

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
12 de abril de 2012 (12.04.2012)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/045906 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 35/14 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070695

(22) Fecha de presentación internacional:
6 de octubre de 2011 (06.10.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201031496 8 de octubre de 2010 (08.10.2010) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **LLEBARIA SOLDEVILA, Amadeo** [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña, Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **TRAPERO PUIG, Ana** [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña, Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

— antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: POLYHYDROXYLATED AMINOCYCLOHEXANES AND USE THEREOF FOR TREATING LYSOSOMAL DISEASES

(54) Título : AMINOCICLOHEXANOS POLIHIDROXILADOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES LISOSOMALES

(57) Abstract: The invention relates to polyhydroxylated aminocyclohexane compounds and to the use thereof for treating lysosomal diseases such as Gaucher's disease. The invention also relates to the method for the synthesis of said compounds.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos aminociclohexanos polihidroxilados y su uso para el tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la enfermedad de Gaucher. Además en la presente invención se describe el procedimiento de síntesis de dichos compuestos.



WO 2012/045906 A1

Aminociclohexanos polihidroxilados y su uso para el tratamiento de enfermedades lisosomales.

5 La presente invención se refiere a compuestos aminociclohexanos polihidroxilados y su uso para el tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la enfermedad de Gaucher. Además en la presente invención se describe el procedimiento de síntesis de dichos compuestos.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Las enfermedades causadas por desórdenes de almacenaje lisosomal, son un tipo de enfermedades raras congénitas, causadas por desórdenes metabólicos que provocan que determinados lípidos se acaben acumulando en los
15 lisosomas. Los síntomas de estas enfermedades, varían dependiendo del tipo de desorden, aunque se manifiestan ya en los primeros meses o años de vida de los enfermos, que suelen morir a una edad temprana. Entre los síntomas habituales, destacan retraso en el desarrollo, dificultad en los movimientos, apoplejía, demencia, sordera, ceguera, disfunciones en órganos (hígado,
20 corazón, pulmón etc.) y crecimiento óseo anormal.

Los esfingolípidos, son lípidos complejos derivados de la esfingosina, un alcohol insaturado de 18 carbonos, que son muy abundantes en las membranas biológicas y algunos son precursores de compuestos implicados
25 en procesos de señalización celular. En algunas de las enfermedades lisosomales se produce la acumulación de esfingolípidos, debido a que las enzimas que hidrolizan estas moléculas presentan mutaciones que impiden su correcta función celular.

30 La enfermedad de Gaucher es una de estas enfermedades clasificadas como desórdenes de almacenaje lisosomal, caracterizada por la acumulación del esfingolípido glucosilceramida (GlcCer) en los lisosomas. La enfermedad es causada por la actividad deficiente de la enzima glucocerebrosidasa, una beta-

glucosidasa que hidroliza GlcCer en glucosa y ceramida, debido a que dicha enzima presenta varias formas mutadas. Los niveles celulares de la enzima mutada y plegada incorrectamente, son anormalmente bajos debido a su degradación prematura por acción de endoproteasas específicas en el retículo endoplásmico. Durante los últimos años se han desarrollado varias estrategias terapéuticas enfocadas a la enfermedad de Gaucher. Entre ellas, el uso de chaperonas farmacológicas, que son inhibidores competitivos de la enzima diana que asisten el plegado y localización correctos de la proteína defectuosa, a concentraciones sub-inhedoras, ha llegado a ser un campo de investigación muy activo (Fan, J.-Q. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, 24, 355-360).

El documento WO2009/066069, describe el uso de una serie de compuestos, que actúan como chaperonas farmacológicas de ciertas enzimas plegadas incorrectamente, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con desórdenes en el almacenaje lisosomal.

Durante los últimos años, se ha estado trabajando en el desarrollo de nuevos aminociclitolos con aplicabilidad potencial como chaperonas farmacológicas de la enzima glucosilcerebrosidasa (Egido-Gabás, M.; Serrano, P.; Casas, J.; Llebaria, A.; Delgado, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1195-1201 y Egido-Gabás, M.; Canals, D.; Casas, J.; Llebaria, A.; Delgado, A., *ChemMedChem* **2007**, 2, 992-994). Sin embargo, la exploración de la diversidad química mediante la funcionalización del núcleo de aminociclitol ha presentado ciertas limitaciones (Serrano, P.; Casas, J.; Zucco, M.; Emeric, G.; Egido-Gabás, M.; Llebaria, A.; Delgado, A. *J. Comb. Chem* **2007**, 9, 43-52). Los resultados más prometedores surgen de la apertura regio- y estereoselectiva del conduritol B epóxido con una serie de aminas alifáticas con diferente longitud de cadena. La presencia de un anillo de triazol en la cadena lateral (Díaz, L.; Bujons, J.; Casas, J.; Llebaria, A.; Delgado, A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5248-5255) produce un incremento en la potencia de los inhibidores.

Hasta el momento, los ciclitolos obtenidos muestran una importante actividad sobre el enzima glucocerebrosidasa actuando como inhibidores del mismo, si

bien se han mostrado incapaces de actuar como chaperonas farmacológicas a bajas concentraciones, tanto en células que no presentan mutaciones en el enzima como en células procedentes de pacientes de la enfermedad de Gaucher.

5

Teniendo en cuenta que los desórdenes en el almacenaje lisosomal están causados por el incorrecto plegamiento o localización intracelular de las enzimas implicadas en el metabolismo de ciertos sustratos como glicolípidos y glicoproteínas, sería deseable obtener compuestos que actuaran como

10 chaperonas farmacológicas y que fueran capaces de conseguir que estas enzimas se plegaran y localizaran correctamente, recuperando así su funcionalidad y evitando la acumulación anormal de estos sustratos en los lisosomas.

- 15 Un problema general que existe en el desarrollo de chaperonas farmacológicas, es que los compuestos obtenidos hasta el momento no poseen potencia suficiente para incrementar la actividad enzimática en células en cultivo, y por tanto, se deben dar a dosis muy altas con lo que se reduce la ventana terapéutica entre la recuperación funcional y la inhibición del enzima.
- 20 La necesidad de utilizar altas concentraciones de chaperonas farmacológicas puede además inducir problemas de toxicidad y selectividad además de aumentar las actividades inespecíficas no deseadas.

Asimismo, al unirse estos compuestos en el centro activo del enzima, la

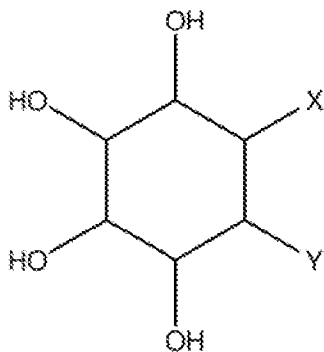
25 recuperación funcional de glucocerebrosidasas mutadas en posiciones cercanas al centro activo de la enzima (tales como la N370S) es más probable, mientras que las mutaciones de aminoácidos lejanos al centro activo (tales como la L444P) son mas insensibles a los compuestos.

- 30 Sería por tanto deseable obtener nuevos compuestos más potentes y selectivos en ensayos celulares, que actuaran a concentraciones menores, de manera selectiva y que fueran activos sobre mutaciones resistentes al rescate funcional de la actividad enzimática mediante chaperonas farmacológicas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una familia de compuestos de fórmula general (I), mediante los cuales se consiguen mejores eficiencias y mayores resultados frente a la enfermedad de Gaucher. Ello es debido a que con estos compuestos se consigue una mayor potenciación de la enzima β -glucocerebrosidasa (enzima directamente relacionada con la enfermedad de Gaucher) en linfoblastos, frente a compuestos ya descritos en el Estado de la Técnica llegándose a obtener resultados muy prometedores a concentraciones muy bajas (nM) en ensayos celulares, lo cual indica una mayor actividad de estos nuevos compuestos respecto a los descritos anteriormente.

Por lo tanto un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I)



(I)

o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,
donde

X se selecciona entre un grupo -NHR_1 o un grupo -OR_2 ;

Y es un grupo -OR_3 ;

R_1 se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, un cicloalquilo o un grupo arilo;

R_2 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, un cicloalquilo o un grupo arilo;

R_3 se selecciona entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, un cicloalquilo o un grupo arilo.

Según una realización preferida,

X es un grupo $-NHR_1$;

De manera preferida, R_1 es H;

5

Según otra realización preferida, R_1 es un grupo alquilo C_1 - C_{18} ; preferiblemente un grupo alquilo C_8 - C_9 .

De manera preferida, cuando R_1 es un grupo alquilo puede estar sustituido por un grupo cicloalquilo o arilo, siendo el grupo arilo preferido un fenilo.

10

Según otra realización preferida, R_1 es un cicloalquilo o un grupo arilo.

En otra realización preferida, X es un grupo $-OR_2$;

15

R_2 se selecciona entre un grupo alquilo C_7 - C_{10} preferiblemente un grupo alquilo C_8 - C_9 . Este grupo alquilo puede estar sustituido por un cicloalquilo o por un grupo arilo, siendo el grupo arilo preferido un fenilo.

En una realización preferida, R_3 es un grupo alquilo C_1 - C_{18} pudiendo estar sustituido por un cicloalquilo o un arilo, preferiblemente arilo.

20

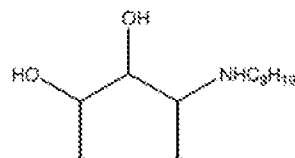
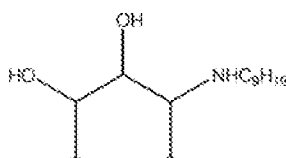
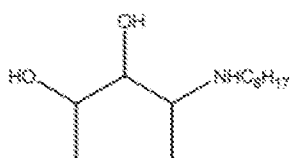
De manera preferida, R_3 es un grupo alquilo C_1 - C_9 , sustituido o no por un grupo cicloalquilo o arilo, siendo el grupo arilo preferido un fenilo.

25

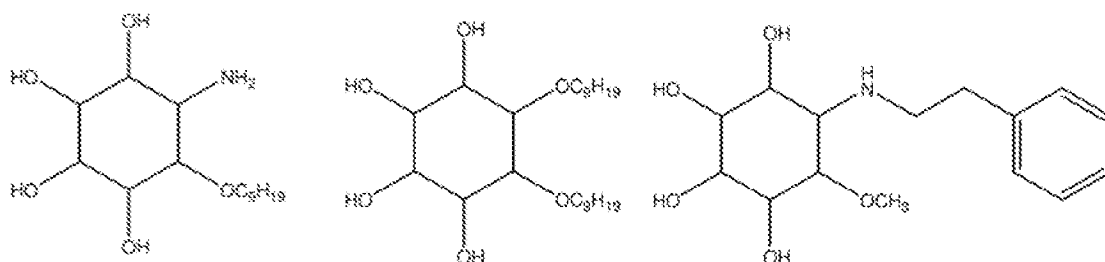
De manera aún más preferida, R_3 es un grupo alquilo C_1 o un grupo alquilo C_9 sustituidos o no por un grupo cicloalquilo o un grupo arilo, siendo el arilo preferido un fenilo.

Según otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (I), se selecciona de entre la siguiente lista:

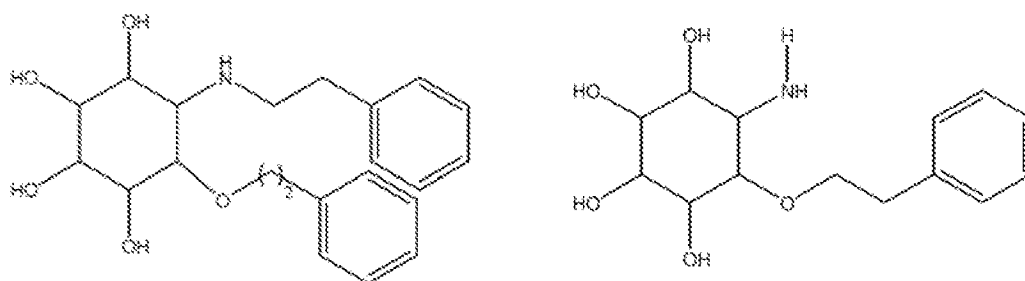
30



5



10



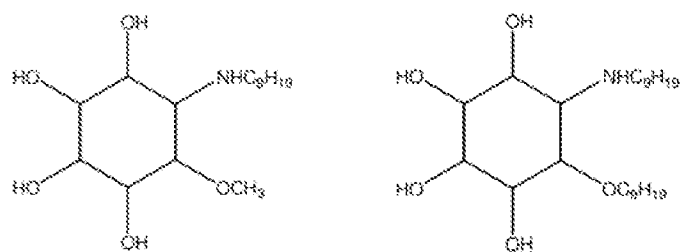
15

o sus sales, isómeros o solvatos.

20

De manera preferida el compuesto de fórmula general (I), se selecciona de entre:

25



30

o sus sales, isómeros o solvatos.

Según otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) usa como medicamento.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula general (I) o sus sales, solvatos o prodrogas, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.

De manera preferida, la composición farmacéutica además comprende uno o más principios activos.

Según otra realización preferida, la composición farmacéutica se presenta en una forma adaptada a la administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) o de la composición farmacéutica para la elaboración de un medicamento.

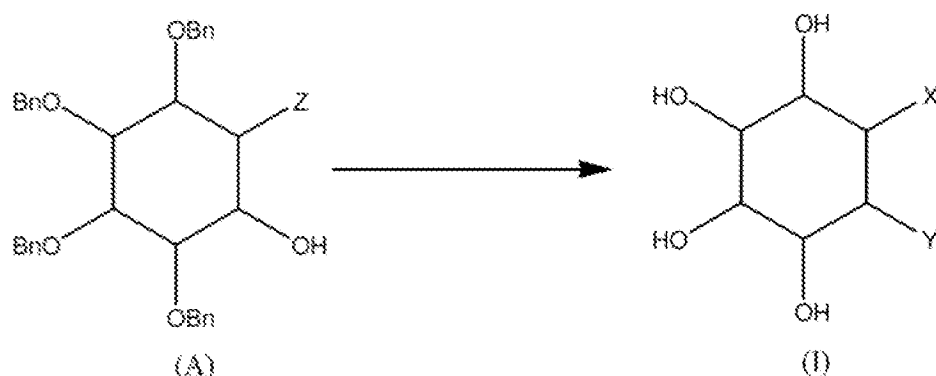
Según una realización preferida, el uso como medicamento del compuesto de fórmula general (I) o de la composición farmacéutica que lo comprende es para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con trastornos de tipo lisosomal.

De manera preferida el medicamento se usa para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Gaucher.

Además también de manera preferida, el medicamento se presenta en una forma adaptada a la administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I), que comprende la

transformación de un compuesto de fórmula general (A) en el compuesto de fórmula general (I):



o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,
donde;

Z se selecciona entre un grupo $-\text{OH}$, $-\text{N}_3$ o un grupo NR_4R_5

X se selecciona entre un grupo $-\text{NHR}_1$ o un grupo $-\text{OR}_2$;

Y es un grupo $-\text{OR}_3$;

R_1 se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 eslabones;

R_2 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 eslabones; y

R_3 se selecciona entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 eslabones.

R_4 y R_5 son iguales o diferentes entre si y se seleccionan entre H, alquil $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, un cicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 eslabones o un grupo CO-OR_6 , donde R_6 se selecciona entre, arilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo saturado o insaturado de 1 a 4 eslabones.

De manera preferida, en el procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I), cuando Z es un grupo $-\text{OH}$, se lleva a cabo una reacción de alquilación sobre los grupos hidroxilo desprotegidos.

Según otra realización preferida, cuando Z es un grupo $-\text{N}_3$, se llevan a cabo una etapa de reducción del grupo azido a amina y una aminación reductora con un aldehído seleccionado entre $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CHO}$ ó $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{CHO}$.

En la presente invención el término "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente
5 sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre amino, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, arilo o
10 heteroarilo o combinaciones de estos grupos. Cuando el grupo alquilo está sustituido, lo está preferentemente por uno o varios grupos amina, amida o éter, que a su vez pueden estar o no sustituidos por grupos alquilo, amida, cicloalquilo o éteres y estos a su vez, pueden estar igualmente sustituidos o no.

15 El término cicloalquilo se refiere a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo.

El término arilo se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos sencillos o múltiples, que tienen de entre 5 a 18 eslabones en los que se ha
20 eliminado un protón del anillo. Preferentemente el grupo arilo tiene de 5 a 7 átomos de carbono, aún más preferiblemente es un fenilo. Los grupos arilo son por ejemplo, pero sin limitarse a fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o
25 más sustituyentes.

Por compuestos de la invención, también nos referimos a sus sales, preferiblemente aceptables farmacéuticamente o de forma sustancialmente pura. Por sal farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otras cosas,
30 compuestos que tengan un nivel de pureza aceptable farmacéuticamente exceptuando aditivos farmacéuticos normalmente considerados como tales como diluyentes, vehículos y que no incluyan material que se considere tóxico en niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para los fármacos

son preferiblemente entre un 50% y más preferiblemente un 70% y aún más preferentemente el 90%. En una realización preferente de la presente invención el nivel de pureza está alrededor del 95% de pureza respecto al compuesto de la invención o sus sales.

5

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se puede preparar mediante uno o más de estos procedimientos:

- (i) hacer reaccionar el compuesto de la invención con el ácido deseado
 - (ii) convertir una sal del compuesto de la invención en otro, mediante
- 10 reacción con un ácido apropiado o mediante una columna de intercambio iónica adecuada.

Las dos reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal puede precipitar en solución y se puede recoger mediante filtración o se puede

15 recuperar soluciones del compuesto de la invención y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de una solución y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar entre completamente ionizado a casi no ionizado.

20

Sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico,

25 ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido

30 caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-

oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido oleico, ácido cerótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

“Sal por adición de bases farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de zinc, de cobre, de manganeso, de aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-metilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procalna, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosalina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Inhibición (%) de los ciclitoles **1-5**, sobre la β -glucocerebrosidasa humana en fibroblastos después de 24h de incubación a distintas concentraciones de inhibidor.

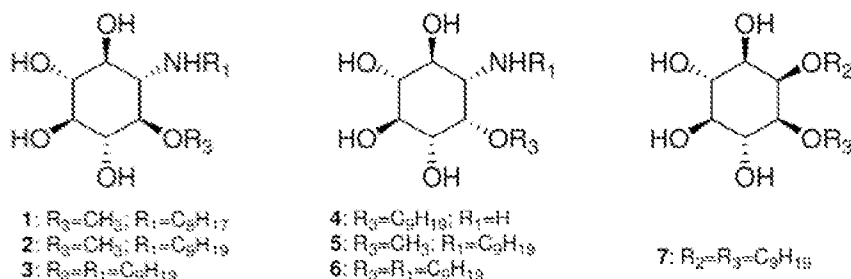
Figura 2. Inhibición (%) del ciclitol **6** sobre la β -glucocerebrosidasa humana en fibroblastos después de 24h de incubación a distintas concentraciones de inhibidor.

EJEMPLOS

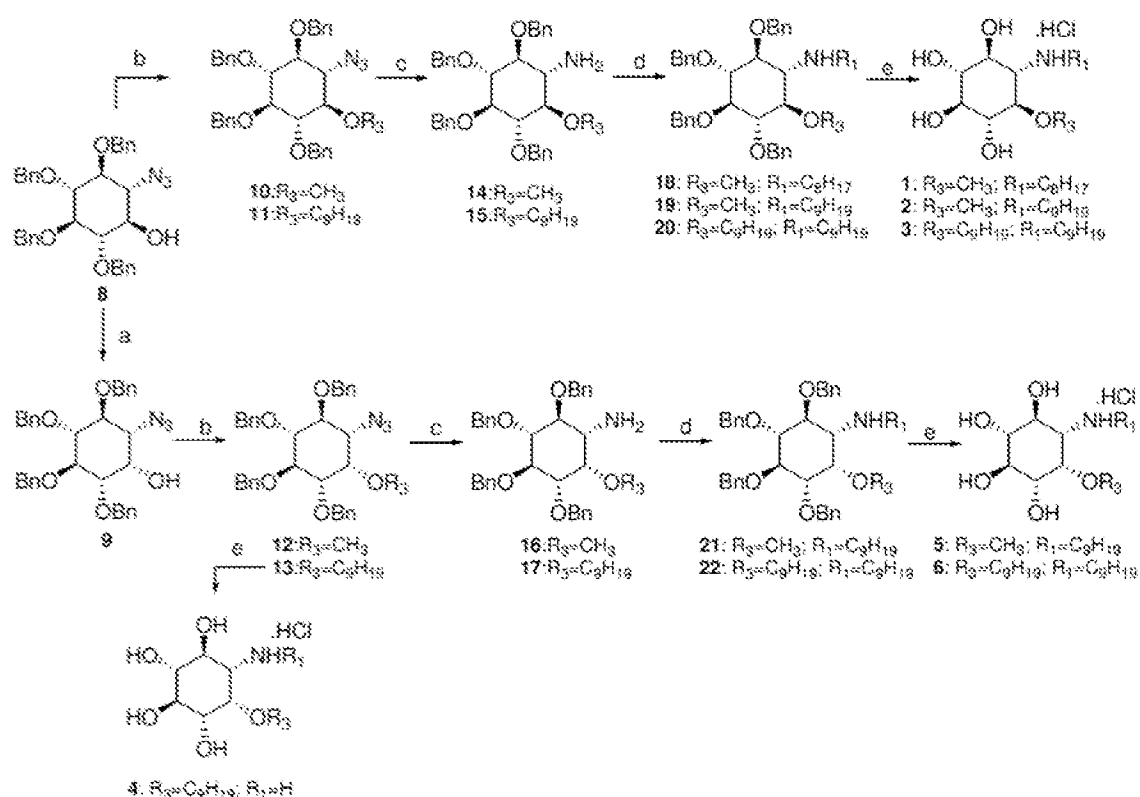
A continuación se ilustra la invención mediante unos ensayos realizados, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención.

A. Síntesis de los compuestos de la invención

Los ciclitoles descritos en esta invención incluyen aminociclitoles con un grupo alcoxi (**1-6**) y ciclitoles con dos grupos alcoxi (**7**):



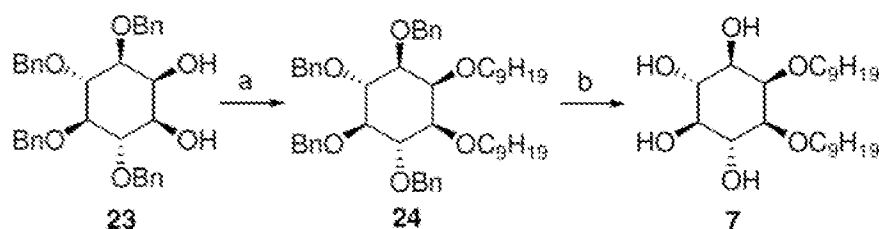
Para la preparación de los aminociclitoles con un grupo alcoxi (**1-6**), se sigue la secuencia de reacción descrita en el esquema 1. Para ello, se protegió el grupo hidroxilo de los azidoalcoholes **8** y **9**, preparados según P. González (González-Bulnes, P. y col. en *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1947-1952), con un grupo alquilo y a continuación, la reducción del grupo azido a amina proporcionó las aminas **14-17**. Por aminación reductora de estas aminas con el aldehído correspondiente se obtuvieron los precursores **18-22**.



Esquema 1. Reactivos y condiciones: a) Ref.: González-Bulnes, P. y col. (González-Bulnes, P. y col. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1947-1952) y Serrano, P. y col. (Serrano, P. y col. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (20), 7829-7840); b) NaH, MeI o $\text{C}_6\text{H}_{19}\text{I}$, DMF, 0 °C, 71-93%; c) LiAlH_4 , THF, 72-95%; d) $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CHO}$ o $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{CHO}$, NaBH_3CN , AcOH (cat.), MeOH, 73-81%; e) Pd/C, THF, HCl cat., H_2 (2 atm), 89-94%.

El precursor del ciclitol **7** se obtuvo mediante la alquilación del diol **23**, preparado según Luchetti, G. y col. (Luchetti, G. y col. *Synthesis* **2008**, 19, 3142-3147), con yoduro de nonilo (esquema 2).

La hidrogenólisis en presencia del catalizador de Pd/C de los precursores **13**, **18-22** y **24** permitió la obtención de los requeridos ciclitoles **1-7** después de la eliminación de los grupos bencilo.



Esquema 2. Reactivos y condiciones: a) NaH, C₉H₁₉I, DMF, 78%; b) Pd/C, THF, H₂ (2 atm), 89%.

- 5 Se realizó la caracterización estructural de los compuestos preparados y usados en esta invención mediante espectrometría de masas, rotación óptica y espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C.

Ejemplo 1. Preparación de (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-azido-1,2,3,4-tetrakis(benciloxi)-6-(metoxi)ciclohexano (**10**).

A una disolución del azidoalcohol **8** (0.76 g, 1.35 mmol), preparado según P. González (González-Bulnes, P. y col. en *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1947-1952), en DMF (7 mL) se añade NaH (65 mg, 1.6 mmol) a 0 °C y se deja en
 15 agitación durante 15 min. A continuación, se añade yoduro de metilo (2.7 mmol) y la disolución resultante se mantiene en agitación a 0 °C durante 30 min. Pasado este tiempo, se añade agua (20 mL) y se extrae la fase acuosa con éter (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se eliminan
 20 los disolventes a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de 20:1 a 6:1) como eluyente y se obtiene el producto con un rendimiento del 93%. [α]_D²⁵ +6.0 (c 0.5, CHCl₃); IR (film): ν = 3090, 3066, 3026, 2922, 2857, 2106, 1499, 1454, 1360, 1137, 1064, 1028, 735, 697 cm⁻¹;
 25 ¹H RMN (δ , 500 MHz, CDCl₃): 3.08 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 3.32 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 3.42 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.57 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.82-4.93 (m, 8H), 7.26-7.35 (m, 20H); ¹³C RMN (δ , 100 MHz, CDCl₃): 61.5, 66.7, 76.08, 76.10, 76.14, 81.0, 82.5, 83.3, 83.4 (2), 127.9-128.6, 137.9, 138.3,

138.4. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_3O_5Na$: 602.2631 $[M+Na]^+$. Encontrado: 602.2629.

Ejemplo 2. Preparación de (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-azido-1,2,3,4-tetrakis(benciloxi)-6-(noniloxi)ciclohexano (**11**).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del azidoalcohol **8** e yoduro de nonilo se obtiene el producto con un rendimiento del 93%. $[\alpha]_D^{25} +9.1$ (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): $\nu = 3089, 3064, 3031, 2925, 2854, 2102, 1497, 1454, 1359, 1137, 1069, 1028, 733, 696\text{ cm}^{-1}$; 1H RMN (δ , 500 MHz, $CDCl_3$): 0.89 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.19-1.42 (m, 12H), 1.61-1.66 (m, 2H), 3.14 (t, 1H, $J = 9.4$ Hz), 3.30 (t, 1H, $J = 9.7$ Hz), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.55 (t, 1H, $J = 9.2$ Hz), 3.74-3.86 (m, 2H), 4.82-4.89 (m, 8H), 7.25-7.35 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, $CDCl_3$): 14.3, 22.8, 26.2, 29.4, 29.69, 29.71, 30.5, 32.0, 67.0, 74.4, 76.07, 76.09, 76.15, 81.1, 81.5, 82.6, 83.3, 83.4, 127.8-128.6, 137.9, 138.39, 138.40. HRMS calculado para $C_{43}H_{53}N_3O_5Na$: 714.3883 $[M+Na]$. Encontrado: 714.3901.

Ejemplo 3. Preparación de (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-azido-1,2,3,4-tetrakis(benciloxi)-6-(metoxi)ciclohexano (**12**)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del azidoalcohol **9**, preparado según P. González (González-Bulnes, P. y col. en *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1947-1952), e yoduro de metilo se obtiene el producto con un rendimiento del 71%. $[\alpha]_D^{25} +5.2$ (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): $\nu = 3090, 3031, 2925, 2854, 2102, 1497, 1453, 1361, 1069, 1028, 735, 696\text{ cm}^{-1}$; 1H RMN (δ , 500 MHz, $CDCl_3$): 3.23 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.1$ Hz), 3.44 (dd, 1H, $J = 9.8, 2.1$ Hz), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.98 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz), 4.01 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.70-4.93 (m, 8H), 7.30-7.35 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, $CDCl_3$): 61.6, 63.4, 73.3, 75.8, 75.9, 76.2, 78.8, 80.3, 81.4, 81.6, 84.4, 127.7-128.6, 138.03, 138.06, 138.61, 138.65. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_3O_5Na$: 602.2631 $[M+Na]^+$. Encontrado: 602.2625.

Ejemplo 4. Preparación de (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-azido-1,2,3,4-tetrakis(benciloxi)-6-(noniloxi)ciclohexano (**13**).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del azidoalcohol **9** e yoduro de nonilo se obtiene el producto con un rendimiento del 90%. $[\alpha]_D^{25} +7.6$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (film): $\nu = 3089, 3064, 3031, 2925, 2855, 2106, 1497, 1454, 1360, 1137, 1065, 1028, 734, 697 \text{ cm}^{-1}$; ¹H RMN (δ , 500 MHz, CDCl₃): 0.91 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.08-1.44 (m, 12H), 1.46-1.70 (m, 2H), 3.17 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.9 Hz), 3.41 (dd, 1H, *J* = 9.8, 1.8 Hz), 3.53 (t, 1H, *J* = 9.2 Hz), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 2H), 3.99-4.04 (m, 2H), 4.73-4.97 (m, 8H), 7.26-7.42 (m, 20H); ¹³C RMN (δ , 100 MHz, CDCl₃): 14.3, 22.8, 26.2, 29.5, 29.6, 29.8, 30.4, 32.1, 63.4, 73.1, 73.9, 75.7, 76.1, 77.1, 80.2, 81.6, 81.7, 84.5, 127.7-128.6, 138.15, 138.22, 138.56, 138.71. HRMS calculado para C₄₃H₅₃N₃O₅Na: 714.3883 [M+Na]⁺. Encontrado: 714.3898.

Ejemplo 5. Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrakis(benciloxi)-6-(metoxi)ciclohexilamina (**14**).

Una disolución del azidociclitol descrito en el Ejemplo 1 (722 mg, 1.25 mmol) en THF (10 mL) se añade lentamente sobre una suspensión de LiAlH₄ (85 mg, 2.25 mmol) en THF (10 mL) manteniendo la temperatura a 0 °C bajo atmósfera de argón. A continuación se agita durante 3h a temperatura ambiente y se añade una solución saturada de Na₂SO₄ a 0 °C. La solución resultante se diluye con acetato de etilo, se seca con Na₂SO₄, se filtra a través de Celite y ésta se lavó varias veces con acetato de etilo. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se obtiene el producto con un rendimiento del 95% (655 mg, 1.18 mmol). $[\alpha]_D^{25} +9.7$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (film): $\nu = 3092, 3064, 3030, 2904, 2853, 1497, 1454, 1356, 1130, 1063, 1043, 1027, 734, 695 \text{ cm}^{-1}$; ¹H RMN (δ , 500 MHz, CDCl₃): 1.81 (br s, 2H), 2.88 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz), 3.09 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.36 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz), 3.50-3.64 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.70-5.02 (m, 8H), 7.29-7.36 (m, 20H); ¹³C RMN (δ , 100 MHz, CDCl₃): 55.6, 61.6, 75.8, 75.9, 76.0, 76.1, 82.9, 83.5, 84.34, 84.35, 84.39, 127.8-128.7, 138.42, 138.45, 138.50,

138.55. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}NO_5$: 554.2906 $[M+H]^+$. Encontrado: 554.2838.

Ejemplo 6. Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrakis(benciloxi)-6-(noniloxi)ciclohexilamina (**15**).

El azidociclitol descrito en el Ejemplo 2 se somete a reducción mediante un procedimiento análogo al que se detalla en el Ejemplo 5 y se obtiene el producto con un rendimiento del 72%. $[\alpha]_D^{25} +7.6$ (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): $\nu =$ 3090, 3065, 3033, 2924, 2854, 1497, 1452, 1356, 1130, 1069, 1043, 1024, 732, 696 cm^{-1} ; 1H RMN (δ , 500 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.19-1.40 (m, 12H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.90 (br s, 2H), 2.90 (t, 1H, $J=10.0$ Hz), 3.16 (t, 1H, $J=9.4$ Hz), 3.35 (t, 1H, $J=9.4$ Hz), 3.53-3.69 (m, 4H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.71-5.02 (m, 8H), 7.26-7.37 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, $CDCl_3$): 14.3, 22.8, 26.3, 29.4, 29.6, 29.7, 30.6, 32.0, 55.5, 74.1, 75.85, 75.89, 76.0, 76.1, 82.7, 83.1, 83.6, 84.4 (2), 127.8-128.7, 138.45, 138.47, 138.53. HRMS calculado para $C_{43}H_{58}NO_5$: 666.4158 $[M+H]^+$. Encontrado: 666.4131.

Ejemplo 7. Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrakis(benciloxi)-6-(metoxi)ciclohexilamina (**16**).

El azidociclitol descrito en el Ejemplo 3 se somete a reducción mediante un procedimiento análogo al que se detalla en el Ejemplo 5 y se obtiene el producto con un rendimiento del 85%. $[\alpha]_D^{25} -31.2$ (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): $\nu =$ 3089, 3066, 3033, 2921, 2854, 1496, 1454, 1362, 1090, 1071, 1028, 735, 696 cm^{-1} ; 1H RMN (δ , 500 MHz, $CDCl_3$): 2.48 (d, 1H, $J=9.4$ Hz), 3.43-3.50 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.96 (t, 1H, $J=9.3$ Hz), 4.61-4.93 (m, 8H), 7.24-7.35 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, $CDCl_3$): 54.3, 61.8, 73.1, 75.7, 75.9, 76.0, 79.9, 82.3, 82.9, 83.3, 85.0, 127.04-128.65, 138.35, 138.67, 138.80, 138.86. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}NO_5$: 554.2906 $[M+H]^+$. Encontrado: 554.2927.

Ejemplo 8. Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrakis(benciloxi)-6-(noniloxi)ciclohexilamina (**17**).

El azidociclitol descrito en el Ejemplo 4 se somete a reducción mediante un procedimiento análogo al que se detalla en el Ejemplo 5 y se obtiene el producto con un rendimiento del 80%. $[\alpha]_D^{25}$ -47.1 (*c* 1.0, CHCl₃); IR (film): ν = 3080, 3060, 3033, 2924, 2854, 1497, 1454, 1362, 1090, 1069, 1024, 732, 696 cm⁻¹; ¹H RMN (δ , 500 MHz, CDCl₃): 0.92 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.24-1.33 (m, 12H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.46 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.40-3.64 (m, 4H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.67-5.04 (m, 8H), 7.24-7.35 (m, 20H); ¹³C RMN (δ , 100 MHz, CDCl₃): 14.3, 22.8, 26.3, 29.5, 29.6, 29.8, 30.6, 32.1, 54.3, 72.9, 73.6, 75.85, 75.86, 76.0, 78.1, 82.3, 83.0, 83.3, 85.1, 127.6-128.7, 138.4, 138.72, 138.73, 138.9. HRMS calculado para C₄₃H₅₆NO₅: 666.4158 [M+H]⁺. Encontrado: 666.4156.

Ejemplo 9. Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrakis(benciloxi)-6-metoxi-*N*-octilciclohexilamina (**18**).

Una solución del aminociclitol **14** (80 mg, 0.14 mmol), descrito en el Ejemplo 5, en metanol (5 mL) se trata sucesivamente con cianoborohidruro sódico (18 mg, 0.29 mmol), ácido acético (10 μ L) y octanal (25 μ L, 0.16 mmol). La reacción se deja bajo atmósfera de argón y en agitación durante 4h. Pasado este tiempo, se añade agua (0.2 mL) y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se resuspende en éter (20 mL) y se lava con agua (15 mL). La fase acuosa se extrae con éter (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato 2:1 y se obtiene el producto con un rendimiento del 77%. $[\alpha]_D^{25}$ +7.5 (*c* 0.2, CHCl₃); IR (film): ν = 3089, 3064, 3031, 2925, 2854, 1497, 1454, 1359, 1134, 1064, 1028, 733, 697 cm⁻¹; ¹H RMN (δ , 500 MHz, CDCl₃): 0.89 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.25-1.50 (m, 12H), 2.57 (t, 1H, *J* = 10.1 Hz), 2.73-2.81

(m, 2H), 3.16 (t, 1H, $J=9.3$ Hz), 3.41 (t, 1H, $J=9.6$ Hz), 3.50-3.65 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.73-5.01 (m, 8H), 7.24-7.43 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CDCl_3): 14.3, 22.8, 27.4, 29.36, 29.39, 29.6, 30.7, 32.0, 49.9, 61.2, 62.1, 75.72, 75.90, 75.92, 76.0, 81.9, 83.2, 84.2, 84.4, 84.5, 127.8-128.6, 138.34, 138.47, 138.54.
 5 HRMS calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{NO}_5$: 666.4158 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrado: 666.4221.

Ejemplo 10. Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrakis(benciloxi)-6-metoxi-*N*-nonilciclohexilamina (**19**).

10 Una disolución del aminociclitol **14**, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, se trata con nonanal según el procedimiento de aminación reductora detallado en el Ejemplo 9. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato 2:1 y se obtiene el producto con un rendimiento del 73%.
 15 $[\alpha]_D^{25} +13.0$ (c 0.3, CHCl_3); IR (film): $\nu = 3089, 3065, 3033, 2924, 2854, 1497, 1454, 1359, 1136, 1064, 1028, 733, 697\text{ cm}^{-1}$; ^1H RMN (δ , 500 MHz, CDCl_3): 0.89 (t, 3H, $J=6.99$ Hz), 1.22-1.44 (m, 14H), 2.55 (t, 1H, $J=10.1$ Hz), 2.73-2.81 (m, 2H), 3.16 (t, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.41 (t, 1H, $J=9.5$ Hz), 3.49-3.61 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.73-5.00 (m, 8H), 7.28-7.35 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CDCl_3):
 20 14.3, 22.8, 27.4, 29.4, 29.7, 30.7, 32.0, 49.9, 61.2, 62.1, 75.7, 75.91, 75.93, 76.1, 82.0, 83.2, 84.2, 84.44, 84.49, 127.8-128.7, 138.3, 138.47, 138.55. HRMS calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{NO}_5$: 680.4315 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrado: 680.4221.

Ejemplo 11. Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrakis(benciloxi)-*N*-nonil-6-(noniloxi)ciclohexilamina (**20**).
 25

Una disolución del aminociclitol **15**, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, se trata con nonanal según el procedimiento de aminación reductora detallado en el Ejemplo 9. El producto crudo se purifica
 30 mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente como eluyente (de 20:1 a 6:1) y se obtiene el producto con un rendimiento del 81%. $[\alpha]_D^{25} +5.2$ (c 1.0, CHCl_3); IR (film): $\nu =$

3089, 3064, 3030, 2955, 2924, 2854, 1497, 1467, 1454, 1358, 1133, 1064, 1028, 735, 696 cm^{-1} ; ^1H RMN (δ , 500 MHz, CDCl_3): 0.90 (dt, 6H, $J = 6.9, 7.0$ Hz), 1.22-1.45 (m, 22H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 2.27-2.30 (m, 2H), 2.56 (t, 1H, $J = 10.0$ Hz), 2.76-2.85 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.51-3.68 (m, 4H), 3.91-3.95 (m, 1H), 4.74-4.98 (m, 8H), 7.27-7.35 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CDCl_3): 14.3, 22.8, 26.4, 27.4, 29.4, 29.5, 29.7, 30.7, 32.03, 32.05, 50.4, 62.2, 74.0, 75.7, 75.9, 76.0, 76.1, 82.2, 82.6, 83.3, 84.5 (2), 127.79-128.63, 138.4, 138.5, 138.56, 138.59. HRMS calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{74}\text{NO}_5$: 792.5567 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrado: 792.5620.

10

Ejemplo 12. Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrakis(benciloxi)-6-metoxi-*N*-nonilciclohexilamina (**21**).

Una disolución del aminociclitol **16**, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, se trata con nonanal según el procedimiento de aminación reductora detallado en el Ejemplo 9. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente como eluyente (de 20:1 a 5:1) y se obtiene el producto con un rendimiento del 80%. $[\alpha]_D^{25} -12.9$ (c 1.0, CHCl_3); IR (film): $\nu =$

15

3089, 3069, 3031, 2955, 2921, 2850, 1497, 1467, 1454, 1358, 1133, 1064, 1028, 735, 696 cm^{-1} ; ^1H RMN (δ , 500 MHz, CD_3COCD_3): 0.88 (t, 3H, $J = 5.9$ Hz), 1.24-1.35 (m, 12H), 1.44-1.52 (m, 2H), 2.50-2.90 (m, 3H), 3.54 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.60-3.73 (m, 5H), 3.87 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.72-4.93 (m, 8H), 7.22-7.42 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CD_3COCD_3): 14.4, 23.3, 28.0, 29.9, 30.1, 30.3, 30.4, 32.6, 48.4, 61.6, 61.7, 73.1, 75.8, 75.9, 76.00, 82.6 (2), 83.2, 85.5, 128.0-129.1, 139.9, 140.2, 140.3 (2). HRMS calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{NO}_5$: 680.4315 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrado: 680.4346.

20

25

Ejemplo 13. Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrakis(benciloxi)-*N*-nonil-6-(noniloxi)ciclohexilamina (**22**).

30

Una disolución del aminociclitol **17**, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, se trata con nonanal según el procedimiento de

aminación reductora detallado en el Ejemplo 9. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente como eluyente (de 20:1 a 5:1) y se obtiene el producto con un rendimiento del 75%. $[\alpha]_D^{25}$ -18.4 (*c* 1.0, CHCl_3); IR (film): ν = 3088, 3062, 3029, 2955, 2924, 2854, 1497, 1467, 1454, 1362, 1133, 1088, 1070, 732, 696 cm^{-1} ; ^1H RMN (δ , 500 MHz, CD_3COCD_3): 0.85-0.90 (m, 6H), 1.20-1.39 (m, 24H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 1H), 3.48 (t, 1H, $J=9.1$ Hz), 3.56 (dd, 1H, $J=9.8, 1.5$ Hz), 3.64 (t, 1H, $J=9.4$ Hz), 3.71 (dt, 1H, $J=9.0, 6.4$ Hz), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.91 (t, 1H, $J=9.5$ Hz), 3.97 (dt, 1H, $J=8.9, 6.4$ Hz), 4.14 (br s, 1H), 4.71-4.94 (m, 8H), 7.22-7.42 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CD_3COCD_3): 14.4, 23.34, 23.37, 27.0, 28.1, 29.2, 29.9, 30.1, 30.3, 30.4, 30.5, 31.2, 32.6, 32.7, 48.4, 62.0, 73.0, 73.8, 75.3, 75.9, 76.0, 82.7 (2), 83.4, 85.6, 128.0-129.0, 140.00, 140.30, 140.35, 140.45. HRMS calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{74}\text{NO}_5$: 792.5567 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrado: 792.5578.

Ejemplo 14. Preparación de (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-1,2,3,4-tetrakis(benciloxi)-5,6-dinoniloxiciclohexano (**24**).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del diol **23**, preparado según G. Luchetti y col. (Luchetti, G. y col. *Synthesis* **2008**, 19, 3142-3147), e yoduro de nonilo (10 equivalentes) se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo (20:1) como eluyente y se obtiene el producto con un rendimiento del 78%. $[\alpha]_D^{25}$ +2.0 (*c* 0.7, CHCl_3); IR (film): ν = 3085, 3065, 3026, 2959, 2924, 2854, 1734, 1718, 1267, 1095, 1071, 1028, 728, 668 cm^{-1} ; ^1H RMN (δ , 500 MHz, CDCl_3): 0.90-0.94 (m, 6H), 1.28-1.42 (m, 24H), 1.61-1.66 (m, 4H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.48 (td, 1H, $J=2.2, 9.2$ Hz), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.78 (td, 2H, $J=2.2, 6.5$ Hz), 3.93 (d, 1H, $J=2.05$ Hz), 3.97 (td, 1H, $J=2.3, 9.5$ Hz), 4.05 (dt, 1H, $J=2.3, 9.5$ Hz), 4.75-4.97 (m, 8H), 7.30-7.42 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CDCl_3): 14.3, 22.83, 22.84, 26.3, 26.42, 26.47, 29.52, 29.66, 29.70, 29.74, 29.8, 30.4, 30.5, 32.0, 32.1, 70.9, 72.8, 73.5, 75.0,

75.9, 76.0, 76.1, 81.1, 81.6, 81.7, 81.8, 83.7, 127.6-128.5, 138.6, 138.97, 139.02, 139.2. HRMS calculated for $C_{52}H_{72}O_6Na$: 815.5227 $[M+Na]^+$. Found: 815.5238.

5 **Ejemplo 15.** Preparación del hidrocloreuro de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-metoxi-6-(octilamino)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol (**1**).

Una disolución del aminociclitol **18** (0.1 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, en una mezcla de THF (3 mL) y HCl (4
10 gotas) se hidrogenó a 2 atm en presencia de Pd/C (50 mg, 5-15%) durante 18 h. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y ésta se lavó varias veces con metanol. Se eliminaron los disolventes a presión reducida obteniéndose el producto deseado con un rendimiento del 92%. $[\alpha]_D^{25} +8.5$ (c 1.0, CH_3OH); 1H RMN (δ , 500 MHz, CD_3OD): 0.91 (t, 3H, $J=6.9$
15 Hz), 1.28-1.47 (m, 10H), 1.70-1.80 (m, 2H), 3.03 (t, 1H, $J=10.8$ Hz), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.44 (t, 1H, $J=8.9$ Hz), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CD_3OD): 14.4, 23.7, 27.3, 27.6, 30.2 (2), 32.9, 45.8, 60.9, 61.7, 69.7, 75.3, 76.3, 77.4, 79.0. HRMS calculado para $C_{15}H_{32}NO_5$: 306.2280 $[M+H]^+$. Encontrado: 306.2276.

20

Ejemplo 16. Preparación del hidrocloreuro de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-metoxi-6-(nonilamino)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol (**2**).

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, a partir del
25 aminociclitol **19**, preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, se obtiene el producto **2** con un rendimiento del 94%. $[\alpha]_D^{25} +10.3$ (c 1.0, CH_3OH); 1H RMN (δ , 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 3H, $J=6.9$ Hz), 1.31-1.43 (m, 12H), 1.70-1.75 (m, 2H), 3.03 (t, 1H, $J=10.8$ Hz), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.44 (t, 1H, $J=8.9$ Hz), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.66 (s,
30 3H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CD_3OD): 14.5, 23.7, 27.3, 27.6, 30.2, 30.4, 30.5, 33.0, 46.0, 60.9, 61.7, 69.8, 75.3, 76.3, 77.4, 79.0. HRMS calculado para $C_{16}H_{34}NO_5$: 320.2437 $[M+H]^+$. Encontrado: 320.2433.

Ejemplo 17. Preparación del hidrocloreto de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-(nonilamino)-6-(noniloxi)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol (**3**).

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, a partir del aminociclitol **20**, preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, se obtiene el producto **3** con un rendimiento del 89%. $[\alpha]_D^{25} +9.3$ (c 0.9, CH₃OH); ¹H RMN (δ, 500 MHz, CD₃OD): 0.90 (dt, 6H, *J* = 7.0, 6.9 Hz), 1.31-1.43 (m, 24H), 1.60-1.76 (m, 4H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H), 3.24 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz), 3.40-3.48 (m, 3H), 3.60-3.65 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H); ¹³C RMN (δ, 100 MHz, CD₃OD): 14.5, 23.8, 27.3, 27.4, 27.7, 30.3, 30.4, 30.5, 30.6, 30.8, 31.5, 33.06, 33.12, 46.8, 62.0, 70.0, 74.1, 75.4, 76.3, 77.6, 78.0. HRMS calculado para C₂₄H₅₀NO₅: 432.3689 [M+H]⁺. Encontrado: 432.3675.

15 **Ejemplo 18.** Preparación del hidrocloreto de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-amino-6-(noniloxi)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol (**4**).

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, a partir del azidociclitol **13**, preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, se obtiene el producto **4** con un rendimiento del 90%. $[\alpha]_D^{25} -11.6$ (c 0.5, CH₃OH); ¹H RMN (δ, 500 MHz, CD₃OD): 0.90 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.25-1.40 (m, 12H), 1.55-1.70 (m, 2H), 3.10 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 3.19 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H); ¹³C RMN (δ, 100 MHz, CD₃OD): 14.4, 23.7, 27.1, 30.5, 30.7, 30.8, 31.2, 33.1, 55.2, 71.5, 73.9, 74.6, 75.1, 77.0, 78.7. HRMS calculado para C₁₅H₃₂NO₅: 306.2280 [M+H]⁺. Encontrado: 306.2265.

25

Ejemplo 19. Preparación del hidrocloreto de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-metoxi-6-(nonilamino)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol (**5**).

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, a partir del aminociclitol **21**, preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, se obtiene el producto **5** con un rendimiento del 89%. $[\alpha]_D^{25} -15$ (c 0.9, CH₃OH); ¹H RMN (δ, 500 MHz, CD₃OD): 0.90 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.27-1.43 (m,

30

12H), 1.60-1.85 (m, 2H), 3.00-3.24 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 4H), 3.91-3.97 (m, 1H); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CD_3OD): 14.4, 23.7, 27.0, 27.7, 30.3, 30.4, 30.5, 33.0, 47.0, 60.9, 62.0, 71.2, 73.6, 74.8, 77.0, 78.0. HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_5$: 320.2437 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrado: 320.2433.

5

Ejemplo 20. Preparación del hidrocloreto de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(nonilamino)-6-(noniloxi)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol (**6**).

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, a partir del aminociclitol **22**, preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, se obtiene el producto **6** con un rendimiento del 92%. $[\alpha]_D^{25}$ -18 (*c* 1.0, CH_3OH); ^1H RMN (δ , 500 MHz, CD_3OD): 0.88-0.96 (m, 6H), 1.25-1.42 (m, 24H), 1.60-1.80 (m, 4H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.13 (dd, 1H, $J=10.7$, 2.6 Hz), 3.19 (t, 1H, $J=9.1$ Hz), 3.50 (dd, 1H, $J=9.9$, 2.2 Hz), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.72 (dd, 1H, $J=10.5$, 9.3 Hz), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.16 (dt, 1H, $J=9.1$, 7.2 Hz); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CD_3OD): 14.5 (2), 23.74, 23.75, 27.1, 27.2, 27.8, 30.3, 30.4, 30.51, 30.53, 30.76, 30.80, 31.5, 33.0, 33.1, 46.9, 60.9, 71.3, 73.6, 74.8 (2), 76.6, 77.1. HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{NO}_5$: 432.3689 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrado: 432.3674.

Ejemplo 21. Preparación de (1*R*, 2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*) - 5, 6-bis(noniloxi)ciclohexano-1,2,3,4-tetraol (**7**).

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, a partir del intermedio **24**, preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, se obtiene el producto **7** con un rendimiento del 89%. $[\alpha]_D^{25}$ +15.4 (*c* 1.0, CH_3OH); ^1H RMN (δ , 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 6H, $J=6.9$ Hz), 1.25-1.42 (m, 24H), 1.53-1.65 (m, 4H), 3.07 (dd, 1H, $J=2.3$, 9.9 Hz), 3.13 (t, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.51-3.77 (m, 6H), 3.84 (t, 1H, $J=2.4$ Hz); ^{13}C RMN (δ , 100 MHz, CD_3OD): 14.5, 23.8, 27.3, 27.4, 30.49, 30.53, 30.7, 30.82, 30.84, 31.2, 31.4, 33.1, 71.7, 73.6, 73.9, 74.6, 76.8, 79.3, 82.4. HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Na}$: 455.3349 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Encontrado: 455.3328.

B. Ensayos biológicos.

Se estudió el efecto de una serie de ciclitales sintetizados químicamente sobre distintas glicosidasas y se determinó la actividad sobre la Glucosilceramida Sintasa. También se evaluaron algunos compuestos de la invención en la inhibición *in vitro* de la β -glucocerebrosidasa humana y la potenciación de actividad de esta enzima en linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S o L444P en presencia de algunas chaperonas farmacológicas.

Ejemplo 22. Actividad inhibidora sobre glicosidasas y Glucosilceramida Sintasa (GCS).

Se estudió la selectividad de los compuestos **1-7** sobre la β -glucocerebrosidasa, sobre un panel de glicosidasas comercialmente disponibles y se determinó la actividad sobre la Glucosilceramida Sintasa en homogeneizados de células A549 como se describe en Egido-Gabás, M. y col. en *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3 (7), 1195-1201. Se recoge un resumen de los datos de inhibición en las Tablas 1, 2 y 3.

	β -Glucocerebrosidasa	β -Glucosidasa (almendra)
Inhibidor	IC ₅₀ (μ M)	% actividad (100 μ M)
1	9.7	91 ^[b]
2	4.4	92 ^[b]
3	0.67	104
4	0.45	83
5	0.13	81
6	0.004	76
7	144	106

Tabla 1: Actividad inhibidora sobre glicosidasas.^[a]

	α -Glucosidasa (levadura de panadero)	β -galactosidasa (hígado bovino)
--	--	--

Inhibidor	% actividad (100 μ M)	% actividad (100 μ M)
1	51 ^[b]	13
2	92 ^[b]	108
3	133	143
4	112	16
5	98	73
6	107	20
7	107	80

Tabla 2: Actividad inhibidora sobre glicosidasas.^[a]

	GCS
Inhibidor	% actividad (250 μ M)
1	148
2	187
3	26
4	87
5	92
6	44 110 ^[c]
7	182

5

Tabla 3: Actividad inhibidora sobre Glucosilceramida Sintasa (GCS)

[a] Ninguno de los compuestos mostró actividad frente a la enzima α -galactosidasa (grano café verde) y α -glucosidasa de arroz a 100 μ M. [b] % actividad a 800 μ M. [c] % actividad a 50 μ M.

10

Con la excepción del ciclitol **7**, los compuestos resultaron ser unos inhibidores muy potentes de la β -glucocerebrosidasa, con valores de IC₅₀ del orden de nanomolar o micromolar. Es destacable que ninguno de los compuestos

mencionados arriba presentaron una actividad significativa sobre la α -galactosidasa, α -glucosidasas y β -glucosidasa de almendra a 100 μ M. Así mismo, ninguno de los compuestos mostraron actividad significativa sobre la Glucosilceramida Sintasa de homogeneizados de células A549 a una
5 concentración de 250 μ M, indicando una selectividad hacia la enzima hidrolítica. Por otro lado, los compuestos **1**, **4** y **6** mostraron una moderada inhibición, entre 80 y 87%, sobre la β -galactosidasa de hígado bovino a 100 μ M.

Ejemplo 23. Actividad inhibidora de algunos de los compuestos sobre la β -glucocerebrosidasa humana en fibroblastos

15 Para estudiar la inhibición de los ciclitales **1-6** sobre la enzima β -glucocerebrosidasa humana, se incubaron fibroblastos durante 24h en ausencia o presencia de los inhibidores a 50 μ M y se empleó un "ensayo de enzima intacta" descrito por Sawkar y col. (Sawkar, A. R.; Cheng, W. C.; Beutler, E.; Wong, C. H.; Balch, W. E.; Kelly, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*
20 **2002**, 99 (24), 15428-15433) para determinar la actividad enzimática mediante la adición del sustrato (β -D-glucopiranosido de 4-metilumbeliferilo) a células intactas seguido de la cuantificación de la 4-metilumbeliferona liberada. Previamente se estudiaron la citotoxicidad de los inhibidores. Los compuestos **3** y **6**, presentaron cierta citotoxicidad, con valores de LD₅₀ de 24 y 12 μ M,
25 respectivamente, por lo que fueron testados a 5 μ M. Sin embargo, el resto de compuestos no presentaron citotoxicidad a concentraciones inferiores a 300 μ M.

Los compuestos **3-6** que mostraron más de un 46% de inhibición a 50 μ M,
30 fueron también testados a concentraciones más bajas. Se recoge un resumen de la inhibición (%) sobre la β -glucocerebrosidasa humana en la Figura 1 y en la Figura 2 (para el compuesto **6**).

Es destacable que el ciclitol **6** mostró una potente inhibición de la β -glucocerebrosidasa humana en fibroblastos a concentraciones del orden de nM.

5 **Ejemplo 24.** Potenciación *in vitro* de la actividad de la β -glucocerebrosidasa en linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S o L444P en presencia de algunas chaperonas farmacológicas.

Se determinaron las actividades de la β -glucocerebrosidasa en lisados
10 celulares después de incubar los linfoblastos en presencia o en ausencia de concentraciones crecientes de los compuestos **1-6** durante 3 días en placas de 12 pocillos. Después de lavar el pellet con PBS, se resuspendió en agua y se lisó mediante sonicación. Brevemente, se incubaron a 37 °C 10 μ L del homogeneizado con 50 μ L del sustrato β -D-glucopiranosido de 4-
15 metilumbeliferilo (6 mM) en tampón citrato-fosfato 0.1 M, pH 5.2 suplementado con taurocolato de sodio (0,25%) y Tritón X-100 (0.1%). Se dejó reaccionar durante 2 h y se paró la incubación añadiendo 150 μ L de tampón glicina-hidróxido de sodio 0.2 M (pH 10.6). Se determinó la 4-metilumbeliferona liberada mediante fluorimetría (excitación 355 nm; emisión 460 nm). La
20 proteína fue cuantificada mediante el kit de ensayo de proteína Micro BCA (Pierce, Thermo Scientific).

En la Tabla 4 se indican las concentraciones de los compuestos a las que se observó un mayor incremento de la actividad sobre la β -glucocerebrosidasa en
25 linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S o L444P.

Los ciclitos testados demostraron un impacto significativo sobre la potenciación de la actividad enzimática, especialmente frente a la mutación N370S. La actividad de la β -glucocerebrosidasa en lisados obtenidos a partir de
30 linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S se incrementó hasta 2.0 veces en el caso más favorable (compuestos **5** y **6**). Sin embargo, se observó un débil incremento en la actividad residual hasta 1.5 veces para la mutación L444P en el caso más favorable (compuesto **2**).

Los compuestos incrementaron la actividad de la β -glucocerebrosidasa más de 1.4 y 1.2 veces a alguna concentración testada frente a las mutaciones N370S y L444P, respectivamente. Los ciclitales **1**, **2** y **4** a altas concentraciones (10 o 5 μ M) fueron eficaces frente a la mutación N370S, con elevaciones de actividad residual entre 1.7 y 1.8 veces, mientras que los compuestos **3** y **5** a 1 μ M incrementaron la actividad residual 1.4 y 2 veces, respectivamente. El compuesto **6**, que había resultado ser un potente inhibidor de la β -glucocerebrosidasa, incrementó la actividad residual de esta enzima hasta 1.9 veces a una concentración de 1 nM. Es destacable que este último compuesto resultó ser el más eficaz de las series frente a las mutaciones L444P, con elevaciones de la actividad residual alrededor de 1.4 veces a una concentración de 0.01 nM.

Los resultados anteriores apoyan el concepto terapéutico de que los potentes inhibidores ciclitales con estructura cíclica pueden servir como chaperonas farmacológicas eficaces para potenciar la actividad enzimática mutante de pacientes con enfermedad de Gaucher.

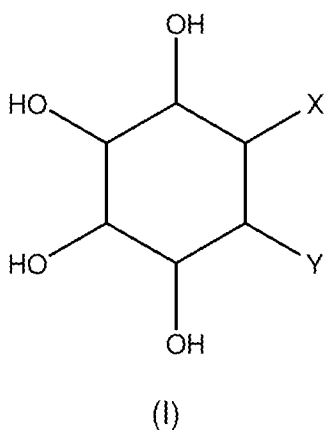
Chaperona farmacológica	N370S (concentración) ^[a]	L444P (concentración) ^[a]
1	1.8 $\pm$ 0.1 (10 μ M)	1.3 $\pm$ 0.1 (10 μ M)
2	1.7 $\pm$ 0.1 (10 μ M)	1.5 $\pm$ 0.2 (1 μ M)
3	1.4 $\pm$ 0.1 (1 μ M)	1.2 $\pm$ 0.1 (5 nM)
4	1.8 $\pm$ 0.1 (5 μ M)	1.3 $\pm$ 0.1 (0.1 μ M)
5	2.0 $\pm$ 0.2 (1 μ M)	1.3 $\pm$ 0.1 (0.5 nM)
6	1.9 $\pm$ 0.1 (1 nM)	1.4 $\pm$ 0.2 (0.01 nM)

Tabla 4. Potenciaciones de actividad sobre la β -glucocerebrosidasa en linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S o L444P en presencia de algunas chaperonas farmacológicas.

[a] Se incubaron los linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S y L444P durante 3 días con las chaperonas farmacológicas antes de determinar la actividad. Se presentan los valores observados para el mayor incremento de la actividad residual de la β -glucocerebrosidasa. Los datos entre
5 paréntesis corresponden a las concentraciones de las chaperonas farmacológicas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,

donde

X se selecciona entre un grupo -NHR_1 o un grupo -OR_2 ;

Y es un grupo -OR_3 ;

R_1 se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo o un grupo arilo;

R_2 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo o un grupo arilo; y

R_3 se selecciona entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo o un grupo arilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 donde X es un grupo -NHR_1 .

3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R_1 es H.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R_1 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$.

5. El compuesto según la reivindicación 4, donde R_1 es un grupo alquilo $\text{C}_8\text{-C}_9$.

6. El compuesto según la reivindicación 4, donde R_1 es un grupo alquilo C_1 - C_{18} sustituido por un grupo cicloalquilo o arilo.
- 5 7. El compuesto según la reivindicación 5, donde R_1 es un grupo alquilo C_8 - C_9 sustituido por un grupo cicloalquilo o arilo
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, donde el grupo arilo es un fenilo.
- 10 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R_1 es un cicloalquilo o un grupo arilo.
10. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo $-OR_2$.
- 15 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 10, donde R_2 es un grupo alquilo C_7 - C_{10} .
12. El compuesto según la reivindicación 11, donde R_2 es un grupo alquilo C_7 - C_{10} sustituido por un grupo cicloalquilo o arilo.
- 20 13. El compuesto según la reivindicación 8, donde R_2 es un grupo alquilo C_8 - C_9 .
14. El compuesto según la reivindicación 11, donde R_2 es un grupo alquilo C_8 - C_9 sustituido por un grupo cicloalquilo o arilo.
- 25 15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 14, donde el grupo arilo es un fenilo.
- 30 16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde R_3 es un grupo alquilo C_1 - C_{18} .

17.El compuesto según la reivindicación 16, donde R_3 es un grupo alquilo C_1-C_9 .

18.El compuesto según la reivindicación 17, donde R_3 es un grupo alquilo C_1 .

19.El compuesto según la reivindicación 17, donde R_3 es un grupo alquilo C_9 .

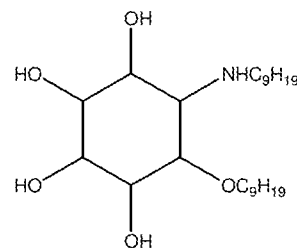
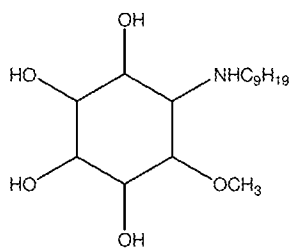
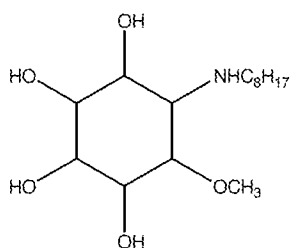
20.El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, donde el grupo alquilo está sustituido por un grupo cicloalquilo o arilo.

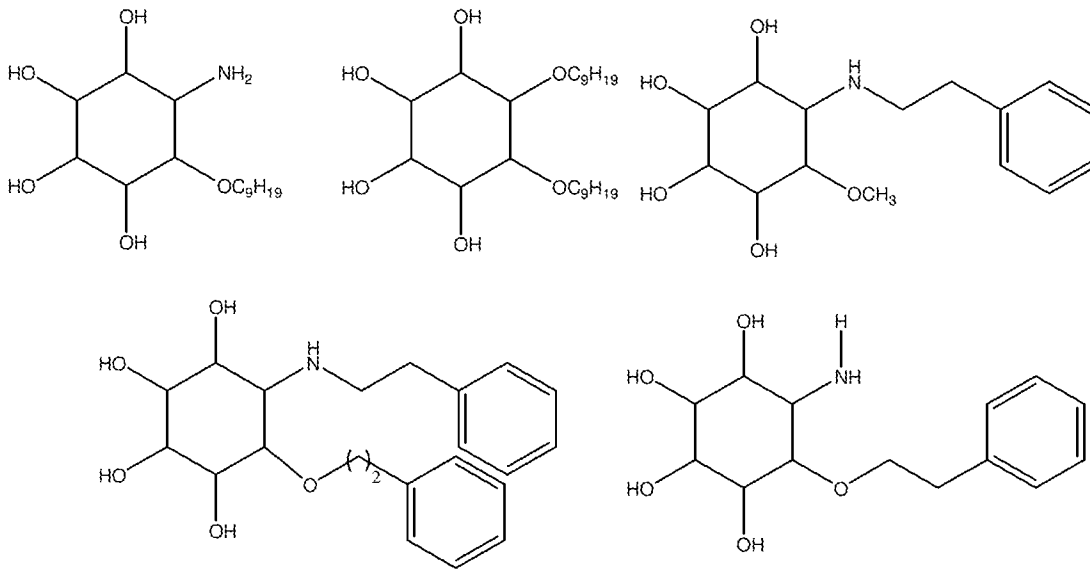
21.El compuesto según la reivindicación 20, donde el grupo arilo es un fenilo.

22.El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde R_3 es un grupo cicloalquilo o un grupo arilo.

23.El compuesto según la reivindicación 22, donde R_3 es un fenilo.

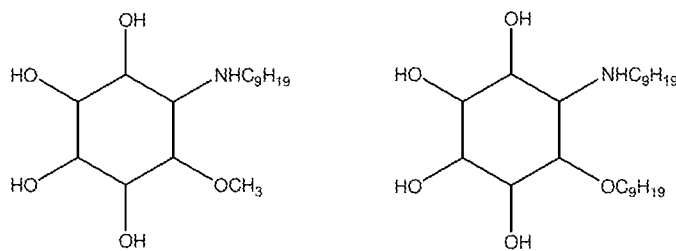
24.El compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, que se selecciona de entre la siguiente lista:





o sus sales, isómeros o solvatos.

25. El compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 24, que se selecciona de entre:



o sus sales, isómeros o solvatos.

26. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso como medicamento.

27. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula general (I) o sus sales, solvatos o prodrogas, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.

28. Composición farmacéutica según la reivindicación 27, donde además comprende uno o más principios activos.

29. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 27 ó 28, donde dicha composición se presenta en una forma adaptada a la administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

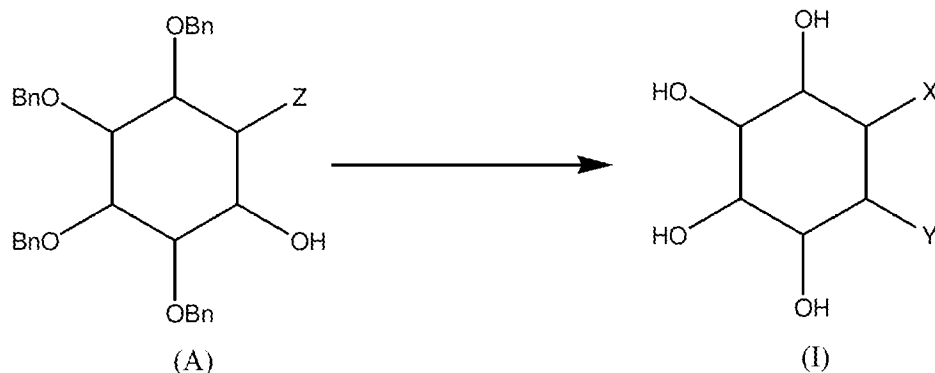
30. Uso del compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, para la elaboración de un medicamento.

31. Uso según la reivindicación 30, donde el medicamento se utiliza para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con trastornos de tipo lisosomal.

32. Uso según la reivindicación 31, donde el medicamento se utiliza para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Gaucher.

33. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, donde el medicamento se presenta en una forma adaptada a la administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

34. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que comprende la transformación de un compuesto de fórmula general (A) en el compuesto de fórmula general (I):



o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,

donde;

Z se selecciona entre un grupo $-\text{OH}$, $-\text{N}_3$; o un grupo NR_4R_5 .

X se selecciona entre un grupo $-\text{NHR}_1$ o un grupo $-\text{OR}_2$;

5 Y es un grupo $-\text{OR}_3$;

R_1 se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 eslabones;

R_2 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 eslabones;

10 R_3 se selecciona entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un cicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 eslabones; y

R_4 y R_5 son iguales o diferentes entre si y se seleccionan entre H, alquil $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, un cicloalquilo saturado o insaturado de 4 a 8 eslabones o un grupo CO-OR_6 , donde R_6 se selecciona entre, arilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ o un

15 cicloalquilo saturado o insaturado de 1 a 4 eslabones.

35. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 34, donde si Z es un grupo $-\text{OH}$, se lleva a cabo una reacción de alquilación sobre los grupos hidroxilo desprotegidos.

20

36. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 34, donde si Z es un grupo $-\text{N}_3$, se llevan a cabo una etapa de reducción del grupo azido a amina y una aminación reductora con un aldehído seleccionado entre $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CHO}$ ó $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{CHO}$.

25

1/1

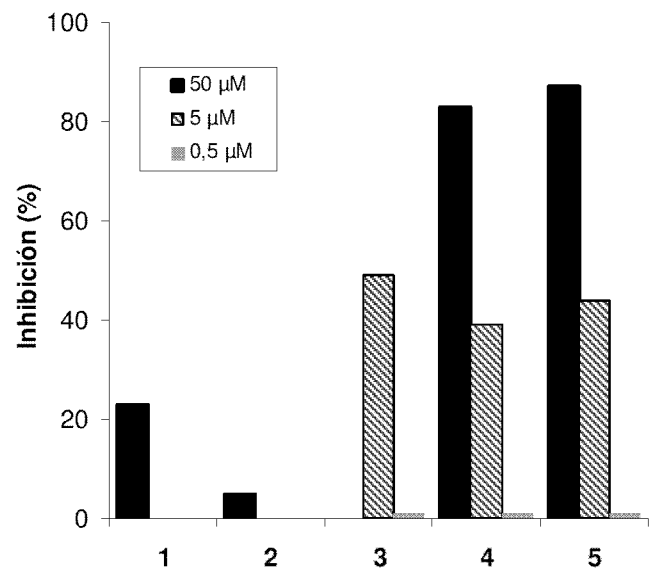


FIG. 1

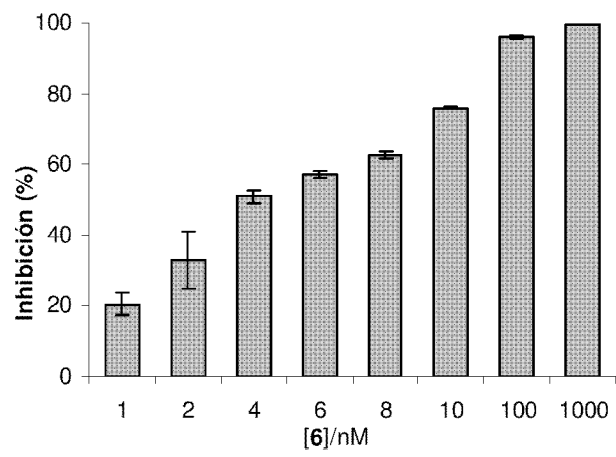


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070695

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, EMBASE, NPL, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SANCHEZ-OLLE, G. ET AL.: Promising results of the chaperone effect caused by iminosugars and aminocyclitol derivatives on mutant glucoerebrosidases causing Gaucher disease". Blood cells molecules and diseases, 2009, vol. 42, pages 159-166, figure 1, abstract	1-36
A	EGIDO-GABAS, M. ET AL.: "New aminocyclitols as modulators of glucosylceramide metabolism". Org. Biomol. Chem. 2005, vol. 3, pages 1195-1201, esquemas 1-4.	1-36
A	KAMEDA, Y. ET AL.: "Valiolamine, a new alfa-glucosidase inhibiting aminocyclitol produced by streptomyces hygroscopicus". The journal of antibiotics, 1984, vol. 37, n° 11, pages 1301-1307, page 1301, figura 1.	1-36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02/02/2012

Date of mailing of the international search report
(22/02/2012)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070695

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HIYAMA, K. ET AL.: "N-(6 aminohexyl)-1- aminoscyllitol a potent inhibitor of beta.glucosidases". Chemistry Express, 1986, vol. 1 n° 5, pages 303-306, page 303, fórmula 4.	1-36
P,X	TRAPERO, A. ET AL.: "The myo-1,2-diaminocyclitol scaffold defines potent glucoerbrosidase activators and primising pharmacological chaperones for Gaucher disease.". ACS Medical Chemistry Letters, 2011, vol. 2, n° 8, 18 May, pages 614-619, figure 1, compuesto 6.	1, 10, 11, 16, 17, 19, 24, 26.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070695

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C35/14 (2006.01)

A61K31/047 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES2011/070695

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
C07C, A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, WPI, EMBASE, NPL, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	SANCHEZ-OLLE, G. ET AL.: Promising results of the chaperone effect caused by iminosugars and aminocyclitol derivatives on mutant glucocerebrosidases causing Gaucher disease". Blood cells molecules and diseases, 2009, vol. 42, páginas 159-166, figura 1, resumen	1-36
A	EGIDO-GABAS, M. ET AL.: "New aminocyclitols as modulators of glucosylceramide metabolism". Org. Biomol. Chem. 2005, vol. 3, páginas 1195-1201, esquemas 1-4.	1-36
A	KAMEDA, Y. ET AL.: "Valiolamine, a new alfa-glucosidase inhibiting aminocyclitol produced by streptomyces hygroscopicus". The journal of antibiotics, 1984, vol. 37, n° 11, páginas 1301-1307, página 1301, figura 1.	1-36

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
02/02/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
22 de febrero de 2012 (22/02/2012)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
N° de teléfono 91 3498563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070695

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	HIYAMA, K. ET AL.: "N-(6 aminohexyl)-1- aminoscyllitol a potent inhibitor of beta.glucosidases". Chemistry Express, 1986, vol. 1 nº 5, páginas 303-306, página 303, fórmula 4.	1-36
P,X	TRAPERO, A. ET AL.: "The myo-1,2-diaminocyclitol scaffold defines potent glucoerbrosidase activators and primising pharmacological chaperones for Gaucher disease.". ACS Medical Chemistry Letters, 2011, vol. 2, nº 8, 18 mayo, páginas 614-619, figura 1, compuesto 6.	1, 10, 11, 16, 17, 19, 24, 26.

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07C35/14 (2006.01)
A61K31/047 (2006.01)
A61P3/00 (2006.01)