



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 439**

51 Int. Cl.:
C07D 211/46 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02729458 .6**
86 Fecha de presentación : **11.01.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1362031**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2003**

54 Título: **Derivados de piperidina farmacéuticamente activos.**

30 Prioridad: **12.01.2001 GB 0100889**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2008

73 Titular/es: **Actelion Pharmaceuticals Ltd.**
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH
The Chancellor, Masters and Scholars of the
University of Oxford

72 Inventor/es: **Butters, T. D.;**
Dwek, Raymond, A.;
Fleet, George;
Orchard, Michael G. y
Platt, Frances M.

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 304 439 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

Derivados de piperidina farmacéuticamente activos.

5 La presente invención se refiere a derivados de piperidina novedosos útiles como inhibidores de glucosilceramida sintasa (GCS; UDP-glucosa: ceramida glicosiltransferasa UDP-glucosa: N-acilesfingosina D-glucosiltransferasa, EC 2,4,1,80), métodos para su preparación y su uso en medicina, específicamente en el tratamiento y prevención de estados de enfermedad mediados por GCS. Los compuestos encuentran uso en el tratamiento de enfermedades de almacenamiento de glucolípidos, enfermedades asociadas con acumulación de glucolípidos, cánceres en los cuales la síntesis de glucolípidos es anormal, enfermedades infecciosas causadas por organismos que usan el glucolípido en la superficie celular como receptores, enfermedades infecciosas en las cuales la síntesis de glucosilceramida es esencial o importante, enfermedades en las cuales ocurre una síntesis de glucolípidos excesiva, trastornos neuronales y daño neuronal. Asimismo, se describe su síntesis, así como formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de tratamiento que usan los compuestos.

15 GCS es una enzima intracelular que cataliza la combinación de difosfato de uridina y glucosa y ceramida en el glucolípido, glucosilceramida. El papel de la GCS en la biología constituye en la actualidad una materia de intenso interés de la ciencia básica y aplicada. Por ejemplo, muchos investigadores exploran el papel de la GCS en la regulación de los niveles de ceramida ya que esta molécula puede inducir muerte celular apoptótica (J. Biol. Chem., 2000, Mar 10, 275(10), 7138-43). De manera similar, existe una investigación activa en el papel de la GCS en el mantenimiento de balsas o "rafts" de colesterol/glucolípidos que son dominios de membrana de superficie celular de permeabilidad y funcionalidad especializadas que parecen estar implicados en una variedad de eventos de transducción de señales (Nature, 1997, Jun 5, 387(6633), 569-72).

25 La GCS es también un objetivo para el tratamiento de ciertas enfermedades de humanos. La glucosilceramida y glucolípidos estructuralmente relacionados se almacenan en los lisosomas de pacientes con enfermedades genéticas que se derivan de una mutación en una de las enzimas esenciales que degradan los glucolípidos (por ejemplo, enfermedades de Gaucher, de Tay Sachs, de Sandhoff, gangliosidosis GM1 y enfermedad de Fabry). El almacenamiento de glucolípidos ocurre también como un efecto secundario en algunos tejidos (por ejemplo, tejido neuronal) con enfermedades de almacenamiento genéticas tales como enfermedad de Niemann-Pick tipo C, mucopolisacaridosis, mucopolisacaridosis tipo IV (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998 May 26, 95(11), 6373-8) y α -manosidosis (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, Dec 15, 88(24), 11330-4). Se ha razonado que los inhibidores de GCS se pueden aplicar para reducir la velocidad de la síntesis de glucolípidos en células enfermas de manera que haya menos glucolípido presente que almacenar, un enfoque de tratamiento llamado privación de sustrato. Estudios han demostrado que los inhibidores de GCS pueden de hecho ser usados para reducir la acumulación de glucolípidos vista en modelos de células y de animales de almacenamiento de glucolípidos (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, May 25, 96(11) 6388-93; Science, 1997, Apr 18, 276(5311), 428-31; J. Clin. Invest., 2000, Jun, 105(11), 1563-71). Además, un informe de prueba clínica reciente ha demostrado que los inhibidores de GCS tales como N-butildesoxinojirimicina (NB-DNJ) son útiles para tratar pacientes humanos con enfermedad de Gaucher (Lancet, 2000, Apr 29, 355(9214), 1481-5). El uso del imino azúcar NB-DNJ como un inhibidor de GCS se revela en EP-A-0698012. EP-A-0536402 y EP-A-0698012 revelan que derivados de N-alquilo de desoxigalactonojirimicina, por ejemplo, N-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ), se pueden usar también en el tratamiento de trastornos de almacenamiento de glucolípidos. EP-A-0698012 revela también que los derivados de N-butilo correspondientes de manosa (NB-DMJ), fucosa (NB-DFJ) y N-acetilglucosamina (NB-NAG) no actúan como inhibidores de biosíntesis de glucolípidos.

45 Se ha propuesto el uso de inhibidores de GCS en el tratamiento de malignidades humanas. Los tumores pueden sintetizar cantidades anormales de glucolípidos y/o glucolípidos no presentes en el tejido normal. Además, glucolípidos o gangliósidos en particular son desprendidos por células tumorales y liberados en el espacio extracelular y la corriente sanguínea. Tanto los gangliósidos de tumor desprendidos por tumores como gangliósidos de tumor unidos a la superficie celular pueden influir las interacciones entre el tumor y la célula huésped tal como contactos célula-célula o adhesión (Methods Enzymol., 2000, 312, 447-58), motilidad celular (Mol. Chem. Neuropathol., 1995, Feb-Apr, 24(2-3), 121-35), eventos de señalización del factor de crecimiento (J. Biol. Chem., 2000, Nov 3, 275(44), 34213-23), angiogénesis estimulada por tumores (Acta. Oncol., 1997, 36(4), 383-7) y respuestas inmunes específicas de tumores (J. Immunol., 1999, Oct 1, 163(7), 3718-26). Todos estos eventos pueden afectar el desarrollo y progresión de tumores. Se sabe que los glucolípidos, la glucosilceramida en particular, se acumulan en células tumorales resistentes a multifármacos (MDR) (Anticancer Res., enero-febrero de 1998, 18 (1B), 475-80) y el tratamiento *in vitro* de estas células con inhibidores de GCS puede revertir el fenotipo MDR (J. Biol. Chem., 17 de enero de 1997, 272(3), 1682-7; Br. J. Cancer, octubre de 1999, 81(3), 423-30).

60 Los glucolípidos en la superficie celular tienen también funciones en la enfermedad infecciosa, sirven como receptores para la unión de bacterias (APMIS, diciembre de 1990, 98(12) 1053-60, Revisión), hongos (Infect. Immunol., julio de 1990, 58(7), 2085-90) y virus patógenos (FEBS Lett., 7 de mayo de 1984, 170(1), 15-8). Además, los glucolípidos en la superficie de las células están unidos por toxinas bacterianas (Methods Enzymol., 2000, 312, 459-73) por ejemplo, la sub-unidad B de la toxina del cólera (gangliósido GM1) y verocitotoxina (globotriaosilceramida GB3) (J. Infect. Dis., 2001, supl. 70-73, 183).

65 El uso de inhibidores de GCS puede ser apropiado también en otras varias indicaciones clínicas que se encuentran asociadas con anomalías en la síntesis de glucolípidos. Las lesiones ateroscleróticas de aorta humana tienen un

contenido de gangliósidos más alto que las regiones no afectadas de la aorta y las concentraciones de gangliósidos en suero en pacientes ateroscleróticos son más altas que en individuos normales (Lipids, 1994, 29(1), 1-5). El tejido derivado de riñones de pacientes con enfermedad poliquística de los riñones contiene altos niveles tanto de glucosilceramida como de lactosilceramida (J. Lipid. Res., junio de 1996, 37(6), 1334-44). La hipertrofia renal en un modelo de animal de diabetes está asociada con incrementos en la síntesis de glucolípidos, (J. Clin. Invest., marzo de 1993, 91 (3), 797-803).

El metabolismo de glucolípidos juega también un papel crítico en otros trastornos neuronales, tales como enfermedad de Alzheimer y epilepsia. Por ejemplo, neuronas de pacientes con Niemann-Pick C (NPC) presentan marañas fibrilares que recuerdan la morfología vista en la enfermedad de Alzheimer.

De manera interesante, la unión del gangliósido GM1 mediante la beta-proteína amiloide induce cambios en la conformación que soportan su formación de polímeros fibrosos, y el depósito fibrilar de esta proteína es un evento temprano en la enfermedad de Alzheimer (Yanagisawa *et al.*, (1995), Nat. Med. 1, 1062-6; Choo-Smith *et al.*, (1997), Biol. Chem., 272, 22987-90). Por consiguiente, reducir la síntesis de GM1 con agentes tales como NB-DNJ podría inhibir la formación de las fibras vistas en la enfermedad de Alzheimer.

En contraste, pruebas clínicas preliminares han demostrado que los procesos neurodegenerativos vistos con la enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y daños en la médula espinal, parecen mejorar al tratar a los pacientes con gangliósido GM1 (Alter, (1998), Ann. NY Acad. Sci. 845, 391-401; Schneider, (1998), Ann. NY Acad. Sci., 845, 363-73; Geisler, (1998), Ann. NY Acad. Sci., 845, 374-81). Es posible que administrando de manera conjunta inhibidores de la síntesis de glucosilceramida proporcionaría al médico clínico un mayor control sobre su curso de tratamiento. Inhibidores como NB-DNJ limitarían las inconsistencias específicas de pacientes al bloquear su síntesis de glucolípidos neuronales. Además, inhibir la síntesis de glucosilceramida limitaría el metabolismo de glucolípidos administrados en otras formas, quizás, improductivas. Por lo tanto, la capacidad de modular la síntesis de glucosilceramida con inhibidores tales como NB-DNJ podría ser útil en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos neuronales.

Asimismo, se ha demostrado que los imino azúcares pueden inducir de manera reversible la esterilidad masculina y, por ende, se pueden usar como anticonceptivos masculinos.

El compuesto 3,4,5-piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) se describe en Anal. Biochem., 2000, 284(1), 136-142 como un comparador analítico, y no se describe o sugiere utilidad farmacéutica para este compuesto.

WO 01/10429 (publicado después de la fecha de prioridad de esta solicitud) revela el compuesto N-nonil-altrostatin (3,4,5-piperidinatriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S,3S,4R,5S)) y su uso en el tratamiento de infecciones virales.

Tet. Lett., 1990, 31(47) 6777-80 revela el compuesto 3,4,5-piperidinatriol, 1-fenilmetil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) como un sub-producto menor en la síntesis de 3,4,5-piperidinatriol, 1-fenilmetil-2-(hidroximetil)-, (2R,3R,4R,5S), no se describe o sugiere utilidad farmacéutica para este compuesto. Los compuestos piperidina, 1-fenilmetil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) y piperidina, 1-fenilmetil-3,4,5-tris(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) se revelan también como sub-productos obtenidos en la síntesis de los compuestos (2R,3R,4R,5S) correspondientes.

Tetrahedron, 1997, 53(9), 3407-16 revela el compuesto piperidina, 1-fenilmetil-3,4,5-di(acetiloxi)-5-(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3S,4R,5S) como un sub-producto obtenido en la síntesis del compuesto (2R,3S,4R,5S) correspondiente.

Bioorganic and Medicinal Chemistry, 1996, 4(11), 1857-65 revela el compuesto piperidina, 1-fenilmetil-3,4-di(fenilmetoxi)-5-(benzoioloxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) como un intermediario en la síntesis de 3,4,5-piperidinatriol, 2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S).

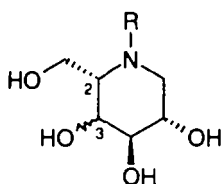
J. Org. Chem., 1994, 59, 3175-85 revela los compuestos 3,4,5-piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S), 3,4,5-piperidinatriol, 1-dodecil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) y 3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S).

WO 98/02161 revela que los derivados de deoxinojirimicina tienen una actividad inhibitoria en la glucosilceramidasa. Estos compuestos difieren del invento actual debido a la estereoquímica en la posición 2 del anillo de piperidina.

Dada la importancia de GCS en un amplio espectro de intereses de la ciencia básica y aplicada, resulta esencial que se desarrollen nuevas herramientas que proporcionen un medio para modular la función de esta enzima. Con esto en vista, hemos sintetizado un número de compuestos novedosos que son útiles para inhibir la actividad catalítica de GCS.

ES 2 304 439 T3

De acuerdo con la invención se provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo:



(I)

en donde

R es alquilo de cadena recta o ramificada de C₁₋₁₆, opcionalmente sustituido por cicloalquilo de C₃₋₇ y opcionalmente interrumpido por -O- el oxígeno siendo separado del nitrógeno de anillo por al menos dos átomos de carbono, o alquilarilo de C₁₋₁₀ donde arilo es fenilo, piridilo, tienilo o furilo, en donde fenilo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR¹, y alquilo de cadena recta o ramificada de C₁₋₆; y

R¹ es hidrógeno, o alquilo de cadena recta o ramificada de C₁₋₆;

siempre que el compuesto no sea:

- a) 3,4,5-piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);
- b) 3,4,5-piperidinatriol, 1-fenilmetil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);
- c) 3,4,5-piperidinatriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S,3S,4R,5S);
- d) 3,4,5-piperidinatriol, 1-dodecil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S); o
- e) 3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S).

El grupo hidroxilo en la posición 3 se puede fijar ya sea en la configuración R o en la configuración S. El grupo hidroxilo en la posición 3 está de preferencia en la configuración R, es decir, el compuesto de la fórmula (I) tiene la estereoquímica (2S,3R,4R,5S).

R es de preferencia alquilo de cadena recta o ramificada de C₁₋₁₆ o alquilfenilo de C₁₋₁₀ en donde fenilo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR¹, y alquilo de cadena recta o ramificada de C₁₋₆. R es con mayor preferencia alquilo de cadena recta o ramificada de C₁₋₁₆. Aún con mayor preferencia, R es alquilo de cadena recta de C₃₋₁₀, en especial alquilo de cadena recta de C₄₋₇.

Los compuestos para usar en los métodos de la invención de preferencia tienen un peso molecular de menos de 800, con mayor preferencia menos de 600.

Compuestos específicos de la invención que se pueden mencionar incluyen los siguientes:

3,4,5-piperidinatriol, 1-propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

3,4,5-piperidinatriol, 1-pentil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

3,4,5-piperidinatriol, 1-heptil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

3,4,5-piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3S,4R,5S);

3,4,5-piperidinatriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-etil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

3,4,5-piperidinatriol, 1-(3-metil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

ES 2 304 439 T3

3,4,5-piperidinatriol, 1-(3-fenil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-etil)hexil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

5 3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-etil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

3,4,5-piperidinatriol, 1-[(2R)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

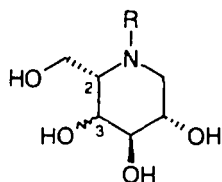
10 3,4,5-piperidinatriol, 1-[(2S)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Un compuesto particularmente preferido es 3,4,5-piperidinatriol, 1-pentil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R, 5S) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un grupo específico de compuestos de acuerdo con la invención que se pueden mencionar son aquellos de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

20



25

(Ia)

30 en donde

R es alquilo de cadena recta o ramificada de C₁₋₁₆, o alquilarilo de C₁₋₁₀ donde arilo es fenilo, piridilo, tienilo o furilo, en donde fenilo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR¹, alquilo de cadena recta o ramificada de C₁₋₆; y

35

R¹ es hidrógeno, o alquilo de cadena recta o ramificada de C₁₋₆;

siempre que el compuesto no sea:

40

a) 3,4,5-piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

b) 3,4,5-piperidinatriol, 1-fenilmetil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);

45

c) 3,4,5-piperidinatriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S,3S,4R,5S);

d) 3,4,5-piperidinatriol, 1-dodecil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S); o

e) 3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S).

50

Como se describe en la presente, los compuestos de la presente invención se pueden usar para la inhibición de GCS. Por lo tanto, en un segundo aspecto, la presente invención provee el uso de los compuestos de fórmula (I), pero sin las salvedades a), b), d) y e), en medicina. Compuestos específicos para usar en este aspecto de la invención incluyen, además de aquellos mencionados anteriormente, el compuesto 3,4,5-piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S).

55

Salas farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen, mas no se limitan a, sales con ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, fosfato, difosfato, bromhidrato, y nitrato, o sales con un ácido orgánico tal como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metansulfonato, p-toluensulfonato, palmitato, salicilato y estearato.

60

Profármacos adecuados de los compuestos de fórmula (I) incluyen, mas no se limitan a, ésteres farmacéuticamente aceptables tales como ésteres alquílicos de C₁₋₆.

65

Algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recrystalizar a partir de solventes tales como solventes acuosos y orgánicos. En tales casos se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos entre los que se incluyen hidratos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procedimientos tales como liofilización.

ES 2 304 439 T3

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros ópticos, por ejemplo, diastereoisómeros y mezclas de isómeros en todas las relaciones, por ejemplo, mezclas racémicas. La invención incluye todas esas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las formas isoméricas diferentes se pueden separar o resolver una de la otra por medio de métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

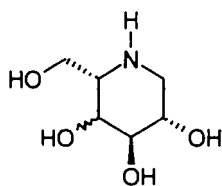
Debido a que los compuestos de la fórmula (I) están diseñados para usar en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se provee de preferencia en forma sustancialmente pura, por ejemplo, por lo menos 60% pura, en forma más adecuada por lo menos 75% pura y de preferencia por lo menos 85%, en especial por lo menos 98% pura (% son sobre una base de igualdad de pesos). Preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener por lo menos 1%, de manera más adecuada por lo menos 5% y de preferencia de 10 a 59% de un compuesto de la fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "alquilo" como se usa en la presente ya sea por sí solo o como parte de un grupo más grande, por ejemplo, "alquilarilo", incluye radicales de cadena tanto recta como ramificada. El término alquilo incluye también aquellos radicales en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por flúor.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por medio de procedimientos reconocidos en la técnica a partir de materiales de partida conocidos o disponibles comercialmente. Si los materiales de partida no están disponibles de una fuente comercial, su síntesis se describe en la presente, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Específicamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos que comprenden:

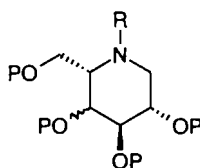
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

con NaBH_3CN y un aldehído de fórmula R^2CHO en ácido acético-metanol, o con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y un aldehído de fórmula R^2CHO en un solvente tal como diclorometano; en donde R^2 es alquilo de cadena recta o ramificada de C_{1-15} , opcionalmente sustituido por cicloalquilo de C_{3-7} , y opcionalmente interrumpido por -O- siendo el oxígeno separado de la porción CHO por al menos un átomo de carbono, o alquilarilo de C_{0-9} donde arilo es como se define en la fórmula (I); o

(b) desprotección de un compuesto de fórmula (III):



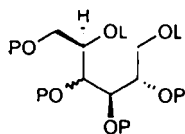
(III)

en donde R es como se define en la fórmula (I) y P, que puede ser igual o diferente, son grupos protectores de hidroxilo, por ejemplo, bencilo (Bn). Cuando P es CH_2Fenil , la desprotección se lleva a cabo en presencia de hidrógeno gaseoso y un catalizador tal como PdCl_2 o paladio sobre carbono en un solvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, etanol. Se entenderá que cuando P es CH_2Fenil y R es CH_2Fenil , el grupo R se puede retirar también bajo estas condiciones para dar compuestos de fórmula (II), por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) donde R es CH_2Fenil se producen de preferencia mediante uso del procedimiento a) anterior.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos, ver, por ejemplo, Carbohydr. Res., 1993, 246, 377-81 (2S3R4R5S) y Tet. Lett., 1997, 38(45), 8009-12 (2S3S4R5S).

ES 2 304 439 T3

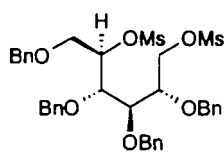
Compuestos de fórmula (III) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

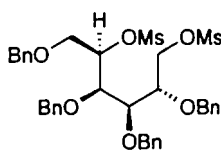
en donde L, que puede ser igual o diferente, son grupos salientes, tales como mesilo, y P es como se define para la fórmula (III), con una amina de fórmula RNH_2 , en donde R es como se define en la fórmula (I), ya sea puro o en un solvente tal como tetrahidrofurano.

El compuesto (IVa), en donde L es mesilo y P es bencilo, es un compuesto conocido: V.S. Rao *et al.*, Can. J. Chem., (1981), 59(2), 333-8; P.A. Fowler *et al.*, Carbohydr. Res., (1993), 246, 377-81.



(IVa)

El compuesto (IVb), en donde L es mesilo y P es bencilo, se puede preparar al hacer reaccionar 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactitol con cloruro de mesilo en presencia de una base tal como piridina.



(IVb)

Durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I), se pueden proteger grupos funcionales lábiles en los compuestos intermedios, por ejemplo, grupos hidroxilo, carboxi y amino. Una exposición completa de las formas en las cuales diversos grupos funcionales lábiles se pueden proteger y métodos para dividir los derivados protegidos resultantes, se da en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, (Wiley-Interscience, New York, segunda edición, 1991).

Más detalles para la preparación de compuestos de fórmula (I) se encuentran en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de manera individual o como conjuntos de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo, 5 a 500 compuestos, y con mayor preferencia 10 a 100 compuestos de fórmula (I). Conjuntos de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante un enfoque de combinación de "dividir y mezclar" o mediante síntesis paralelas múltiples con el uso ya sea de la química de fase en solución o química de fase sólida, por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Un conjunto de compuestos comprende por lo menos 2 compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos farmacéuticamente efectivos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas al combinar un compuesto de fórmula (I) ("ingrediente activo") con vehículos o diluyentes farmacéuticos estándar de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes como sea apropiado para la preparación deseada.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención provee formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I), pero sin las salvedades a), b), d) y e), junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

ES 2 304 439 T3

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para administración mediante cualquier vía, e incluyen aquellas en forma adaptada para administración oral, tópica o parenteral a mamíferos entre los que se incluyen humanos.

5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo mediante la vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, al poner en asociación el ingrediente activo con el (los) vehículo(s) o excipiente(s).

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos diseñados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del sujeto que lo recibe durante un periodo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar desde el parche mediante iontoforesis como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318, (1986).

20 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, apósitos impregnados, atomizadores, aerosoles o aceites y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservadores, solventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas.

25 Para aplicaciones al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican de preferencia como ungüento o crema tópicos. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear ya sea con una base de ungüento parafínica o con una base de ungüento miscible en agua. De manera alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica al ojo incluyen gotas para ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen trociscos, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios o enemas.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en donde el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20 a 500 micras, que se administra en la manera en la que se toma un rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal de un contenedor del polvo sostenido cerca de la nariz. Formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para administración como un atomizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o de aceite del ingrediente activo.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación incluyen polvos de partículas finas o rocíos que se puede generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medidas.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en atomizador.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostatos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del sujeto que la recibe; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollitas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

60 Se debe entender que además de los ingredientes particularmente mencionados con anterioridad, las formulaciones pueden incluir también otros agentes convencionales en la técnica teniendo en consideración el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

65 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se adaptan de preferencia para administración oral.

ES 2 304 439 T3

Las formulaciones pueden contener también vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol olefílico para lociones. Tales vehículos pueden estar presentes de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98% de la formulación. Generalmente formarán hasta aproximadamente 80% de la formulación.

5

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para tableteo, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Las tabletas se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elíxires acuosos o aceitosos, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservadores, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

10
15
20

Los supositorios contendrán bases de supositorio convencionales, por ejemplo, manteca de cacao u otro glicérido.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas usando el compuesto y un vehículo estéril, preferiblemente el agua. El compuesto, según el vehículo y concentración usados, puede ser ya sea suspendido o disuelto en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y esterilizar mediante filtración antes de llenar un vial o ampolla adecuada y sellar.

25

De manera favorable, agentes tales como un anestésico local, conservador y agentes reguladores de pH se pueden disolver en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenar el vial y el agua se puede retirar bajo vacío. El polvo liofilizado seco es después sellado en el vial y se puede suministrar un vial acompañante de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de usar. Las suspensiones parenterales se preparan prácticamente de la misma manera, excepto que el compuesto es suspendido en el vehículo en lugar de ser disuelto y la esterilización no se puede llevar a cabo mediante filtración. El compuesto se puede esterilizar por medio de exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. De manera favorable, se incluye un agente tensioactivo o agente humectante en la composición a fin de facilitar la distribución uniforme del compuesto.

30
35

Las composiciones pueden contener 0,1% en peso, de preferencia de 10-60% en peso, del material activo, según el método de administración.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis. Tal unidad puede contener, por ejemplo, hasta 1 g, de manera adecuada 10 mg a 600 mg, de preferencia 50 mg a 300 mg, y con mayor preferencia 50 mg a 150 mg, dependiendo de la condición que se trata, la vía de administración y la edad, peso y condición del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se menciona con anterioridad en la presente, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

40
45

El experto en la técnica reconocerá que la cantidad y separación óptimas de dosificaciones individuales de un compuesto de fórmula (I) serán determinadas por la naturaleza y grado de la condición que se trata, la forma, vía y lugar de administración, y el mamífero particular que se trata, y que lo óptimo puede ser determinado mediante técnicas convencionales. El experto en la técnica entenderá también que el curso de tratamiento óptimo, es decir, el número de dosis de compuesto de fórmula (I) dadas por día por un número definido de días, puede ser establecido por los expertos en la técnica con el uso de pruebas convencionales para la determinación del curso de tratamiento.

50

No se indican efectos toxicológicos cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en el rango de dosificación antes mencionado.

55

Los compuestos de la presente invención son útiles puesto que son capaces de inhibir la glucosilceramida sintasa. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de diversas enfermedades de almacenamiento de glucolípidos, tales como enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Fabry, gangliosidosis GM1, etc. Además, compuestos tales como éste pueden encontrar también uso en el tratamiento de condiciones en las cuales ocurre acumulación de glucolípidos, tales como enfermedad de Niemann-Pick, mucopolisacaridosis (MPS I, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS VI y MPS VII), mucopolisidosis tipo IV y α -manosidosis.

60

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en el tratamiento de cánceres en los cuales la síntesis de glucolípidos es anormal, tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, melanoma maligno, adenocarcinoma renal y cánceres resistentes a multifármacos en general.

65

ES 2 304 439 T3

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en el tratamiento de enfermedades causadas por organismos infecciosos que usan los glucolípidos en la superficie de las células como receptores para el organismo infeccioso o toxina producida por el organismo infeccioso.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en el tratamiento de enfermedades causadas por organismos infecciosos para los cuales la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante tal como el hongo patógeno *cryptococcus neoformans*.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en el tratamiento de enfermedades en las cuales ocurre síntesis de glucolípidos excesiva tal como, mas no limitada a, aterosclerosis, enfermedad poliquística de los riñones e hipertrofia renal diabética.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en el tratamiento de trastornos neuronales, tales como enfermedad de Alzheimer y epilepsia; y enfermedades degenerativas neuronales tales como enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en el tratamiento de daño neuronal tal como daños a la médula espinal o accidente cerebrovascular.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en el tratamiento de la obesidad.

Por lo tanto, en aspectos adicionales, la presente invención concierne:

25 (i) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), como un inhibidor de glucosilceramida sintasa.

30 (ii) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de glucolípidos. Ejemplos de enfermedad de almacenamiento de glucolípidos que se puede tratar incluyen, mas no se limitan a: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Fabry o gangliosidosis GM1.

35 (iii) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de Niemann-Pick tipos A y C.

(iv) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I, mucopolisacaridosis tipo IIID, mucopolisacaridosis tipo IIIA, mucopolisacaridosis tipo VI o mucopolisacaridosis tipo VII.

40 (v) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de α -manosidosis o mucopolisacaridosis tipo IV.

45 (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres en los cuales la síntesis de glucolípidos es anormal, entre los que se incluyen, mas no se limita al cáncer neuronal que incluye neuroblastoma, cáncer cerebral, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple y cánceres resistentes a multifármacos.

50 (vii) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, epilepsia o accidente cerebrovascular.

(viii) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

55 (ix) el uso del compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento en el tratamiento de daño espinal.

(x) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedad causada por microorganismos infecciosos que utilizan los glucolípidos en la superficie de las células como receptores para el organismo en sí o toxinas producidas por el organismo.

60 (xi) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades causadas por organismos infecciosos para los cuales la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante, tal como, mas no limitada a patologías asociadas con infecciones del hongo patógeno *cryptococcus neoformans*.

65 (xii) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades asociadas con síntesis de glucolípidos anormal entre las que se incluyen, mas no se limita a, enfermedad poliquística de los riñones, hipertrofia renal diabética y aterosclerosis.

ES 2 304 439 T3

(xiii) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición que se puede tratar mediante la administración de un gangliósido tal como el gangliósido GM1. Ejemplos de tales condiciones son enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y daños a la médula espinal.

5

(xiv) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para hacer, de manera reversible, infértil a un mamífero macho.

(xv) el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, como un supresor del apetito.

10

(xvi) un método para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de glucolípidos, por ejemplo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs o gangliosidosis GM1, que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

15

(xvii) un método para el tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick tipos A y C, que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

(xviii) un método para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I, mucopolisacaridosis tipo IIID, mucopolisacaridosis tipo IIIA, mucopolisacaridosis tipo VI o mucopolisacaridosis tipo VII que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

20

(xix) un método para el tratamiento de α -manosidosis o mucopolisacaridosis tipo IV que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

25

(xx) un método para el tratamiento de cánceres en los cuales la síntesis de glucolípidos es anormal, entre los que se incluyen, mas no se limita a cáncer neuronal que incluye neuroblastoma, cáncer cerebral, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple y cánceres resistentes a multifármacos que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

30

(xxi) un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, epilepsia o accidente cerebrovascular que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

(xxii) un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

35

(xxiii) un método para el tratamiento de daño espinal que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

40

(xxiv) un método para el tratamiento de enfermedades causadas por microorganismos infecciosos que utilizan los glucolípidos en la superficie de las células como receptores para el organismo en sí o toxinas producidas por el organismo, que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

45

(xxv) un método para el tratamiento de enfermedades causadas por organismos infecciosos para los cuales la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante, tal como, mas no limitada a patologías asociadas con infecciones del hongo patógeno *cryptococcus neoformans*, que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

50

(xxvi) un método para el tratamiento de enfermedades asociadas con síntesis de glucolípidos anormal entre las que se incluyen, mas no se limitan a, enfermedad poliquística de los riñones, hipertrofia renal diabética y aterosclerosis, que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

55

(xxvii) un método para el tratamiento de una condición que se puede tratar mediante la administración de un gangliósido tal como el gangliósido GM1, que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e). Ejemplos de tales condiciones son enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y daños a la médula espinal.

60

(xxviii) un método para hacer, de manera reversible, infértil a un mamífero macho, que comprende el paso de administrar a dicho mamífero macho una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

(xxix) un método para el tratamiento de la obesidad, que comprende el paso de administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e).

65

ES 2 304 439 T3

Asimismo, la invención concierne el uso de un compuesto de fórmula (I) pero sin las salvedades a) a e) para el tratamiento de las enfermedades y condiciones antes mencionadas.

La figura 1 muestra vías representativas para el metabolismo de glucolípidos en células de mamíferos. Se muestra la reacción catalizada por glucosilceramida sintasa, que combina el difosfato de uridina-glucosa y ceramida en glucosilceramida. Se representan también vías de enzima que dan por resultado enfermedades de almacenamiento de glucolípidos en humanos, así como la reacción de glucosilceramida sintasa inhibida por N-butildesoxinojirimicina (NB-DNJ). Abreviaciones: UDP-Glc, uridina difosfoglucosa; Cer, ceramida; Sial, ácido siálico; Gal, galactosa; GalNAc, N-acetilgalactosamina; Glc, glucosa; y

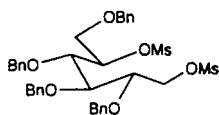
La figura 2 muestra (a) un cromatograma de cromatografía de capa delgada (TLC) de la fracción lipídica no polar extraída de células de carcinoma de mama MCF-7 tratadas durante 7 días con 50 μ M del compuesto del ejemplo 2 (1), células de carcinoma de mama MCF-7 (2) y (3) representan una glucosilceramida estándar; y (b) representa una medida de la intensidad de banda de glucosilceramida del cromatograma de TLC con relación al fondo donde (1) representa la muestra tratada con el compuesto del ejemplo 2 y (2) el control sin tratar.

Ahora, la invención se describirá mediante referencia a los siguientes ejemplos, los cuales son solamente ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

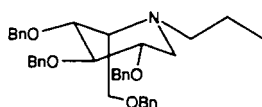
3,4,5-Piperidinatriol, 1-propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

a) 2,3,4,6-Tetra-O-bencil-1,5-di-O-mesil-D-glucitol



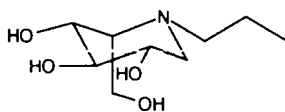
2,3,4,6-Tetra-O-bencil-D-glucitol (45 g) se disolvió en piridina (200 ml) y se agregó durante 30 minutos a una solución de cloruro de mesilo (15 ml) en piridina (100 ml) a 0°C. La solución transparente se almacenó a 4°C durante toda la noche, después de este tiempo el análisis de TLC (cromatografía de capa fina) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y agua/hielo. Las fracciones orgánicas se lavaron con ácido clorhídrico al 5%, después con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4) y concentró a un aceite amarillo/anaranjado. El aceite se destiló azeotrópicamente con tolueno y se usó directamente en la siguiente etapa.

b) Piperidina, 1-propil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)



2,3,4,6-tetra-O-bencil-1,5-di-O-mesil-D-glucitol crudo (988 mg) se disolvió en n-propilamina (10 ml) y se agitó a 55°C durante 4 días. El análisis de TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el aceite crudo resultante se purificó por medio de cromatografía de columna rápida (elución por gradientes de 0 \rightarrow 16% acetato de etilo/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-propil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) (610 mg, 73%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,9(3H, t), 1,4 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,6 (1H, m), 2,8 (1H, dd, J = 5, 11 Hz), 3,3 (1H, m), 3,5 (2H, m), 3,6 (2H, m), 3,7 (1H, dd), 4,4-4,8 (8H, m, OCH_2Fenil), 7,2-7,4 (20H, m, ArH).

c) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)



Piperidina, 1-propil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) (610 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de PdCl_2 (300 mg). TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite (seguido de un lavado con metanol/agua) y el producto filtrado se concentró. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se cargó lentamente en 5 g de resina

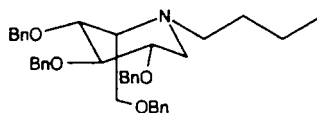
ES 2 304 439 T3

Dowex 50X4-200 que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico. La resina se lavó con agua y después se eluyó con una mezcla de 1:7 amoníaco acuoso concentrado: agua. Las fracciones del producto se concentraron para dar 3,4,5-piperidinatriol, 1-propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (200 mg, 90%) como un sólido gomoso. RMN ¹H (D₂O): δ 0,75 (3H, t), 1,35 (2H, m), 2,45 (3H, m), 2,75 (1H, dd, J = 5, 12,5 Hz), 3,0 (1H, dd, J = 4, 9 Hz), 3,3 (1H, t), 3,45 (1H, m), 3,6 (1H, dd, J = 5, 10 Hz), 3,7 (2H, m).

Ejemplo 2

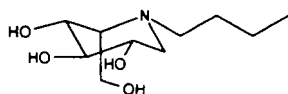
3,4,5-Piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

a) Piperidina, 1-butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S)



2,3,4,6-tetra-O-bencil-1,5-di-O-mesil-D-glucitol crudo (Ejemplo 1a), (30 g) se disolvió en n-butilamina (200 ml) y se agitó a 50°C durante 4 días. El análisis de TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna rápida (elución por gradientes de 0 → 16% acetato de etilo/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-butil-3,4,5-tris (fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) (23 g, 90%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,9 (3H, t), 1,2 (2H, m), 1,4 (2H, m), 2,5 (2H, m), 2,7 (1H, m), 2,9 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 3,4 (1H, m), 3,5 (1H, AB cuartete J=10 Hz), 3,55 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,7 (1H, dd, J = 2, 13 Hz), 3,8 (1H, dd, J = 6, 10 Hz), 4,4-4,9 (8H, m, OCH₂Fenil), 7,2-7,4 (20H, m, ArH).

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

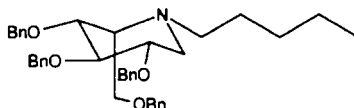


Piperidina, 1-butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) (15 g) se disolvió en MeOH (300 ml) y se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de PdCl₂ (5 g). TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite (seguido de un lavado con metanol/agua) y el producto filtrado se concentró a aproximadamente 50 ml. La solución se cargó lentamente en 70 g de resina Dowex 50X12-200 que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico. La resina se lavó con agua y después se eluyó con una mezcla de 1:7 amoníaco acuoso concentrado: agua. Las fracciones del producto se concentraron para dar 3,4,5-piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (4,8 g, 85%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (D₂O): δ 0,90 (3H, t), 1,31 (2H, m), 1,49 (2H, m), 2,53 (1H, dd), 2,63 (1H, ddd), 2,72 (1H, ddd), 2,87 (1H, dd), 3,14 (1H, q), 3,44 (1H, t), 3,61 (1H, ddd), 3,75 (1H, dd), 3,85 (1H, dd), 3,89 (1H, dd).

Ejemplo 3

3,4,5-Piperidinatriol, 1-pentil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

a) Piperidina, 1-pentil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)

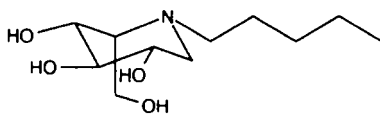


2,3,4,6-tetra-O-bencil-1,5-di-O-mesil-D-glucitol crudo (Ejemplo 1a), (1 g) se disolvió en n-pentilamina (10 ml) y se agitó a 55°C durante 4 días. El análisis de TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna rápida (elución por gradientes de 0→12% acetato de etilo/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-pentil-3,4,5-tris (fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) (680 mg, 76%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,0 (3H, t), 1,2 (2H, m), 1,4 (4H, m), 1,6 (2H, m), 2,7 (2H, m), 2,85 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J = 5, 10,5 Hz), 3,55 (1H, m), 3,7 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,95 (1H, dd, J = 5, 9 Hz), 4,6-5,05 (8H, m, OCH₂Fenil), 7,4- 7,5 (20H, m, ArH).

ES 2 304 439 T3

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-pentil-2-(hidroxi-metil)-, (2S,3R,4R,5S)

5



10

15

20

Piperidina, 1-pentil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) (680 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de PdCl₂ (300 mg). TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite (seguido de un lavado con metanol/agua) y el producto filtrado se concentró. El producto concentrado se diluyó con agua y se cargó lentamente en 5 g de resina Dowex 50X4-200 que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico. La resina se lavó con agua y después se eluyó con una mezcla de 1:7 amoníaco acuoso concentrado: agua. Las fracciones del producto se concentraron para dar 3,4,5-piperidinatriol, 1-pentil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (240 mg, 90%) como un sólido gomoso. RMN ¹H (D₂O): δ 0,75 (3H, t), 1,15 (4H, m), 1,35 (2H, m), 2,35 (1H, dd, J = 10, 12,5 Hz), 2,5 (2H, m), 2,7 (1H, dd, J = 5, 12 Hz), 3,0 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 3,25 (1H, t), 3,45 (1H, m), 3,6 (1H, dd, J = 5, 10 Hz), 3,75 (2H, m).

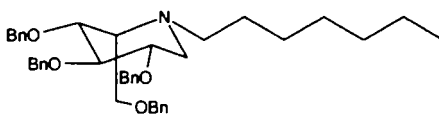
Ejemplo 4

25

3,4,5-Piperidinatriol, 1-heptil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

a) Piperidina, 1-heptil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)

30



35

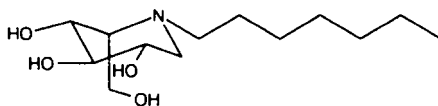
40

2,3,4,6-tetra-O-bencil-1,5-di-O-mesil-D-glucitol crudo (Ejemplo 1a), (1 g) se disolvió en n-heptilamina (10 ml) y se agitó a 55°C durante 4 días. El análisis de TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna rápida (elución por gradientes de 0→25% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-heptil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) (690 mg, 76%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,9 (3H, t), 1,3 (8H, m), 1,4 (2H, m), 2,5 (2H, m), 2,7 (1H, m), 2,9 (1H, dd, J = 5, 11 Hz), 3,4 (1H, m), 3,55 (2H, m), 3,7 (2H, m), 3,8 (1H, dd, J = 6,13 Hz), 4,4-4,9 (8H, m, OCH₂Fenil), 7,2-7,4 (20H, m, ArH).

45

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-heptil-2-(hidroxi-metil)-, (2S,3R,4R,5S)

50



55

60

65

Piperidina, 1-heptil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) (690 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de PdCl₂ (350 mg). TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite (seguido de un lavado con metanol/agua) y el producto filtrado se concentró. El producto concentrado se diluyó con agua (5 ml) y se cargó lentamente en 5 g de resina Dowex 50X4-200 que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico. La resina se lavó con agua y después se eluyó con una mezcla de 1:7 amoníaco acuoso concentrado: agua. Las fracciones del producto se concentraron para dar 3,4,5-piperidinatriol, 1-heptil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (260 mg, 90%) como un sólido gomoso. RMN ¹H (D₂O): δ 0,7 (3H, t), 1,1 (8H, m), 1,3 (2H, m), 2,45 (3H, m), 2,7 (1H, dd, J = 5, 10 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 4, 9 Hz), 3,25 (1H, t), 3,4 (1H, m), 3,55 (1H, dd, J = 5,5, 9,5 Hz), 3,65 (2H, m).

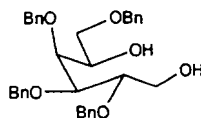
ES 2 304 439 T3

Ejemplo 5

3,4,5-Piperidinatriol,1-butil-2-hidroximetil-, (2S,3S,4R,5S)

5 a) 2,3,4,6-Tetra-O-bencil-D-galactitol

10



15

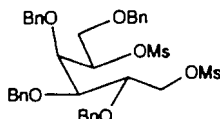
20

2,3,4,6-Tetra-O-bencil-D-galactopiranosol (107 g) se disolvió en etanol (0,6 L) y, mientras se agitaba a 0°C, se agregó borhidruro de sodio (31 g). Después de agitar durante toda la noche, el análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa. La solución de etanol se dividió en agua (3 L) y éter (1,5 L). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de columna rápida (elución por gradientes con el uso de 20 → 50% acetato de etilo/éter de petróleo) y después se cristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo para dar 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactitol (97 g, 91%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,4 (1H, bs), 3,35 (1H, bs), 3,55 (2H, m), 3,8 (3H, m), 3,9 (2H, m), 4,1 (1H, m), 4,4-4,8 (8H, m, OCH₂Fenil), 7,2-7,4 (20H, m, ArH). Espectro de masa: m/z 543 (M+H)⁺ 565 (M+Na)⁺.

25

b) 2,3,4,6-Tetra-O-bencil-1,5-di-O-mesil-D-galactitol

30



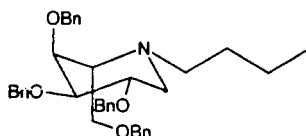
35

2,3,4,6-Tetra-O-bencil-D-galactitol (7,6 g) se agitó a 0°C en piridina (20 ml) y se agregó una solución de cloruro de mesilo (2,5 ml) en piridina. (20 ml). La solución se almacenó a 4°C durante toda la noche. TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y agua/hielo. Las fracciones orgánicas se lavaron con ácido clorhídrico al 5%, después solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa.

40

c) Piperidina,1-butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil],(2S,3S,4R,5S)

45



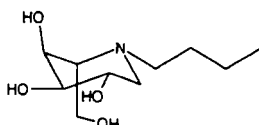
50

El 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1,5-di-O-mesil-D-galactitol crudo se disolvió en n-butilamina (50 ml) y se agitó a 55°C durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida (elución por gradientes de 5 → 16% acetato de etilo/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3S,4R,5S) (4,8 g, 59% de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1,5-di-O-mesil-D-galactitol) como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H, J = 6 Hz), 1,25 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 2,6 (m, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,55 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,8 (1H, m), 4,3-4,6 (8H, m, OCH₂Fenil), 7,15-7,3 (20H, m, ArH).

55

d) 3,4,5-Piperidinatriol,1-butil-2-hidroximetil-, (2S,3S,4R,5S)

60



65

Piperidina, 1-butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3S,4R,5S) (4,8 g) se disolvió en metanol (100 ml) y se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de PdCl₂ (2,5 g). TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de celite (seguido de un lavado

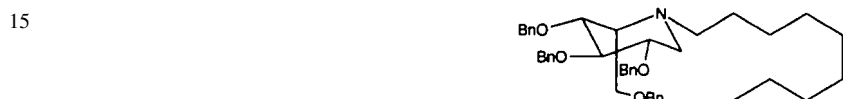
ES 2 304 439 T3

con metanol/agua) y se concentró a una solución acuosa de 25 ml. Esta solución se cargó lentamente en 40 ml de resina Amberlite IR-120 (plus) que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico. La resina se lavó con agua, después se eluyó con una mezcla de 1:7 amoniaco acuoso concentrado: agua (500 ml). Las fracciones del producto se concentraron para dar 3,4,5 piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3S,4R,5S) (1,27 g, 70%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (D₂O): δ 0,95 (3H, t), 1,35 (m, 2H), 2,61 (1H, dd), 2,70 (1H, m), 2,87 (1H, dd), 2,95 (1H, ddd), 3,76 (1H, ddd), 3,78 (1H, dd), 3,90 (1H, dd), 3,94 (1H, ddd), 4,06 (1H, dd).

Ejemplo 6

10 3,4,5-Piperidinatriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

a) Piperidina, 1-nonil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)



20 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1,5-di-O-mesil-D-glucitol crudo (Ejemplo 1a), (1,0 g) se disolvió en nonilamina (1,2 ml) y se agitó a 55°C durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (elución por gradientes 0 → 12% éter etílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-nonil-3,4,5-tris (fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S, 3R,4R,5S) (660 mg, 71%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (3H, t, J 7 Hz); 1,14-1,40 (12H, m); 1,40-1,55 (2H, m); 2,43-2,54 (2H, m); 2,60-2,71 (1H, m); 2,84 (1H, dd, J = 12, 5 Hz); 3,30-3,36 (1H, m); 3,42-3,57 (2H, m); 3,64 (1H, dd, 9, 5 Hz); 3,67 (1H, dd, J = 11, 3 Hz); 3,78 (1H, dd, J = 9, 6 Hz); 4,47 (2H, ABq); 4,56-4,72 (4H, m); 4,78 (2H, ABq); 7,18-7,42 (20H, m).

25 b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)



35 Piperidina, 1-nonil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)-metil], (2S,3R,4R,5S) (660 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de PdCl₂ (300 mg). La mezcla de reacción se filtró a través de celite (seguido de un lavado con metanol/agua) y el producto filtrado se concentró. El producto concentrado se purificó mediante absorción en resina Dowex 50X4-200 (8 g) y elución con una mezcla de 1:7 amoniaco acuoso: agua para dar 3,4,5-piperidinatriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (160 mg, 61%) como un sólido gomoso. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,91 (3H, m); 1,3 (12H, bs); 1,45-1,58 (2H, m); 2,53-2,69 (2H, m); 2,70-2,84 (2H, m); 3,00-3,07 (1H, m); 3,35-3,42 (1H, m); 3,49-3,58 (1H, m); 3,70 (1H, dd, J = 9, 5 Hz); 3,78-3,89 (2H, m). MS m/z 290,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

3,4,5-Piperidinatriol, 1-(1-etil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

50 a) Piperidina, 1-(1-etil)propil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)

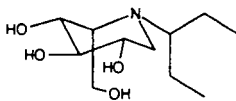


60 1,5-Di-O-metansulfonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (4,0 g) se disolvió en 1-etil-propilamina (6 ml) y se agitó a 55°C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 15% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-(1-etil)propil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (1,46 g, 33%) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,79-0,86 (6H, m), 1,17-1,30 (4H, m), 2,30-2,41 (1H, m), 2,83 (1H, dd, J = 12, 5 Hz), 3,30-3,34 (1H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 3,66-3,73 (2H, m), 3,83 (1H, dd, J = 9, 6 Hz), 4,50 (2H, s), 4,63-4,79 (4H, m), 4,83 (2H, ABq), 7,23-7,42 (20H, m).

65

ES 2 304 439 T3

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-(1-etil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)



5

A una solución de piperidina, 1-(1-etil)propil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenil-metoxi) metil], (2S,3R,4R,5S) (1,46 g) en metanol (15 ml) se agregó PdCl₂ (750 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa y se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El material crudo se purificó mediante absorción en 8,5 g de resina Dowex 50X4-200 y elución con una mezcla de 1:7 28% amoniaco acuoso: agua produjo, después de liofilización, 3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-etil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (530 mg, 92%) como un sólido blanco. RMN ¹H (D₂O): δ 0,82 (6H, t, J = 7 Hz), 1,29-1,58 (4H, m), 2,41-2,52 (2H, m), 2,87 (1H, dd, J = 13, 5 Hz), 3,16 (1H, dd, J 10, 4 Hz), 3,36-3,44 (1H, m), 3,47-3,56 (1H, m), 3,69-3,77 (3H, m). MS m/z 234 (M+H)⁺.

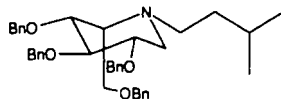
15

Ejemplo 8

20 3,4,5-Piperidinatriol, 1-(3-metil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

a) Piperidina, 1-(3-metil)butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil]-, (2S,3R,4R,5S)

25

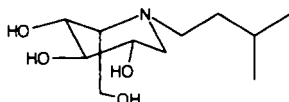


30 1,5-Di-O-metansulfonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (4,0 g) se disolvió en isoamilamina (4 ml) y se agitó a 55°C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 20% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-(3-metil)butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (2,53 g, 67%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,80 (6H, d, J = 6 Hz), 1,12-1,33 (3H, m), 2,39-2,50 (2H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3,26-3,32 (1H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 3,56-3,67 (2H, m), 3,74 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 4,43 (2H, ABq), 4,52-4,67 (4H, m), 4,75 (2H, ABq), 7,18-7,30 (20H, m).

35

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-(3-metil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

40



45

A una solución de piperidina, 1-(3-metil)butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi) metil], (2S,3R,4R,5S) (2,53 g) en metanol (30 ml) se agregó PdCl₂ (1,2 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa y se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El material crudo se purificó mediante absorción en 12 g de resina Dowex 50X4-200 y elución con una mezcla de 1:7 28% amoniaco acuoso: agua, dió 3,4,5-piperidinatriol, 1-(3-metil)butil-2-(hidroximetil)- (2S,3R,4R,5S) (960 mg, 97%) como un sólido gomoso. RMN ¹H (D₂O): δ 0,83 (6H, dd, J = 7, 1 Hz), 1,26-1,42 (2H, m), 1,43-1,55 (1H, m), 2,46 (1H, dd, J = 12, 10 Hz), 2,57 (1H, ddd, J = 12, 10, 6 Hz), 2,68 (1H, ddd, J = 12, 10, 6 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 12, 5 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 10, 5 Hz), 3,36 (1H, t, J = 9 Hz), 3,54 (1H, ddd, J = 10, 9, 5 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 10, 6 Hz), 3,75-3,87 (2H, m). MS m/z 234 (M+H)⁺.

55

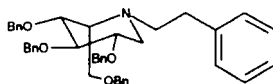
Ejemplo 9

3,4,5-Piperidinatriol, 1-(2-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

60

a) Piperidina, 1-(2-fenil)etil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)

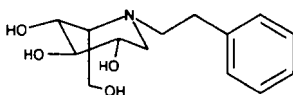
65



ES 2 304 439 T3

1,5-Di-O-metansulfonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (5,0 g) se disolvió en fenetilamina (10 ml) y se agitó a 55°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 30% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-(2-fenil)etil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (3,2 g, 71%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,86-0,98 (2H, m), 1,16-1,28 (2H, m), 2,56-2,7(1H, m), 2,70-2,88 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J = 11, 4Hz), 2,98-3,06 (1H, m), 3,41-3,46 (1H, m), 3,46-3,60 (2H, m); 3,66 (1H, dd, J = 9, 6 Hz); 3,75, (1H, dd, J 10, 3 Hz), 3,87 (1H, dd, J=10, 6 Hz), 4,52(2H, ABq), 4,60-4,74 (4H, m), 4,83 (2H, ABq), 7,10-7,38 (25H, m).

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-(2-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

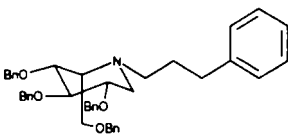


A una solución de piperidina, 1-(2-fenil)etil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R, 4R,5S) (4,0 g) en metanol (30 ml) se agregó PdCl₂ (1,4 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa y se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El material crudo se absorbió en 20 g de resina Dowex 50X4-200 y se eluyó con una mezcla de 1:7 28% amoníaco acuoso: agua. Las fracciones del producto se liofilizaron y después se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 20% MeOH/diclorometano) para dar 3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (970 mg, 81%) como un sólido gomoso. RMN ¹H (D₂O): δ 2,50 (1H, dd, J = 12, 10 Hz), 2,68-2,97 (5H, m), 3,3 (1H, dd, J = 9, 5 Hz), 3,36 (1H, t, J = 9 Hz), 3,51-3,61 (1H, m), 3,66-3,73 (2H, m), 3,74-3,83 (1H, m), 7,18-7,37 (5H, m). MS *m/z* 268 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

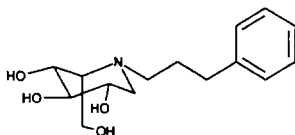
3,4,5-Piperidinatriol, 1-(3-fenil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

a) Piperidina, 1-(3-fenil)propil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil]-, (2S,3R,4R,5S)



1,5-Di-O-metansulfonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (5,0 g) se disolvió en 3-fenilpropilamina (5 ml) y se agitó a 55°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 25% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-(3-fenil)propil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (4,25 g, 100%) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,72-1,84 (2H, m), 2,54-2,64 (4H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J = 11, 5 Hz), 3,34-3,39 (1H, m), 3,46-3,62 (2H, m), 3,65-3,74 (2H, m), 3,84 (1H, dd, J = 10, 6 Hz), 4,52 (2H, ABq), 4,62-4,75 (4H, m), 4,84 (2H, ABq), 7,12-7,39 (25H, m).

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-(3-fenil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)



A una solución de piperidina, 1-(3-fenil)propil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi) metil], (2S,3R,4R,5S) (4,2 g) en metanol (40 ml) se agregó PdCl₂ (1,6 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa y se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El material crudo se absorbió en 20 g de resina Dowex 50X4-200 y se eluyó con una mezcla de 1:7 28% amoníaco acuoso: agua. Las fracciones del producto se liofilizaron y después se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 20% MeOH/diclorometano) para dar 3,4,5-piperidinatriol, 1-(3-fenil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (1,36 g, 71%) como una goma transparente. RMN ¹H (D₂O): δ 1,69-1,82 (2H, m), 2,44 (1H, dd, J = 12, 10 Hz), 2,51-2,72 (4H, m), 2,78 (1H, dd, J = 13, 5 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 11, 5 Hz), 3,34 (1H, t, J = 9 Hz), 3,52 (1H, ddd, J = 10, 9, 5 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 10, 5 Hz), 3,71-3,81 (2H, m), 7,17-7,35 (5H, m). MS *m/z* 282 (M+H)⁺.

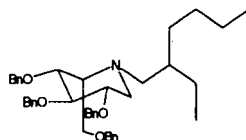
ES 2 304 439 T3

Ejemplo 11

3,4,5-Piperidinatriol, 1-(1-etil)hexil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

5 a) Piperidina, 1-(2-etil)hexil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)

10



15

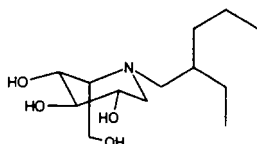
1,5-Di-O-metansulfonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (5,0 g) se disolvió en 2-etilhexil-amina (5 ml) y se agitó a 55°C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 17,5% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-(2-etil)hexil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (2,6 g, 57%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,75-0,93 (6H, m), 1,17-1,38 (9H, m), 2,16 (1H, dd, J=13, 6 Hz), 2,25-2,36 (2H, m), 2,52-2,60 (1H, m), 3,02-3,09 (1H, m), 3,24-3,36 (2H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 3,60 (1H, dd, J=10, 6 Hz), 4,53 (2H, ABq), 4,62-4,76 (4H, m), 4,85 (2H, ABq), 7,18-7,31 (20H,m).

20

25 b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-(2-etil)hexil-2-(hidroximetil)-,(2S,3R,4R,5S)

25

30



35

A una solución de piperidina, 1-(2-etil)hexil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (2,6 g) en metanol (20 ml) se agregó PdCl₂ (900 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa y se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El material crudo se absorbió en 13 g de resina Dowex 50X4-200 y se eluyó con una mezcla de 1:7 28% amoníaco acuoso: agua. Las fracciones del producto se purificaron después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 10% MeOH/diclorometano) para dar, después de liofilización, 3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-etil)hexil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (320 mg, 28%) como un sólido gomoso. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,68-0,80 (6H, m), 1,08-1,32 (9H, m), 2,30-2,46 (3H, m), 2,60 (1H, dd, J=13, 5 Hz), 2,90 (1H, dd, J=12, 6 Hz), 3,30-3,38 (1H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,55 (1H, dd, J=13, 9 Hz), 3,66 (1H, dd, J=9, 5 Hz), 3,74 (1H, dd, J=11, 7 Hz). MS m/z 276 (M+H)+.

40

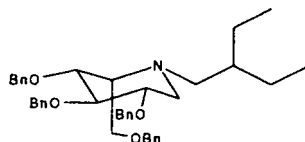
45

Ejemplo 12

50 3,4,5-Piperidinatriol, 1-(2-etil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

a) Piperidina, 1-(2-etil)butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)

55



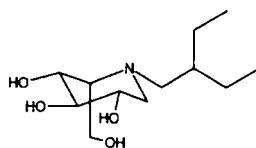
60

1,5 Di-O-metansulfonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (3,0 g) se disolvió en 2-etilbutil-amina (2,5 ml) y se agitó a 55°C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 12% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-(2-etil) butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (1,93 g, 74%) como un aceite incoloro (Rf: 0,25, 20% acetato de etilo/ éter de petróleo) que se usó directamente en la siguiente etapa.

65

ES 2 304 439 T3

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-(2-etil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)



5

10

A una solución de piperidina, 1-(2-etil)butil-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (1,93 g) en metanol (20 ml) se agregó PdCl₂ (800 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa y se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El material crudo se purificó mediante absorción en 10 g de resina Dowex 50X4-200 y elución con una mezcla de 1:7 28% amoníaco acuoso: agua, dió, después de liofilización, 3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-etil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (735 mg, 94%) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,78 (6H, t, J = 7 Hz), 1,14-1,30 (5H, m), 2,32-2,48 (3H, m), 2,63 (1H, dd, J = 13, 5 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 13, 6 Hz), 3,37 (1H, t, J = 9 Hz), 3,47 (1H, ddd, J = 10, 9, 4 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 11, 7 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 9, 6 Hz), 3,77 (1H, dd, J = 11, 4 Hz). MS *m/z* 248 (M+H)⁺.

15

20

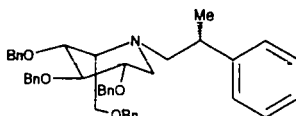
Ejemplo 13

25

3,4,5-Piperidinatriol, 1-[(2R)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

a) Piperidina, 1-[(2R)-(2-metil-2-fenil)etil]-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)

30



35

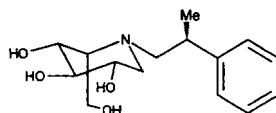
1,5-Di-O-metansulfonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (2,5 g) se disolvió en DMF (3 ml). Se agregaron diisopropiletilamina (1,5 ml) y R(+)-β-metilfenetilamina (1 g) y la reacción se agitó a 55°C durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 25% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-[(2R)-(2-metil-2-fenil)etil]-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S, 3R,4R,5S) (740 mg, 32%) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,21-1,27 (3H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 2,70-2,95 (4H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 3,64 (1H, dd, J = 12, 9 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 11, 3 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 9, 6 Hz), 4,47-4,69 (6H, m), 4,83 (2H, ABq), 7,17-7,37 (25H, m).

40

45

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-[(2R)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

50



55

A una solución de piperidina, 1-[(2R)-(2-metil-2-fenil)etil]-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (740 mg) en metanol (15 ml) se agregó PdCl₂ (300 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa y se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El material crudo se purificó mediante absorción en 10 g de resina Dowex 50X4-200 y elución con una mezcla de 1:7 28% amoníaco acuoso: agua, dió, después de liofilización, 3,4,5-piperidinatriol, 1-[(2R)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (300 mg, 92%) como un sólido gomoso. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,18 (3H, d, J = 5 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 12, 9 Hz), 2,56-2,87 (5H, m), 3,29 (1H, t, J = 9 Hz), 3,39-3,66 (4H, m), 7,07-7,23 (5H, m). MS *m/z* 282,3 (M+H)⁺.

60

65

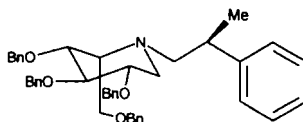
ES 2 304 439 T3

Ejemplo 14

3,4,5-piperidinatriol, 1-[(2S)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

5 a) Piperidina, 1-[(2S)-(2-metil-2-fenil)etil]-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S)

10



15

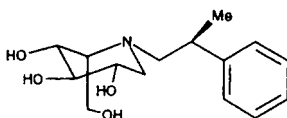
20

1,5-Di-O-metansulfonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (2,5 g) se disolvió en DMF (3 ml). Se agregaron diisopropiltilamina (1,5 ml) y S(-)-β-metilfenetilamina (1 g) y la reacción se agitó a 55°C durante 5 días. La mezcla de reacción se dividió en NaOH acuoso (1M, 30 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y concentró. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 17% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-[(2S)-(2-metil-2-fenil)etil]-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (700 mg, 31%) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,17-1,21 (3H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J = 12,7 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 13, 6 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13, 7 Hz), 3,20-3,26 (1H, m), 3,40-3,54 (3H, m), 3,69 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 13, 7 Hz), 4,46-4,70 (6H, m), 4,8 (2H, ABq), 7,09-7,38 (25H, m).

25

b) 3,4,5-Piperidinatriol, 1-[(2S)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

30



35

40

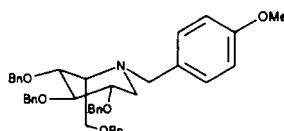
A una solución de piperidina, 1-[(2S)-(2-metil-2-fenil)etil]-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (700 mg) en metanol (15 ml) se agregó PdCl₂ (300 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa y se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El material crudo se purificó mediante absorción en 10 g de resina Dowex 50X4-200 y elución con una mezcla de 1:7 28% amoníaco: agua, dió, después de liofilización, 3,4,5-piperidinatriol, 1-[(2S)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) (250 mg, 81%) como un sólido gomoso. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,17 (3H, d, J = 5 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 13, 10 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 13, 4 Hz), 2,64-2,86 (3H, m), 2,95 (1H, dd, J = 14, 6 Hz), 3,34 (1H, t, J = 8 Hz), 3,42-3,55 (2H, m), 3,64 (1H, dd, J = 8, 5 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 7,08-7,23 (5H, m). MS m/z 282,3 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 15

50 Piperidina, 1-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) [intermediario protegido]

55



60

65

1,5-Di-O-metansulfonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (25 g) se disolvió en 4-metoxi-bencilamina (50 ml) y se agitó a 55°C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y el aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución por gradientes 0 a 23% éter dietílico/éter de petróleo) para dar piperidina, 1-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,5-tris(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil], (2S,3R,4R,5S) (17,1 g, 75%) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,50-2,60 (1H, m), 2,83 (1H, dd, J = 13, 4 Hz), 3,39-3,44 (1H, m), 3,51-3,61 (2H, m), 3,64-3,80 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,70-3,77 (2H, m), 4,54 (2H, s), 4,58-4,69 (4H, m), 4,85 (2H, ABq), 6,87 (2H, d, J = 7 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7 Hz), 7,26-7,40 (20H, m).

Datos Biológicos

Los compuestos de la invención fueron sometidos a prueba (cuadro 1) para determinar sus concentraciones de CI_{50} contra galactosidasa y glucosilceramida sintasa. En el caso anterior, se llevaron a cabo pruebas de acuerdo con los métodos descritos por Jacob and Scudder, en *Methods in Enzymology*, (1994), 230, 280. En el caso de glucosilceramida sintasa, se llevaron a cabo pruebas de acuerdo con el método que se describe en Platt *et al*, *J.Biol.Chem.*, (1994), **269**, 27108.

CUADRO 1

Compuesto	β -galactosidasa de habichuela (CI_{50} μ M)	β -galactosidasa de ceramida de ratón (CI_{50} μ M)	Lactasa intestinal porcina (K_i μ M)	α -galactosidasa de grano de café (CI_{50} μ M)	Glucosilceramida sintasa (CI_{50} μ M)
NB-DGJ	3,4	370	85	12,6	32,5
Ejemplo 5	280	No inhibitoria	8000	72	73.1

El cuadro 2 muestra datos para enzimas de humano. La prueba para inhibición de GCS se llevó a cabo esencialmente como se describe en Platt *et al*, *J.Biol.Chem.*, (1994), **269**, 27108, donde la fuente de enzima es GCS recombinante de humano expresada en células de insecto. Las pruebas de glucosidasa se llevaron a cabo como se describe (Biochemical Genetics, A Laboratory Manual, Oxford University Press), excepto que se usaron sustratos unidos a p-nitrofenilo en lugar de sustratos unidos a metilumbeliferona.

CUADRO 2

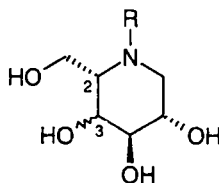
Compuesto	GCS de humano (CI_{50} μ M)	β -glucosidasa de humano (CI_{50} μ M)	α -glucosidasa de humano (CI_{50} μ M)	β -galactosidasa de humano (K_i μ M)
NB-DNJ	15	960	<20 μ M	No hay inhibición a 1 mM
NB-DGJ	No sometido a prueba	No inhibitoria	No inhibitoria	40
Ejemplo 2	10,6	No inhibitoria	No inhibitoria	No inhibitoria
Ejemplo 3	4.0	No inhibitoria	No inhibitoria	No inhibitoria

Por consiguiente, los compuestos de la invención presentan una acción menos inhibitoria contra tanto glucosidasas como galactosidasas (se reducen así los efectos secundarios) que compuestos tales como NB-DNJ o NB-DGJ, mientras que retienen la actividad contra glucosilceramida sintasas.

ES 2 304 439 T3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

R es alquilo de cadena recta o ramificada de C_{1-16} , opcionalmente sustituido por cicloalquilo de C_{3-7} y opcionalmente interrumpido por -O- el oxígeno siendo separado del nitrógeno de anillo por al menos dos átomos de carbono, o alquilarilo de C_{1-10} donde arilo es fenilo, piridilo, tienilo o furilo, en donde fenilo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , OR^1 , y alquilo de cadena recta o ramificada de C_{1-6} ; y

R^1 es hidrógeno, o alquilo de cadena recta o ramificada de C_{1-6} ;

siempre que el compuesto no sea:

- 3,4,5-piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-fenilmetil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S);
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S,3S,4R,5S);
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-dodecil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S); o
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S).

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el grupo hidroxilo en la posición 3 está en la configuración R.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque R es alquilo de cadena recta o ramificada de C_{1-16} .

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, **caracterizado** porque R es alquilo de cadena recta de C_{3-10} .

5. Un compuesto seleccionado de:

- 3,4,5-piperidinatriol, 1-propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-pentil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-heptil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3S,4R,5S)
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-etil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-(3-metil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)
- 3,4,5-piperidinatriol, 1-(3-fenil)propil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

ES 2 304 439 T3

3,4,5-piperidinatriol, 1-(1-etil) hexil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-etil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

5 3,4,5-piperidinatriol, 1-[(2R)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

3,4,5-piperidinatriol, 1-[(2S)-(2-metil-2-fenil)etil]-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

6. El compuesto 3,4,5-piperidinatriol, 1-pentil-2-(hidroximetil)-, (2S,3R,4R,5S) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

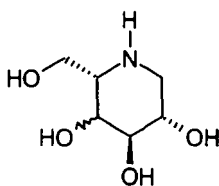
15 7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, pero sin las salvedades a), b), d) y e), para uso en medicina.

8. Una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, pero sin las salvedades a), b), d) y e), opcionalmente junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque comprende:

25 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

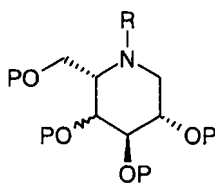


35 (II)

con NaBH_3CN y un aldehído de fórmula R^2CHO , en donde R^2 es alquilo de cadena recta o ramificada de C_{1-15} , en ácido acético-metanol, o con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y un aldehído de fórmula R^2CHO , en donde R^2 es alquilo de cadena recta o ramificada de C_{1-15} , opcionalmente sustituido por cicloalquilo de C_{3-7} , y opcionalmente interrumpido por -O- el oxígeno siendo separado de la porción CHO por al menos un átomo de carbono, o alquilarilo de C_{0-9} donde arilo es como se define en la reivindicación 1, en un solvente; o

40

45 b) desprotección de un compuesto de fórmula (III):



55 (III)

en donde R es como se define en la reivindicación 1, y P, que puede ser igual o diferente, son grupos protectores de hidroxilo.

60

10. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de glucolípidos.

65 11. El uso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la enfermedad de almacenamiento de glucolípidos es enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Fabry o gangliosidosis GM1.

ES 2 304 439 T3

12. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de Niemann-Pick tipo C, mucopolisacaridosis tipo I, mucopolisacaridosis tipo IIID, mucopolisacaridosis tipo IIIA, mucopolisacaridosis tipo VI, mucopolisacaridosis tipo VII, α -manosidosis o mucopolidosis tipo IV.

5

13. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer neuronal incluyendo neuroblastoma, cáncer cerebral, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple y cánceres resistentes a multifármacos.

10

14. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, epilepsia, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson o daño espinal.

15

15. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de patologías asociadas con infecciones del hongo patogénico *cryptococcus neoformans*.

20

16. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedad poliquística de los riñones, hipertrofia renal diabética y aterosclerosis.

17. El uso de conformidad con la reivindicación 11 para el tratamiento de gangliosidosis GM1.

25

18. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para uso para hacer, de manera reversible, infértil a un mamífero macho.

19. El uso de un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, pero sin las salvedades a) a e), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1:

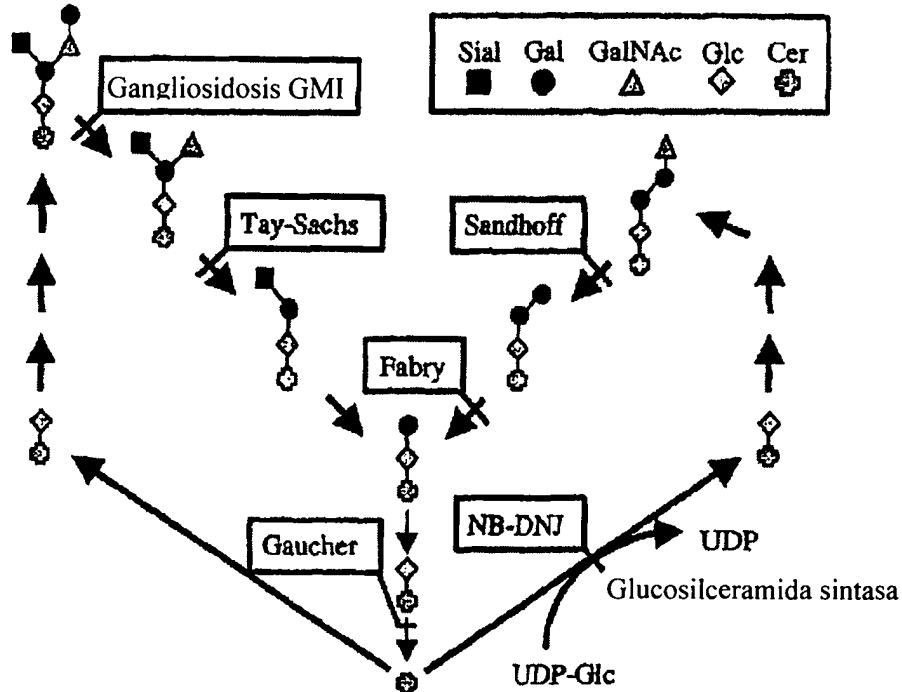


Figura 2

