de 0,5 % a 30 % (p/p). El intervalo más preferido sería entre 5 % y 20 % (p/p). En otra forma de realización, la composición comprende entre 0,5 %-2 %, 1 %-2 %, 2,5 %-5 %, 8 %-12 %, 10 %-20 % o 20-30 % (p/p) de al menos al menos un compuesto (es decir, tirfostina 9, derivados y sales del mismo). En una implementación, el compuesto activo está presente en la composición en una cantidad de al menos 0,5 %, al menos 1 %, al menos 2 %, al menos 2,5 %, al menos 3 %, al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 % o al menos 25 % (p/p), y puede ser, por ejemplo, tirfostina 9, derivados y sales de la misma o L-carnitina y sales de la misma.

Métodos de tratamiento

[0099] Cualquier referencia a métodos de tratamiento mediante terapia descritos en el presente documento debe interpretarse como referencias a compuestos, composiciones o kits para su uso en esos métodos.

Obesidad

[0100] Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para tratar la obesidad. La obesidad es una condición médica en la que el exceso de grasa corporal se ha acumulado hasta el punto de tener un efecto negativo en la salud, lo que resulta en un aumento de los problemas de salud. La obesidad puede ser causada por una combinación de ingesta excesiva de alimentos, falta de actividad física, problemas emocionales y susceptibilidad genética, así como trastornos endocrinos, ciertos medicamentos o enfermedades psiquiátricas. Las personas con obesidad tienen un mayor riesgo de sufrir muchas afecciones físicas y mentales y, por lo tanto, se ha descubierto que la obesidad reduce la esperanza de vida. Ejemplos no limitantes de condiciones asociadas con la obesidad incluyen síndrome metabólico, diabetes tipo 2, presión arterial alta, colesterol alto en sangre, enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, ciertos tipos de cáncer, osteoartritis, asma, hipertensión, infertilidad, defectos de nacimiento, síndrome de ovario poliquístico, depresión, gota, osteoartritis, migrañas, demencia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, esclerosis múltiple y síndrome del túnel carpiano. La obesidad puede caracterizarse además por niveles elevados de triglicéridos en el plasma sanguíneo e hiperglucemia, en la que circula una cantidad excesiva de glucosa en el plasma sanguíneo. Por consiguiente, se ha demostrado que el tratamiento con composiciones de la presente invención no sólo promueve la pérdida de peso, sino también normaliza los niveles elevados de glucosa en sangre y de triglicéridos en plasma en sujetos obesos o con sobrepeso. Además, dado que aproximadamente el 90 % de los sujetos obesos también son diabéticos, los métodos de tratamiento de la presente invención también abarcan la población de sujetos obesos que también son diabéticos.

Diabetes

5 **[0101]** Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar o prevenir el desarrollo de diabetes. La diabetes puede ser cualquier enfermedad metabólica en la que una persona tiene niveles altos de azúcar en sangre, ya sea porque el cuerpo no produce suficiente insulina o porque las células no responden a la insulina que se produce. Por consiguiente, se ha demostrado que el tratamiento con composiciones de la presente invención normaliza los niveles elevados de glucosa en sangre en sujetos diabéticos. Ejemplos no limitantes de diabetes incluyen diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional, diabetes congénita, diabetes relacionada con fibrosis quística, diabetes esteroide, diabetes autoinmune latente de adultos y diabetes monogénica. Las complicaciones asociadas con la diabetes incluyen, entre otras, hipoglucemia, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, neuropatía diabética, problemas de los pies relacionados con la diabetes (p. ej., úlceras del pie diabético) y retinopatía diabética.

Obesidad y diabetes en combinación

15 **[0102]** Los métodos de tratamiento para esta población de pacientes son esencialmente los mismos que los recomendados para pacientes obesos como se detalla anteriormente.

Síntomas de obesidad y diabetes

20 **[0103]** En algunas formas de realización, los sujetos con obesidad y/o diabetes se identifican como candidatos para el tratamiento con las composiciones descritas en el presente documento por los síntomas de la enfermedad, trastorno o afecciones. Además del riesgo de enfermedad asociado descrito anteriormente (p. ej., diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular), los sujetos obesos pueden clasificarse como aquellos que tienen un IMC superior a lo normal, p. ej., superior a aproximadamente 30 kg/m² (p. ej., aproximadamente 29, 31, 32, 33, 34 o 35 kg/m²) y una circunferencia de cintura superior a la normal, por ejemplo, una circunferencia residual mayor que aproximadamente 102 cm para un hombre (por ejemplo, aproximadamente 100, 101, 102, 103, 104 o 105 cm) o aproximadamente 88 cm (por ejemplo, aproximadamente 86, 87, 89, 90, 91 o 92 cm) para una hembra. Las condiciones físicas adicionales asociadas con la obesidad pueden incluir dificultad para respirar, sensación de cansancio, dolor en las articulaciones o músculos, problemas de la piel, venas varicosas y ciclos menstruales irregulares. En algunas formas de realización, los sujetos obesos se identifican por niveles plasmáticos elevados de triglicéridos o la condición de hipertrigliceridemia, por ejemplo, niveles superiores a aproximadamente 150 mg/dL (por ejemplo, aproximadamente 148, 149, 151, 152 o 153 mg/dL). Los sujetos obesos pueden tener además niveles de glucosa en plasma superiores a los normales en ayunas, por ejemplo, superiores a aproximadamente 100 mg/dL (por ejemplo, aproximadamente 98, 99, 101, 102 o 103 mg/dL). Otros síntomas no limitantes de obesidad pueden incluir colesterol HDL reducido, por ejemplo, menos de aproximadamente 40 mg/dL (por ejemplo, aproximadamente 37, 38, 39, 41 o 42 mg/dL), y presión arterial elevada, por ejemplo, presión arterial sistólica mayor que aproximadamente 130 mm Hg (p. ej., aproximadamente 127, 128, 129, 131 o 132 mm Hg). Además, a los sujetos obesos se les puede haber prescrito previamente el tratamiento que implica una modificación del estilo de vida, por ejemplo, un aumento de la actividad física, y/o una intervención dietética, por ejemplo, una dieta baja o muy baja en calorías, sin mejoras en los síntomas o la condición de la obesidad.

45 **[0104]** Los síntomas no limitantes de la diabetes (p. ej., diabetes tipo 2) incluyen aumento del hambre y la sed, pérdida de peso inesperada, disminución de la energía, disminución de la sensibilidad a la insulina, mejora del índice de masa corporal y disminución de la función renal. En algunas formas de realización, los sujetos con diabetes pueden identificarse como individuos con niveles elevados de glucosa en plasma. Los niveles de glucosa en plasma se pueden determinar después de ayunar sin alimentos ni líquidos durante un período predeterminado. Después de condiciones de ayuno y determinación de los niveles de glucosa en plasma, un sujeto con prediabetes (p. ej., un sujeto con niveles de glucosa en sangre superiores a lo normal, pero no lo suficientemente altos para el diagnóstico de diabetes) puede tener un rango de glucosa en sangre de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/dL de glucosa en plasma y un sujeto con diabetes tipo 2 puede tener un intervalo de glucosa en sangre superior a aproximadamente 126 mg/dL de glucosa en plasma (por ejemplo, aproximadamente 124, 125, 127, 128, 129 o 130 mg/dL). Alternativamente, las condiciones de diabetes y prediabetes pueden determinarse mediante la administración de una cantidad estándar de glucosa, en la que el médico recoge una muestra de sangre antes y aproximadamente de dos a cuatro horas después de que el sujeto ingiera la glucosa para determinar la tolerancia a la glucosa. Los sujetos con prediabetes pueden entonces tener un rango de glucosa en sangre de aproximadamente 140 a aproximadamente 199 mg/dL de glucosa en plasma y un sujeto con diabetes tipo 2 puede tener un rango de glucosa en sangre mayor que aproximadamente 200 mg/dL de glucosa en plasma (por ejemplo, aproximadamente 195, 196, 197, 198, 199, 121 o 122 mg/dL).

Población de pacientes

60 **[0105]** Los sujetos a tratar con las composiciones de la invención pueden incluir, por ejemplo, sujetos que se consideran diabéticos límite (por ejemplo, prediabéticos, nivel de azúcar en sangre entre 100-125 en la prueba de glucosa en plasma en ayunas, nivel de azúcar en sangre entre 140-199 en la prueba de tolerancia a la glucosa oral, hemoglobina A1C de 5,7 a 6,4 %), sobrepeso límite, diabéticos, con sobrepeso, obesos o sujetos que desean mantener un peso saludable, prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso, así como sujetos con obesidad y diabetes tipo 2. Los sujetos que desean mantener un peso saludable, prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso pueden ser sujetos que

5 anteriormente eran obesos y se han sometido a procedimientos médicos operativos (p. ej., bypass gástrico, ligadura gástrica ajustable laparoscópica, derivación biliopancreática, gastroplastia vertical con banda) para reducir peso. Los sujetos que desean mantener un peso saludable, prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso también pueden ser sujetos sanos considerados dentro del alcance de la invención (por ejemplo, sujetos que no son obesos, no tienen sobrepeso, son prediabéticos o diabéticos).

10 **[0106]** En algunas formas de realización, los sujetos a tratar con las composiciones de la invención también participan en modificaciones del estilo de vida y/o intervenciones dietéticas antes, durante o después de la administración de la composición. La modificación del estilo de vida puede incluir, entre otras, el aumento de la actividad física (p. ej., ejercicio), disminución del tabaquismo o participación en terapia conductual. Las intervenciones dietéticas pueden incluir la participación en regímenes alimentarios bajos en calorías, regímenes alimentarios muy bajos en calorías, comidas con porciones controladas y evitar bebidas azucaradas o azucaradas.

15 *Seguimiento de sujetos*

20 **[0107]** Como se describió anteriormente, las composiciones de la invención se administran durante un tiempo y en una cantidad suficiente para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o dar como resultado una mejora en un signo o síntoma de diabetes. Los métodos de la invención también pueden incluir el seguimiento de la pérdida de peso o de los síntomas asociados con el desarrollo de diabetes en respuesta al tratamiento con las composiciones de la invención. La monitorización de la afección puede proporcionar información sobre el estado del trastorno o afección (por ejemplo, empeoramiento o mejora) para facilitar cambios en el régimen de tratamiento. La progresión del aumento de peso, la pérdida de peso y la diabetes también se puede controlar utilizando los métodos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento. Ejemplos no limitantes de métodos de seguimiento son la determinación del IMC y la medición y detección de los niveles plasmáticos de glucosa y triglicéridos.

25 **[0108]** Los métodos cuantitativos para el análisis de la pérdida o el mantenimiento del peso incluyen mediciones del IMC. En algunas formas de realización, el IMC se puede controlar en la presente invención determinando la masa corporal y la altura de un sujeto y luego dividiendo la masa corporal del individuo por el cuadrado de su altura, con el valor dado en unidades de kg/m². El IMC se puede controlar aún más mediante una tabla o un gráfico que muestra el IMC como función de la masa y la altura mediante líneas de contorno o colores para diferentes categorías de IMC. Los valores del IMC pueden variar desde bajo peso hasta obesidad y pueden usarse para evaluar en qué medida el peso corporal de un sujeto se aparta de lo que es normal o deseable para una persona de su altura. En algunas formas de realización, el intervalo de IMC puede ser de aproximadamente 25 kg/m² a aproximadamente 30 kg/m² para sujetos con sobrepeso y de aproximadamente 30 kg/m² a aproximadamente 40 kg/m² para sujetos obesos. En un ejemplo, el tratamiento o la suplementación se administra o modifica como se describió anteriormente hasta que el IMC se reduce por debajo del rango para sujetos con sobrepeso u obesidad y el peso corporal disminuye en aproximadamente 1, 2, 3, 5, 10 o 15 %.

40 **[0109]** Los métodos cuantitativos para el análisis de mejoras en el signo o síntoma de diabetes o afecciones asociadas con la pérdida de peso pueden incluir la monitorización de los niveles de glucosa en plasma o de los niveles de triglicéridos en plasma. Se puede realizar una prueba de glucosa en sangre extrayendo sangre del sujeto y analizando la muestra para determinar el contenido de glucosa. Por lo general, las muestras se recolectan perforando la piel del dedo (prueba del pinchazo). La monitorización continua de glucosa en sangre (CGM) se puede utilizar para determinar los niveles de glucosa en sangre a intervalos más frecuentes mediante la colocación de un sensor debajo de la piel que se comunica con un receptor configurado para mostrar o monitorear las lecturas. Usando los métodos de la presente invención, los niveles de glucosa se pueden reducir a niveles normoglucémicos después de la administración y monitorización de glucosa como se describe anteriormente, es decir, niveles entre 150 y 60 mg/dL, entre 140 y 70 mg/dL, entre 130 y 70 mg/dL, entre 125 y 80 mg/dL, y preferiblemente entre 120 y 80 mg/dL. En algunas formas de realización, los niveles promedio de glucosa en sangre se pueden controlar usando un ensayo HBA1c (A1c o hemoglobina glicosilada) para determinar la cantidad de hemoglobina glicosilada A1c en el plasma sanguíneo. En un sujeto diabético, la cantidad puede ser aproximadamente 6,5 % o más de hemoglobina A1c (por ejemplo, aproximadamente 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4 y/o 6,6 %). Usando los métodos de la presente invención, los niveles de glucosa se pueden reducir al rango normal para un sujeto sin diabetes, por ejemplo, aproximadamente del 4 % a aproximadamente el 5,6 % de hemoglobina A1c. Los niveles de triglicéridos también pueden controlarse usando técnicas similares para recolectar una muestra de sangre después de que el sujeto haya ayunado durante un período predeterminado de aproximadamente 9 a aproximadamente 12 horas, seguido de ensayos para determinar el perfil lipídico del sujeto, que puede incluir colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. Usando los métodos de la presente invención, los niveles de triglicéridos se pueden reducir al rango normal para sujetos con diabetes u obesidad, por ejemplo, niveles inferiores a aproximadamente 150 mg/dL (por ejemplo, 146, 147, 148, 149, 151 o 152 mg/dL).

60 Kits

65 **[0110]** Las composiciones de la presente invención se pueden usar junto con un conjunto de instrucciones, es decir, para formar un kit. El kit puede incluir instrucciones para el uso de las composiciones como terapia como se describe en el presente documento. Por ejemplo, las instrucciones pueden proporcionar regímenes terapéuticos y de dosificación para el uso de los compuestos de la invención para tratar la obesidad, promover la pérdida de peso, promover el adelgazamiento, reducir el aumento de peso o prevenir o tratar el desarrollo de diabetes en un sujeto que lo necesite. Los

ejemplos no limitantes incluyen kits que contienen, por ejemplo, dos pastillas, una pastilla y un polvo, un supositorio y un líquido en un vial, dos cremas tópicas, etc. El kit puede incluir componentes opcionales que ayudan en la administración de la dosis unitaria. a los pacientes, como viales para reconstituir formas de polvo, jeringas para inyección, sistemas de administración intravenosa personalizados, inhaladores, etc. El kit puede fabricarse como una dosis unitaria de uso único para un paciente, usos múltiples para un paciente en particular (a una dosis constante o en los que los compuestos individuales pueden variar en potencia a medida que avanza la terapia), o el kit puede contener múltiples dosis adecuadas para la administración a múltiples pacientes ("envasado a granel"). Los componentes del kit pueden ensamblarse en cajas de cartón, blisters, botellas, tubos y similares.

10 [0111] Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de tirfostina 9 y derivados relacionados del ácido bencilidenmalónico

15 [0112]

A) 3 moles-g (703 g) de 4-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzaldehído (99,1 % puro, adquirido de Yongyi Chemicals Group Co., Ltd, Changzhou, Jiangsu, China) y 2,5 L de etanol anhidro se cargan en un reactor de 5 L provisto de agitación mecánica y equipado con un condensador de reflujo.

B) Se añaden rápidamente al reactor 3 moles de g (198 g) de malonodinitrilo (99,76 % de pureza, adquirido en Aceto Corporation, Port Washington, NY, EE. UU.) mientras se agita.

C) Se añaden rápidamente, mientras se agita, 75 g de acetato de amonio (pureza 98,5 %, adquirido en Fermont, Monterrey). El color de la mezcla de reacción pasa de beige a amarillo y luego a naranja.

D) El reactor se calienta a reflujo utilizando un baño de agua. El reflujo se observa por primera vez cuando la temperatura del baño alcanza aproximadamente 80 °C y se mantiene durante 1 hora. Se observa solución completa antes de que comience el reflujo.

E) Se retira el baño de agua y se deja que la temperatura baje a 50 °C.

F) Se añaden 1,5 litros de agua a la mezcla de reacción con agitación rápida. Aparece un precipitado.

G) La mezcla de reacción se enfría a 0 °C.

H) La mezcla de reacción se filtra a presión reducida usando un embudo Buchner unido a un matraz Kitasato.

I) La torta de filtración se lava minuciosamente con agua.

J) La torta de filtración húmeda se seca calentándola en un horno a 60 °C hasta alcanzar un peso constante.

35 [0113] Este procedimiento produce aproximadamente 800 g (rendimiento de aproximadamente 95 %) de un sólido microcristalino de color amarillo claro que se funde a 141-142 °C (sin corregir), presenta máximos de absorción de UV a 247 nm y 365 nm y tiene un valor R_f de 0,65 (usando benceno como eluyente y láminas con soporte de plástico de gel de sílice TLC 60 F254 de Merck), observándose sólo una mancha. El punto de fusión mixto de este compuesto y la auténtica tirfostina 9 (adquirida de Cayman Chemical) también fue de 141-142 °C (sin corregir), y sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas eran idénticas a las del producto auténtico. Este compuesto es estable, con una vida útil de más de 1 año a 25-35 °C; si es necesario, se puede recrystalizar en etanol.

Ejemplo 2. Estudios de Toxicidad Preclínica y estudios in vivo en ratones C57BL/6

45 [0114] Se realizó un estudio de toxicidad preclínica de tirfostina 9 en líneas celulares humanas (cerebro, hígado, pulmón, intestino, riñón y músculo), seguido de experimentos de alimentación de ratones C57BL/6. En los experimentos in vivo con ratones, a los ratones se les administró tirfostina 9 por vía oral durante 15 días, a una dosis de 0,175 mg/kg/día. Los resultados de estos experimentos mostraron lo siguiente:

50 a) la toxicidad de la tirfostina 9 es baja en todas las líneas celulares humanas examinadas

b) la tirfostina 9 inhibe la diferenciación de los queratocitos en adipocitos

c) la tirfostina 9 promueve, en mayor medida que la taurosporina, la apoptosis mediada por los adipocitos por caspasa-3 y la inducción de apoptosis es más evidente en ratones obesos que en ratones delgados

d) la tirfostina 9 promueve el transporte de lípidos viscerales desde los adipocitos con una reducción concomitante de las dimensiones de los adipocitos

e) la tirfostina 9 promueve el almacenamiento de glucógeno en los hepatocitos

f) la tirfostina 9 reduce (aproximadamente 50 %) la ingesta de alimento por parte de ratones obesos criados con una dieta alta en grasas, pero no tiene tal efecto en ratones delgados

60 g) los ratones tratados con tirfostina 9 (0,175 mg/kg/día) durante 15 días no mostraron evidencia de toxicidad o inflamación, según lo juzgado por criterios histoquímicos y de comportamiento.

Ejemplo 3. Ensayos preliminares en sujetos con sobrepeso, obesidad y diabetes

65 [0115] Durante un período de veinte meses se llevó a cabo un ensayo preliminar en el que participaron 75 sujetos con sobrepeso, obesidad y/o diabetes de ambos sexos. Los criterios de exclusión fueron: (1) aumento de peso significativo reciente, (2) un sistema termorregulador comprometido, (3) embarazo, (4) insuficiencia renal o hepática, (5) uso de drogas

ilegales o drogas que afectan los mecanismos de disipación de calor del cuerpo, (6) arritmias graves, (7) angina de pecho inestable, (8) insuficiencia cardíaca congestiva, (9) enfermedad cerebrovascular grave, (10) uso de marcapasos, (11) insuficiencia pulmonar grave, (12) anemia, (13) Enfermedad de Parkinson, (14) peso corporal inferior a 35 kilogramos, (15) psoriasis extensa, (16) episodios repetidos de hipoglucemia, (17) fibrosis quística, (18) lesión de la médula espinal, (19) una enfermedad muscular hereditaria, (20) trombosis venosa crónica o recurrente, (21) hipertiroidismo no tratado, (22) angioedema inducido por ejercicio o calor, (23) trastornos convulsivos, (24) esquizofrenia y (25) hipocalcemia.

[0116] No se tomaron medicamentos que reducen la sudoración, disminuyen la vasodilatación, disminuyen el gasto cardíaco o inducen depresión hipotalámica antes, durante e inmediatamente después del tratamiento.

[0117] A los participantes obesos, de entre 16 y 72 años, se les administró por vía oral una o más cápsulas de gelatina dura por día, cada una de las cuales contenía 20 mg de ingrediente activo (es decir, tirfostina 9) y celulosa microcristalina. Se les indicó que no modificaran su ingesta de alimentos ni que comenzaran un curso de ejercicio. Todos los participantes recibieron solo una cápsula al día durante la primera semana, al final de la cual la mayoría informó haber sudado copiosamente y/o notado un claro aumento en la temperatura corporal. Posteriormente se impusieron diferentes esquemas posológicos, administrándose a los individuos refractarios dos o tres cápsulas por día (es decir, 40 o 60 mg de tirfostina 9 por día), mientras que a todos los demás se les administró sólo una cápsula por día, quienes en consecuencia recibieron 20 mg de tirfostina 9 por día durante todo el ensayo. Al final del ensayo, todos los participantes (refractarios y no refractarios) informaron haber sudado copiosamente y/o experimentaron un aumento de la sensación de calor que generalmente fluctuaba a lo largo del día y que frecuentemente alcanzaba su punto máximo después de su comida principal.

[0118] También se instruyó a los participantes para que previnieran la deshidratación bebiendo mucha agua y repusieran los electrolitos tomando suplementos de potasio y magnesio o jugo V-8 o Gatorade. A los que recibieron dos cápsulas por día se les pidió que las tomaran al mismo tiempo durante las semanas dos y tres y luego cambiar a una por la mañana y otra por la noche durante las semanas cuatro y cinco. Los participantes que recibieron 40 mg de tirfostina 9 por día informaron que la sudoración y la temperatura corporal alcanzaron su punto máximo durante la noche o el día, dependiendo de si las dos cápsulas se tomaron por la mañana o por la noche. Los participantes que recibieron dos cápsulas simultáneamente durante las semanas dos y tres y luego cambiaron a una por la mañana y otra por la noche informaron que la sensación de sudoración/calor fue más intensa durante las semanas dos y tres. Los participantes obesos perdieron una media de 4 kg por mes, con pérdidas de peso acumuladas de hasta 48 kg. Además, el tratamiento fue generalmente muy bien tolerado, no se observó ningún "efecto rebote", la pérdida de masa muscular fue insignificante y no se informaron efectos adversos.

[0119] Todos los participantes experimentaron un adelgazamiento significativo al final del tratamiento, es decir, reducciones significativas en la circunferencia de la cintura y otras medidas corporales.

[0120] Los sujetos diabéticos (en su mayoría obesos y todos con diabetes mellitus tipo 2) fueron tratados de manera similar. En este grupo, el tratamiento dio lugar a una disminución significativa del nivel de glucosa en sangre, que luego pudo controlarse eficazmente, en algunos casos prescindiendo por completo de la insulina u otros agentes antidiabéticos. Tanto en sujetos obesos como diabéticos, el tratamiento anterior condujo a valores más bajos de lípidos en sangre.

Ejemplo 4. Efectos sinérgicos de tirfostina 9 y tartrato de L-carnitina

[0121] Se reclutó a sujetos obesos con un IMC similar y cuyo peso había permanecido esencialmente constante durante los últimos 30 días, se les indicó que no modificaran sus hábitos alimentarios, su ingesta de alimentos o su estilo de vida, y se los asignó aleatoria y ciegamente a cualquiera de los grupos de tratamiento A, B o B. C.

[0122] A los sujetos del Grupo A se les administraron (oralmente) dos cápsulas por día, cada una de las cuales contenía 20 mg de Tyrphostin 9 más un excipiente inerte; a los sujetos del Grupo B se les administraron (por vía oral) cuatro cápsulas por día, cada una de las cuales contenía 5 mg de tirfostina 9 y aproximadamente 700 mg de tartrato de L-carnitina; A los sujetos del grupo C se les administró, por la mañana, dos cápsulas, cada una con 20 mg de tirfostina 9 más un excipiente inerte, y por la noche, cuatro cápsulas, cada una con aproximadamente 700 mg de tartrato de L-carnitina. Después de 15 días, los sujetos del grupo B mostraron la misma pérdida de peso (aproximadamente 2 kg) que los sujetos del grupo A, mientras que los sujetos del grupo C perdieron sólo aproximadamente 1 kg en promedio.

[0123] Después de un período de lavado de dos semanas, se inició un nuevo experimento. A los sujetos del grupo A se les administraron por vía oral dos cápsulas por día, cada una con 20 mg de tirfostina 9 más un excipiente inerte, a los sujetos del grupo B se les administraron ocho cápsulas por día, cada una con 5 mg de tirfostina 9 más aproximadamente 700 mg de tartrato de L-carnitina, y a los sujetos en el Grupo C se administraron, por la mañana, dos cápsulas, cada una con 20 mg de tirfostina 9 más excipiente inerte y, por la noche, ocho cápsulas cada una con aproximadamente 700 mg de tartrato de L-carnitina. Después de un tratamiento de 15 días, los sujetos del Grupo B perdieron aproximadamente el doble de peso que los sujetos del Grupo A, y los sujetos del Grupo B informaron un efecto termogénico mucho más fuerte, mientras que los sujetos del Grupo C habían perdido significativamente menos peso que los del Grupo B, pero significativamente más que los miembros del Grupo A.

REIVINDICACIONES

1. Tirofostina 9 o precursor o sal del mismo y L-carnitina o derivado o sal de la misma para uso en un método para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesita dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, en donde dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma son en cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o promover el adelgazamiento,
- 5
- 10 en donde el precursor de tirofostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirofostina 9 por medios químicos o enzimáticos,
- 15 en donde el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática, y
- 20 en el que dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí.
2. Tirofostina 9 o precursor o sal de la misma para usar en un método para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite dicha tirofostina 9 o precursor o sal. de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, en donde dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma están en cantidades terapéutica o profilácticamente efectivas para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o promover el adelgazamiento,
- 25 en el que el precursor de tirofostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirofostina 9 por medios químicos o enzimáticos,
- 30 en el que el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática, y
- 35 en el que dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí.
3. L-carnitina o derivado o sal de la misma para usar en un método para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesite dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma y tirofostina 9 o precursor o sal de la misma, en donde dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma están en cantidades terapéutica o profilácticamente efectivas para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o promover el adelgazamiento,
- 40 en el que el precursor de tirofostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirofostina 9 por medios químicos o enzimáticos,
- 45 en el que el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática, y
- 50 en el que dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí.
4. Un método no terapéutico para prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesita dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, en donde dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma están en cantidades para prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o promover el adelgazamiento,
- 55 en donde el precursor de tirofostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirofostina 9 por vía química o medios enzimáticos,
- 60 en donde el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática, y
- 65 en donde dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha la L-carnitina o su derivado o sal se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí.
5. La tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma para su uso según la reivindicación 1, la tirofostina 9 o precursor o sal de la misma para su uso según la reivindicación 2, la L-carnitina o derivado o sal de la misma para uso según la reivindicación 3, o el método de la reivindicación 4, en el que dicha tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma están en una composición formulada para administración oral, tópica o parenteral.
6. La tirofostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, para uso según la reivindicación 1 o 5,

la tirfostina 9 o precursor o sal de la misma para uso según reivindicación 2 o 5,
la L-carnitina o derivado o sal de la misma para su uso según la reivindicación 3 o 5, o
el método de la reivindicación 4 o 5,

en el que dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se selecciona del grupo que consiste en: tartrato de L-carnitina, cloruro de L-carnitina, bromuro de L-carnitina, orotato de L-carnitina, aspartato ácido de L-carnitina, fosfato ácido de L-carnitina, fumarato de L-carnitina, lactato de L-carnitina, maleato de L-carnitina, maleato ácido de L-carnitina, oxalato ácido de L-carnitina, sulfato ácido de L-carnitina, fosfato de glucosa L-carnitina, tartrato ácido de L-carnitina, yodato de L-carnitina, aspartato de L-carnitina, citrato de L-carnitina, citrato ácido de L-carnitina, fumarato ácido de L-carnitina, glicerofosfato de L-carnitina, L-mucato de carnitina, oxalato de L-carnitina, sulfato de L-carnitina, tricloroacetato de L-carnitina, L-carnitina trifluoroacetato, metanosulfonato de L-carnitina, pamoato de L-carnitina, pamoato ácido de L-carnitina, L-carnitinas alcanoil C2-8, cloruro de L-carnitina alcanoil C2-8, bromuro de L-carnitina alcanoil C2-8, orotato de L-carnitina alcanoil C2-8, aspartato ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fosfato ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fumarato de L-carnitina alcanoil C2-8, lactato de L-carnitina alcanoil C2-8, maleato de L-carnitina alcanoil C2-8, maleato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, oxalato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, sulfato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fosfato de glucosa de L-carnitina alcanoil C2-8, tartrato de L-carnitina alcanoil C2-8, tartrato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, Yodato de L-carnitina alcanoil C2-8, aspartato de L-carnitina alcanoil C2-8, citrato de L-carnitina alcanoil C2-8, citrato de ácido L-carnitina alcanoil C2-8, fumarato de ácido L-carnitina alcanoil C2-8, glicerofosfato de L-carnitina alcanoil C2-8, mucato de L-carnitina alcanoil C2-8, orotato de L-carnitina alcanoil C2-8, oxalato de L-carnitina alcanoil C2-8, sulfato de L-carnitina alcanoil C2-8, tricloroacetato de L-carnitina alcanoil C2-8, Trifluoroacetato de L-carnitina alcanoil C2-8, metanosulfonato de L-carnitina alcanoil C2-8, pamoato de L-carnitina alcanoil C2-8 y pamoato ácido de L-carnitina alcanoil C2-8.

7. La tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 6,

la tirfostina 9 o precursor o sal de la misma para uso según cualquiera de reivindicaciones 2, 5 o 6,
la L-carnitina o derivado o sal de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 o 6, o
el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6,

en el que la tirfostina 9 está presente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg y la L-carnitina o derivado o sal de la misma está presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg.

8. La tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, para su uso según la reivindicación 7,

la tirfostina 9 o precursor o sal de la misma para su uso según la reivindicación 7,
la L-carnitina o derivado o sal de la misma para su uso según la reivindicación 7, o
el método de la reivindicación 7,

en el que dicha tirfostina 9 está presente en una cápsula o tableta en una cantidad de aproximadamente 10 mg y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma está presente en una cantidad de aproximadamente 700 mg, o

en el que dicha tirfostina 9 está presente en una cápsula o tableta en una cantidad de aproximadamente 5 mg y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma está presente en una cantidad de aproximadamente 700 mg.

9. La tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 8,

la tirfostina 9 o precursor o sal de la misma para uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 8, o la L-carnitina o derivado o sal de la misma para uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 8:

(i) que comprende además administrar uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en insulina, una sulfonilurea, una biguanida, un inhibidor de alfa-glucosidasa, una tiazolidinediona, una meglitinida, un agente antidiabético y una estatina; y/o

(ii) en el que dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma, se administra una o más veces al día; y/o

(iii) en el que dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran durante al menos dos a treinta días; y/o

(iv) en el que dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran durante más de treinta días; y/o

(v) en el que dicho mamífero es obeso o tiene sobrepeso; y/o

(vi) que comprende además una modificación del estilo de vida o una intervención dietética antes, durante o después de la administración de dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma, opcionalmente:

(a) en donde dicho la modificación del estilo de vida comprende un aumento de la actividad

física, o

(b) en el que dicha intervención dietética comprende una dieta baja en calorías o una dieta muy baja en calorías; y/o

5 (vii) que comprende además la etapa de monitorear si dicho sujeto experimenta una mejora en un signo o síntoma de obesidad; y en el que una mejora en un signo o síntoma de obesidad se selecciona de entre los grupo que consiste en disminución del hambre, pérdida de peso, aumento de la energía, disminución de la glucosa plasmática, disminución de los triglicéridos plasmáticos, aumento de la sensibilidad a la insulina, mejora del índice de masa corporal y mejora de la función renal y/o hepática; y/o

10 (viii) en donde la administración de dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma proporciona un efecto sinérgico para disminuir la glucosa plasmática o disminuir los triglicéridos plasmáticos y/o tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso o promover pérdida de peso/adelgazamiento; y/o

15 (ix) en el que dicho mamífero es un perro.

10. Un kit que comprende tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma para usar en un método para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso y/o promover el adelgazamiento, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que lo necesita dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma,

20 en donde dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o derivado o sal de la misma están en cantidades terapéutica o profilácticamente efectivas para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o promover el adelgazamiento,

25 en el que dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma se administran simultáneamente o con una hora de diferencia entre sí; y

en el que el kit comprende:

30 a) tirfostina 9 o precursor o una sal de la misma,

b) instrucciones para administrar dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma a un sujeto para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso o promover la pérdida/adelgazamiento de peso,

c) L-carnitina o derivado o una sal de la misma y

35 d) instrucciones para administrar dicha L-carnitina o derivado o sal de la misma simultánea o secuencialmente con dicha tirfostina 9 o precursor o sal de la misma a un sujeto para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso/adelgazamiento,

en donde el precursor de tirfostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirfostina 9 por medios químicos o enzimáticos, y

40 en donde, el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática.

11. El kit para uso según la reivindicación 10, en el que dicha L-carnitina o derivado o una sal de la misma se selecciona del grupo que consiste en: tartrato de L-carnitina, cloruro de L-carnitina, bromuro de L-carnitina, orotato de L-carnitina, aspartato ácido de L-carnitina, fosfato ácido de L-carnitina, fumarato de L-carnitina, lactato de L-carnitina, maleato de L-carnitina, maleato ácido de L-carnitina, oxalato ácido de L-carnitina, sulfato ácido de L-carnitina, fosfato de glucosa L-carnitina, tartrato de ácido de L-carnitina, yodato de L-carnitina, aspartato de L-carnitina, citrato de L-carnitina, citrato de ácido de L-carnitina, fumarato de ácido de L-carnitina, glicerofosfato de L-carnitina, mucato de L-carnitina, oxalato de L-carnitina, sulfato de L-carnitina, tricloroacetato de L-carnitina, trifluoroacetato de L-carnitina, metanosulfonato de L-carnitina, pamoato de L-carnitina, pamoato ácido de L-carnitina, L-carnitinas alcanoil C2-8, cloruro de L-carnitina alcanoil C2-8, bromuro de L-carnitina alcanoil C2-8, orotato de L-carnitina alcanoil C2-8, aspartato ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fosfato ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fumarato de L-carnitina alcanoil C2-8, lactato de L-carnitina alcanoil C2-8, maleato de L-carnitina alcanoil C2-8, maleato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, oxalato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, sulfato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fosfato de glucosa de L-carnitina alcanoil C2-8, tartrato de L-carnitina alcanoil C2-8, tartrato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, yodato de L-carnitina alcanoil C2-8, aspartato de L-carnitina alcanoil C2-8, citrato de L-carnitina alcanoil C2-8, citrato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fumarato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, glicerofosfato de L-carnitina alcanoil C2-8, mucato de L-carnitina alcanoil C2-8, orotato de L-carnitina alcanoil C2-8, oxalato de L-carnitina alcanoil C2-8, sulfato de L-carnitina alcanoil C2-8, tricloroacetato de L-carnitina alcanoil C2-8, trifluoroacetato de L-carnitina alcanoil C2-8, metanosulfonato de L-carnitina alcanoil C2-8, pamoato de L-carnitina alcanoil C2-8 y pamoato de ácido L-carnitina alcanoil C2-8.

45 L-carnitina, maleato ácido de L-carnitina, oxalato ácido de L-carnitina, sulfato ácido de L-carnitina, fosfato de glucosa L-carnitina, tartrato de ácido de L-carnitina, yodato de L-carnitina, aspartato de L-carnitina, citrato de L-carnitina, citrato de ácido de L-carnitina, fumarato de ácido de L-carnitina, glicerofosfato de L-carnitina, mucato de L-carnitina, oxalato de L-carnitina, sulfato de L-carnitina, tricloroacetato de L-carnitina, trifluoroacetato de L-carnitina, metanosulfonato de L-carnitina, pamoato de L-carnitina, pamoato ácido de L-carnitina, L-carnitinas alcanoil C2-8, cloruro de L-carnitina alcanoil C2-8, bromuro de L-carnitina alcanoil C2-8, orotato de L-carnitina alcanoil C2-8, aspartato ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fosfato ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fumarato de L-carnitina alcanoil C2-8, lactato de L-carnitina alcanoil C2-8, maleato de L-carnitina alcanoil C2-8, maleato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, oxalato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, sulfato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fosfato de glucosa de L-carnitina alcanoil C2-8, tartrato de L-carnitina alcanoil C2-8, tartrato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, yodato de L-carnitina alcanoil C2-8, aspartato de L-carnitina alcanoil C2-8, citrato de L-carnitina alcanoil C2-8, citrato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fumarato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, glicerofosfato de L-carnitina alcanoil C2-8, mucato de L-carnitina alcanoil C2-8, orotato de L-carnitina alcanoil C2-8, oxalato de L-carnitina alcanoil C2-8, sulfato de L-carnitina alcanoil C2-8, tricloroacetato de L-carnitina alcanoil C2-8, trifluoroacetato de L-carnitina alcanoil C2-8, metanosulfonato de L-carnitina alcanoil C2-8, pamoato de L-carnitina alcanoil C2-8 y pamoato de ácido L-carnitina alcanoil C2-8.

50 L-carnitina, maleato ácido de L-carnitina, oxalato ácido de L-carnitina, sulfato ácido de L-carnitina, fosfato de glucosa L-carnitina, tartrato de ácido de L-carnitina, yodato de L-carnitina, aspartato de L-carnitina, citrato de L-carnitina, citrato de ácido de L-carnitina, fumarato de ácido de L-carnitina, glicerofosfato de L-carnitina, mucato de L-carnitina, oxalato de L-carnitina, sulfato de L-carnitina, tricloroacetato de L-carnitina, trifluoroacetato de L-carnitina, metanosulfonato de L-carnitina, pamoato de L-carnitina, pamoato ácido de L-carnitina, L-carnitinas alcanoil C2-8, cloruro de L-carnitina alcanoil C2-8, bromuro de L-carnitina alcanoil C2-8, orotato de L-carnitina alcanoil C2-8, aspartato ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fosfato ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fumarato de L-carnitina alcanoil C2-8, lactato de L-carnitina alcanoil C2-8, maleato de L-carnitina alcanoil C2-8, maleato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, oxalato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, sulfato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fosfato de glucosa de L-carnitina alcanoil C2-8, tartrato de L-carnitina alcanoil C2-8, tartrato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, yodato de L-carnitina alcanoil C2-8, aspartato de L-carnitina alcanoil C2-8, citrato de L-carnitina alcanoil C2-8, citrato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, fumarato de ácido de L-carnitina alcanoil C2-8, glicerofosfato de L-carnitina alcanoil C2-8, mucato de L-carnitina alcanoil C2-8, orotato de L-carnitina alcanoil C2-8, oxalato de L-carnitina alcanoil C2-8, sulfato de L-carnitina alcanoil C2-8, tricloroacetato de L-carnitina alcanoil C2-8, trifluoroacetato de L-carnitina alcanoil C2-8, metanosulfonato de L-carnitina alcanoil C2-8, pamoato de L-carnitina alcanoil C2-8 y pamoato de ácido L-carnitina alcanoil C2-8.

60 12. El kit para uso según la reivindicación 10 u 11, que comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en insulina, una sulfonilurea, una biguanida, un inhibidor de alfa-glucosidasa, una tiazolidinediona, una meglitinida, un agente antidiabético y una estatina.

65 13. Una composición sinérgica que comprende tirfostina 9 o precursor o sal de la misma y L-carnitina o sal o derivado de la misma, en donde la relación peso-peso de L-carnitina o sal o derivado de la misma con respecto a tirfostina 9 o precursor

o sal de la misma es mayor que 10 pero menor que 700, en el que el precursor de tirfostina 9 es un éster fenólico capaz de producir tirfostina 9 por medios químicos o enzimáticos, y en el que el derivado de L-carnitina es un éster en el que el átomo de hidrógeno alcohólico ha sido reemplazado por un grupo acilo capaz de generar L-carnitina mediante acción química o enzimática.