

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 898**

51 Int. Cl.:

C07D 263/20	(2006.01) A61P 3/06	(2006.01)
C07D 263/24	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
C07D 205/04	(2006.01) A61P 7/00	(2006.01)
C07D 207/06	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
C07D 207/09	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
C07D 207/10	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
C07D 295/125	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 295/13	(2006.01) A61P 25/16	(2006.01)
A61K 31/4015	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2016 PCT/US2016/015883**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16126572**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2016 E 16747042 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 3253734**

54 Título: **Inhibidores de glucosilceramida sintasa y métodos terapéuticos que usan los mismos**

30 Prioridad:

02.02.2015 US 201562110709 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2021

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
MICHIGAN (100.0%)
Office of Technology Transfer, 1600 Huron
Parkway, 2nd Floor
Ann Arbor, MI 48109-2590, US**

72 Inventor/es:

**LARSEN, SCOTT, D.;
ABE, AKIRA;
SHU, LIMING;
WILSON, MICHAEL, WILLIAM;
KEEP, RICHARD, F.;
SUN, DUXIN y
SHAYMAN, JAMES, A.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 856 898 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

Inhibidores de glucosilceramida sintasa y métodos terapéuticos que usan los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de glucosilceramida sintasa (GCS) y a usos de los mismos para tratar afecciones y enfermedades en las que la inhibición de GCS proporciona un beneficio.

10 **Antecedentes de la invención**

Las enfermedades de almacenamiento lisosomal (LSD), tales como la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Fabry, se producen cuando se acumulan glicolípidos en lisosomas debido a un defecto en su catabolismo. Existen dos estrategias generales para el tratamiento de enfermedades de almacenamiento lisosomal. La primera estrategia incluye la sustitución o restauración de la enzima catabolizante defectuosa o ausente (por ejemplo, la infusión de enzima recombinante, la terapia con chaperona, el trasplante de médula ósea o la terapia génica) (1). La terapia de sustitución enzimática está clínicamente aprobada para enfermedades de almacenamiento lisosomal con manifestaciones periféricas, pero está limitada por la incapacidad de la enzima recombinante infundida para distribuirse en el SNC, y por el desarrollo frecuente de autoanticuerpos frente a la proteína en pacientes que llevan mutaciones nulas.

La segunda estrategia implica terapia de inhibición de la síntesis centrada en la identificación de inhibidores de molécula pequeña de GCS (2). Se han descrito dos clases de inhibidores de GCS, incluyendo iminoazúcares y análogos de D-treo-1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-propanol (PDMP) (3). El iminoazúcar N-butildeoxinojirimicina (NBDNJ) está limitado por su actividad inhibidora de nivel micromolar y su limitada especificidad contra la sintasa. La especificidad limitada está asociada con un alto nivel de efectos no deseados resultantes de sitios secundarios de acción no relacionados con la inhibición de la síntesis de glicolípidos. Estos efectos incluyen lo más notablemente diarrea, pérdida de peso y temblor, lo que limita el uso aprobado de NBDNJ en los Estados Unidos (4). Una ventaja de NBDNJ sobre los homólogos basados en PDMP notificados hasta la fecha es su capacidad para distribuirse en el SNC. Sin embargo, un estudio reciente planteó preguntas con respecto a la capacidad del NBDNJ para reducir los niveles de glicolípidos en el SNC (K.M. Ashe *et al.*, Plos One 6:e21758 (2011)).

Se han dado a conocer varios inhibidores de GCS, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 5.302.609; 5.472.969; 5.525.616; 5.916.911; 5.945.442; 5.952.370; 6.030.995; 6.051.598; 6.255.336; 6.569.889; 6.610.703; 6.660.794; 6.855.830; 6.916.802; 7.253.185; 7.196.205; y 7.615.573. Se dan a conocer inhibidores de GCS y tratamientos adicionales en los documentos WO 2008/150486; WO 2009/117150; WO 2010/014554; US 2013/095089 y WO 2012/129084.

Un compuesto actualmente en ensayos clínicos y estructuralmente relacionado con PDMP es N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)octanamida, también conocido como Genz-112638 y tartrato de eliglustat (5). Ensayos clínicos de fase 2 recientes usando este fármaco para la enfermedad de Gaucher de tipo 1 demostraron una eficacia igual o superior a la de la β -glucocerebrosidasa recombinante, tal como se demuestra por la reversión del agrandamiento del bazo y el hígado, la corrección de la anemia y mejoras en la trombocitopenia y densidad ósea (6). Actualmente se están realizando ensayos de fase 3 con tartrato de eliglustat. Los datos experimentales también apoyan un posible papel del tartrato de eliglustat en el tratamiento de la enfermedad de Fabry, otra enfermedad de almacenamiento lisosomal con manifestaciones periféricas (7).

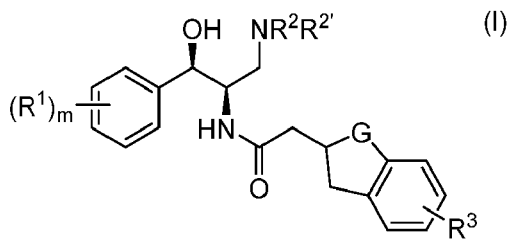
También se espera que la inhibición de la GSC trate otras seis enfermedades de almacenamiento lisosomal con afectación del SNC, incluyendo enfermedad de Tay-Sachs de inicio temprano y tardío, enfermedad de Sandhoff, gangliosidosis GM1 y enfermedad de Gaucher de tipos 2 y 3. Por ejemplo, un modelo experimental de epistasis genética demostró una supervivencia notablemente mejorada en un modelo de ratón de enfermedad de Sandhoff que también carecía de GM2 sintasa (8). Sin embargo, estudios de distribución de fármacos indican que el tartrato de eliglustat no se transporta a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (5). Una posible base para la mala distribución cerebral del tartrato de eliglustat puede ser que el fármaco es un sustrato para el transportador de p-glicoproteína (MDR1), lo que da como resultado eflujo del fármaco.

Los compuestos que inhiben GCS tienen el potencial de tratar afecciones asociadas con la acumulación de glicolípidos. Sin embargo, los inhibidores actuales de GCS están limitados por su baja actividad y/o escasa penetración en el SNC. Un avance importante en la técnica sería el descubrimiento de inhibidores de GCS, y particularmente inhibidores de GCS capaces de atravesar la BHE, que sean útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de GCS proporciona un beneficio, tales como enfermedad de Gaucher de tipo I, II o III, enfermedad de Fabry, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, diabetes, lupus y otras enfermedades y afecciones asociadas con la acumulación de glicolípidos en lisosomas. En consecuencia, en la técnica todavía existe la necesidad de compuestos eficaces, composiciones y métodos útiles en el tratamiento de tales enfermedades, solos o conjuntamente con otras terapias usadas para tratar estas enfermedades y afecciones. La presente invención está dirigida a satisfacer esta necesidad.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de la GCS, a composiciones que comprenden los inhibidores y a usos de los inhibidores en un tratamiento terapéutico de afecciones y enfermedades en las que la inhibición de GCS proporciona un beneficio. Los presentes compuestos son potentes inhibidores de GCS, y en algunas realizaciones son capaces de cruzar la BHE.

Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos que tienen una fórmula estructural (I):



en la que R^1 es O-alquilo C_{1-3} sustituido con de uno a cinco átomos de flúor;

NR^2R' se selecciona del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 3-fluoro-1-pirrolidinilo, 1-morfolinilo, 1-azetidínilo y 1-pirrolidinil-3-ona;

R^3 es H, F o Cl;

G es $(CH_2)_n$;

m es 1 o 2; y

n es 1 o 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos pueden usarse para tratar una afección o una enfermedad tal como enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs y enfermedad de Parkinson, que puede tratarse mediante la inhibición de GCS.

Los compuestos también pueden usarse para tratar diabetes tipo 2, hipertrofia renal o hiperplasia asociada con nefropatía diabética, un nivel elevado de $TNF-\alpha$ en plasma, un nivel elevado de glucosa en sangre, un nivel elevado de hemoglobina glicosilada, una enfermedad glomerular y lupus. La presente invención también proporciona una composición que comprende los compuestos mencionados anteriormente.

Breve descripción de las figuras

La figura 1A contiene gráficos de barras que muestran los niveles de GluCer en cerebro de ratón WT, sin tratar o tratado durante 3 días con el compuesto del ejemplo 7 a lo largo de un intervalo de dosis de 0 a 1,0 mg/kg;

la figura 1B contiene gráficos de barras que muestran los niveles de GluCer en cerebro de ratón WT, sin tratar o tratado durante 3 días con el compuesto del ejemplo 7 a lo largo de un intervalo de dosis de 0 a 30 mg/kg;

la figura 1C contiene gráficos de barras que muestran los niveles de GluCer en cerebro de ratón WT, sin tratar o tratado durante 7 días con el compuesto del ejemplo 7 a lo largo de un intervalo de dosis de 1,0 mg/kg, o bien mediante sonda nasogástrica oral o bien mediante inyección i.p.; y

la figura 2 contiene gráficos de barras que muestran los niveles de GluCer en cerebro de ratón WT tratado con el compuesto de control a 10 mg/kg/día (figura 2A) y 60 mg/kg/día (figura 2B).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

El término "GCS" tal como se usa en el presente documento significa glucosilceramida sintasa.

El término "una enfermedad o afección en la que la inhibición de GCS proporciona un beneficio" se refiere a una afección en la que GCS, y/o una acción de GCS, es importante o necesaria, por ejemplo, para el inicio, el progreso, la expresión de esa enfermedad o afección, o una enfermedad o afección que se sabe que va a tratarse por un inhibidor

de GCS (tal como tartrato de eliglustat). Un ejemplo de una afección de este tipo incluye, pero no se limita a, enfermedad de Gaucher y enfermedad de Fabry. Un experto habitual en la técnica es capaz de determinar fácilmente si un compuesto trata una enfermedad o afección mediada por GCS, por ejemplo, mediante ensayos que pueden usarse convenientemente para evaluar la actividad de compuestos particulares.

El término "segundo agente terapéutico" se refiere a un agente terapéutico diferente de un inhibidor de GCS de fórmula estructural (I) y que se sabe que trata la enfermedad o afección de interés. Por ejemplo, cuando la enfermedad de Gaucher es la enfermedad o afección de interés, el segundo agente terapéutico puede ser uno conocido para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher de tipo (I) o la enfermedad de Fabry, como isofagamina, terapia de sustitución enzimática o terapia génica, por ejemplo.

El término "enfermedad" o "afección" indica alteraciones y/o anomalías que, por regla general, se considera que son funciones o estados patológicos, y que pueden manifestarse por sí mismos en forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Tal como se demuestra a continuación, un compuesto de fórmula estructural (I) es un inhibidor de GCS y puede usarse en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de GCS proporciona un beneficio.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y similares se refieren a eliminar, reducir o mejorar una enfermedad o afección, y/o síntomas asociados con la misma. Aunque no se excluye, el tratamiento de una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, afección o síntomas asociados con la misma se eliminen completamente. Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de volver a desarrollar una enfermedad o afección, o de una recurrencia de una enfermedad o afección previamente controlada, en un sujeto que no tiene, pero corre el riesgo de o es susceptible a, volver a desarrollar una enfermedad o afección o una recurrencia de la enfermedad o afección. El término "tratar" y sinónimos contemplan administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un individuo que necesita tal tratamiento.

Dentro del significado de la invención, "tratamiento" también incluye la profilaxis de la recaída o profilaxis en fase, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones agudos o crónicos. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, por ejemplo, para suprimir los síntomas. Puede efectuarse a lo largo de un periodo corto, orientarse a lo largo de un periodo medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad del/de los agente(s) activo(s) que es/son suficiente(s), cuando se administra, para administrar eficazmente el/los agente(s) activo(s) para el tratamiento de la afección o enfermedad de interés para un individuo que lo necesita. En el caso de un trastorno del almacenamiento lisosomal, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente puede reducir (es decir, retardar en cierta medida y preferiblemente detener) la acumulación no deseada de glicolípidos y/o aliviar, en cierta medida, uno o más de los síntomas asociados con el trastorno.

El término "recipiente" significa cualquier receptáculo y recinto para el mismo adecuados para almacenar, transportar, dispensar y/o manipular un producto farmacéutico.

El término "prospecto" significa información que acompaña a un producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia requeridos para permitir al médico, farmacéutico y paciente tomar una decisión informada sobre el uso del producto. El prospecto se considera generalmente como la "etiqueta" de un producto farmacéutico.

"Administración concurrente", "administrado en combinación", "administración simultánea" y frases similares significan que dos o más agentes se administran simultáneamente al sujeto que está tratándose. Por "concurrentemente", quiere decirse que cada agente se administra o bien simultáneamente o bien secuencialmente en cualquier orden en diferentes momentos en el tiempo. Sin embargo, si no se administran simultáneamente, se entiende que se administran a un individuo en una secuencia y lo suficientemente próximos en el tiempo para que para proporcionen el efecto terapéutico deseado y puedan actuar de manera concertada. Por ejemplo, un inhibidor de GCS de fórmula estructural (I) puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes momentos en el tiempo como un segundo agente terapéutico. Un presente inhibidor de GCS y el segundo agente terapéutico pueden administrarse por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada. Cuando un presente inhibidor de GCS y el segundo agente terapéutico no se administran simultáneamente, se entiende que pueden administrarse en cualquier orden a un sujeto que lo necesite.

Por ejemplo, un presente inhibidor de GCS puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con, o posteriormente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda modalidad de tratamiento con agente

terapéutico (por ejemplo, radioterapia), a un individuo que lo necesita. En diversas realizaciones, se administran un inhibidor de GCS de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico con 1 minuto de diferencia, 10 minutos de diferencia, 30 minutos de diferencia, menos de 1 hora de diferencia, 1 hora de diferencia, de 1 hora a 2 horas de diferencia, de 2 horas a 3 horas de diferencia, de 3 horas a 4 horas de diferencia, de 4 horas a 5 horas de diferencia, de 5 horas a 6 horas de diferencia, de 6 horas a 7 horas de diferencia, de 7 horas a 8 horas de diferencia, de 8 horas a 9 horas de diferencia, de 9 a 10 horas de diferencia, de 10 a 11 horas de diferencia, de 11 a 12 horas de diferencia, no más de 24 horas de diferencia o no más de 48 horas de diferencia. En una realización, los componentes de las terapias de combinación se administran con de 1 minuto a 24 horas de diferencia.

El uso de los términos “un”, “una”, “el/la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) debe interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa. La mención de intervalos de valores en el presente documento pretender servir como método abreviado de referencia individual a cada valor diferenciado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el documento, y cada valor diferenciado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en el presente documento, pretende ilustrar mejor la invención y no constituye una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la puesta en práctica de la invención.

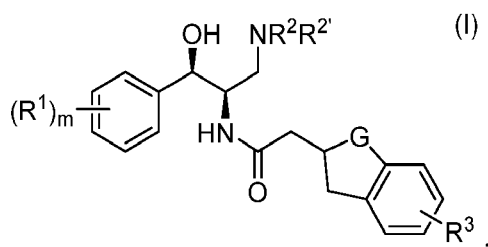
Se conocen compuestos que inhiben la síntesis de glicolípidos. Como tales, estos compuestos pueden usarse para tratar diabetes y enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Gaucher y enfermedad de Fabry. Sin embargo, hasta la fecha, estos compuestos se han visto limitados por una baja actividad, mala penetración en el SNC, o ambas.

Por ejemplo, la inhibición de la síntesis de glicolípidos es la base para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 por el inhibidor de glucosilceramida (GCS), tartrato de eliglustat. Sin embargo, el uso de eliglustat para el tratamiento de enfermedades de almacenamiento de glicoesfingolípidos con manifestaciones del SNC está limitado por la falta de penetración cerebral de este fármaco.

Los datos clínicos de fase 2 para tartrato de eliglustat demostraron una respuesta clínica en la enfermedad de Gaucher de tipo 1 comparable a la terapia de sustitución enzimática, tal como se mide por una reducción del volumen del bazo y el hígado, una corrección de la anemia y una mejora de la trombocitopenia. Los efectos adversos observados con NBDNJ, incluyendo pérdida de peso, diarrea y temblor, no se observaron en este ensayo clínico, así como en un estudio de ampliación. Estas observaciones concuerdan con la alta especificidad del tartrato de eliglustat y su ausencia de penetración en el SNC. Si bien la ausencia de distribución del tartrato de eliglustat en el cerebro puede ser ventajosa para glicoesfingolipidosis sin manifestaciones del SNC, incluyendo enfermedades de Fabry y Gaucher de tipo 1, la identificación de compuestos de fórmula estructural (I) que cruzan el BHE es de beneficio terapéutico para trastornos tales como gangliosidosis GM2, Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff y enfermedad de Gaucher de tipos 2 y 3, que presentan manifestaciones del SNC.

Los inhibidores de GCS de la presente invención son inhibidores novedosos y potentes de GCS, y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones resultantes de una acumulación no deseada de glicolípidos, incluyendo enfermedad de Gaucher y diabetes tipo II. En algunas realizaciones, compuestos de fórmula estructural (I) son capaces de cruzar la BHE, por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades de almacenamiento lisosomal que anteriormente no podían tratarse por un inhibidor de GCS, por ejemplo, enfermedad de Gaucher de tipo II y de tipo III.

Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos que tienen una fórmula estructural (I):



en la que R^1 es O-alquilo C_{1-3} sustituido con de uno a cinco átomos de flúor;

$NR^2R^{2'}$ se selecciona del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 3-fluoro-1-pirrolidinilo, 1-morfolinilo, 1-azetidino y 1-pirrolidinil-3-ona;

R^3 es H, F o Cl;

G es $(\text{CH}_2)_n$;

m es 1 o 2; y

n es 1 o 2,

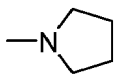
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmula estructural (I) se usan para tratar enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, diabetes, hipertrofia o hiperplasia asociada con neuropatía diabética, lupus, aumento de $\text{TNF-}\alpha$ en plasma, niveles elevados de hemoglobina glicosilada y una enfermedad glomerular. Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo C_{1-3} " se refiere a grupos de hidrocarburos saturados de cadena lineal y ramificados, cuyos ejemplos no limitantes incluyen grupos metilo, etilo y propilo de cadena lineal y ramificados.

En diversas realizaciones, R^1 , independientemente, es $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

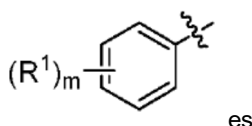
En una realización preferida, R^3 es H.

En otra realización preferida, $-\text{NR}^2\text{R}^{2'}$ es

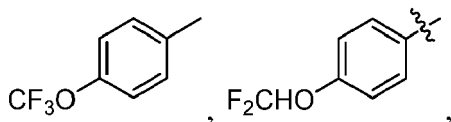


En otras realizaciones, G_2 es CH_2 o CH_2CH_2 .

En diversas realizaciones,



es



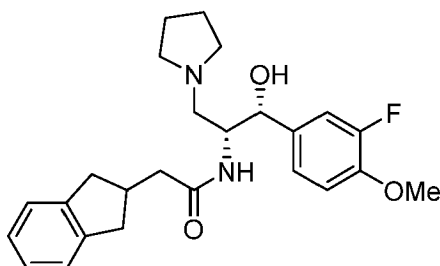
Adicionalmente, también se incluyen sales, hidratos y solvatos de los presentes compuestos en la presente invención y pueden usarse. La presente invención incluye además todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula estructural (I). La presente invención incluye tanto compuestos racémicos como isómeros ópticamente activos. Cuando se desea un compuesto de fórmula estructural (I) como un único enantiómero, puede obtenerse mediante resolución del producto final o mediante síntesis estereoespecífica a partir de material de partida isómicamente puro o el uso de un reactivo auxiliar quiral, por ejemplo, véase Z. Ma *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), páginas 883-888 (1997). La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede lograrse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Además, en situaciones en las que son posibles tautómeros de los compuestos de fórmula estructural (I), la presente invención pretende incluir todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Los compuestos de la invención pueden existir como sales. A menudo se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención en los métodos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de fórmula estructural (I). Pueden prepararse sales de compuestos de fórmula (I) durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto con un ácido que tiene un catión adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula estructural (I) pueden ser sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como nítrico, bórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Los ejemplos no limitantes de sales de compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, 2-hidroxietanosulfonato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerolfosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, succinato, fumarato, maleato, ascorbato, isetionato, salicilato, metanosulfonato, mesitilensulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, glutarato, bicarbonato, paratoluenosulfonato, undecanoato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, etanodisulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato. Además, los grupos amino disponibles presentes en los compuestos de la invención pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo;

sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. A la luz de lo anterior, cualquier referencia a compuestos de la presente invención que aparecen en el presente documento pretende incluir compuestos de fórmula estructural (I), así como sales, hidratos o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

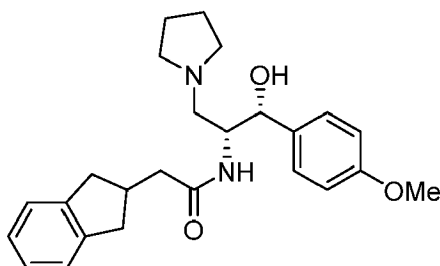
A continuación, se dan a conocer algunas realizaciones específicas de la presente invención y algunas que no son según la presente invención:

Ejemplo 1 (no según la invención)



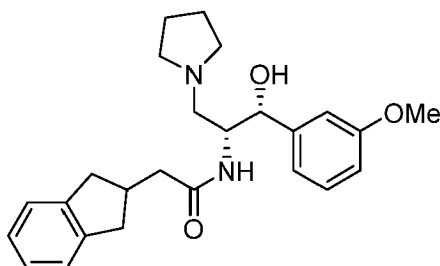
2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

Ejemplo 2 (no según la invención)



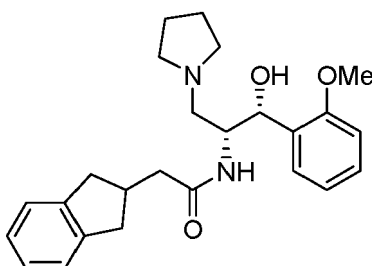
2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

Ejemplo 3 (no según la invención)



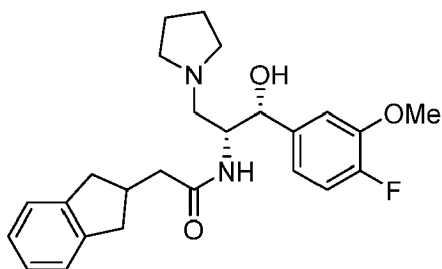
2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

Ejemplo 4 (no según la invención)



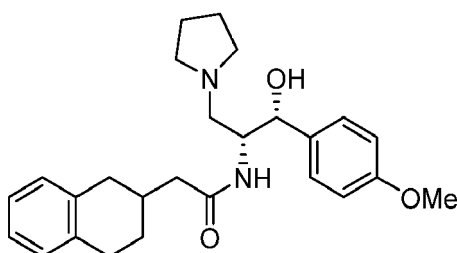
2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

Ejemplo 5 (no según la invención)



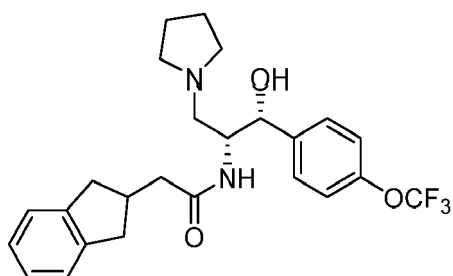
5 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

Ejemplo 6 (no según la invención)



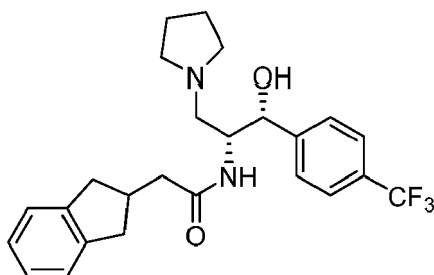
10 N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

Ejemplo 7



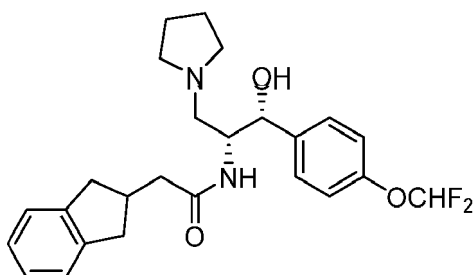
15 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)acetamida

Ejemplo 8 (no según la invención)



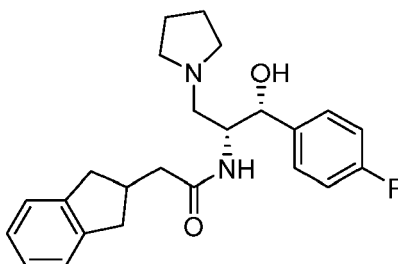
20 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)acetamida

Ejemplo 9



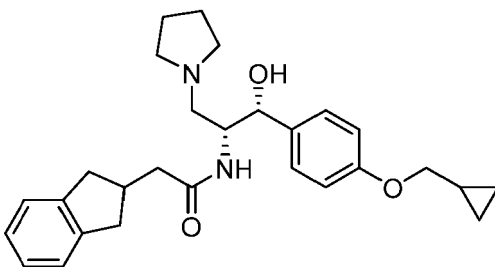
N-((1R,2R)-1-(4-(difluoromethoxy)fenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida

5 Ejemplo 10 (no según la invención)



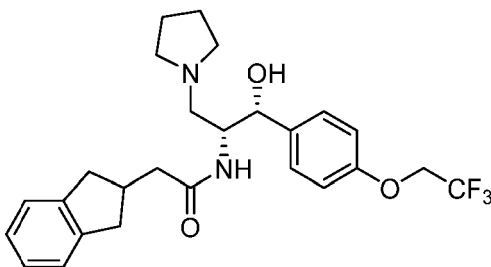
2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

10 Ejemplo 11 (no según la invención)



15 N-((1R,2R)-1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida

Ejemplo 12

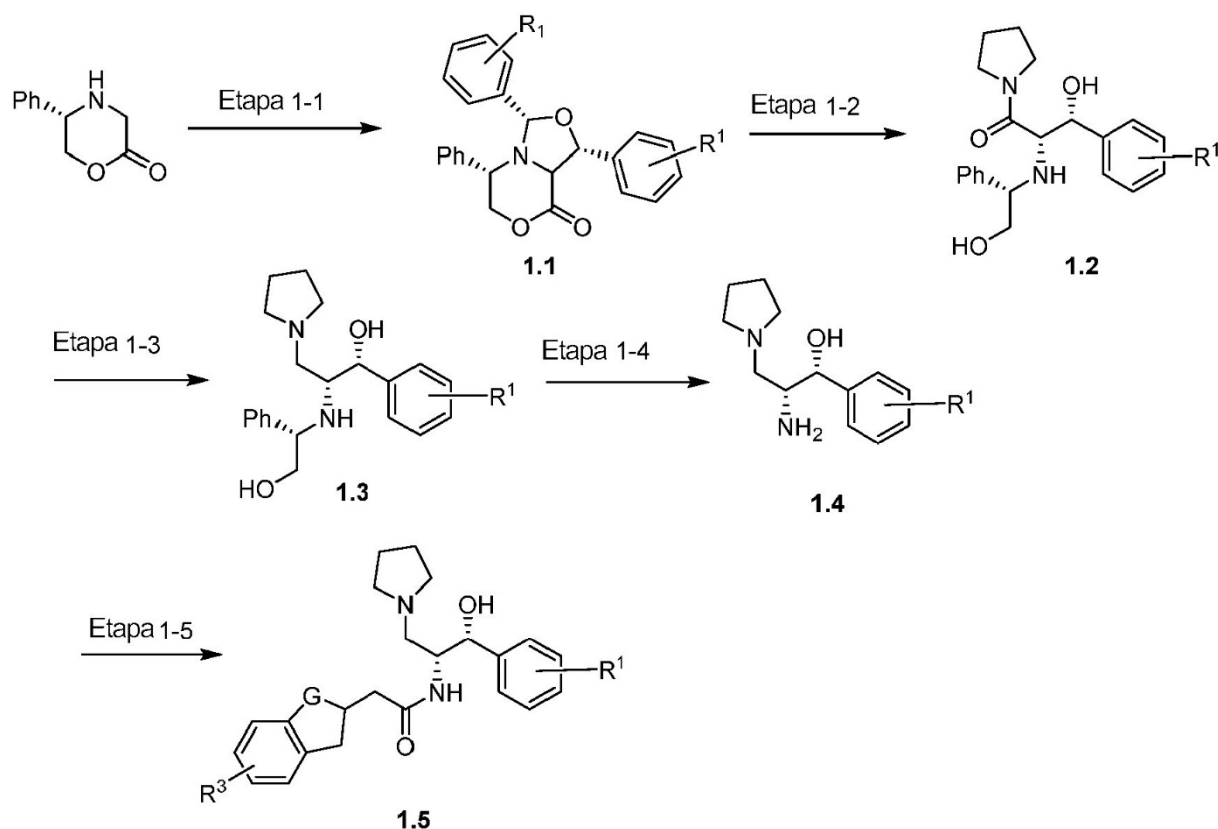


20 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)propan-2-il)acetamida

Síntesis de compuestos

Se prepararon compuestos de la presente invención de la siguiente manera. Los siguientes esquemas de síntesis son representativos de las reacciones usadas para sintetizar compuestos de fórmula estructural (I). Modificaciones y esquemas alternativos para preparar inhibidores de GCS de la invención están fácilmente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

30 Esquemas de síntesis general para la preparación de compuestos de fórmula estructural (I)

**Esquema 1**Preparación y datos espectroscópicos de compuestos de fórmula estructural (I)

Los nombres químicos siguen la nomenclatura CAS o de la IUPAC. Los materiales de partida se adquirieron de Fisher, Sigma-Aldrich Lancaster, Fluka o TCI-América, y se usaron sin purificación. Todos los disolventes de reacción se adquirieron de Fisher y se usaron tal como se recibieron. Las reacciones se monitorizaron mediante CCF usando placas 60 F254 de gel de sílice prerrecubiertas. Se realizó cromatografía en gel de sílice con gel de sílice (220-240 de malla) obtenido de Silicycle.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 500 MHz. Los desplazamientos químicos se notifican en δ (partes por millón) mediante referencia a los residuos hidrogenados del disolvente deuterado como patrón interno CDCl_3 : $\delta = 7,28$ (^1H -RMN). Se registraron espectros de masa en un instrumento de tiempo de vuelo Micromass LCT usando el modo de ionización por electrospray positiva. La pureza de los compuestos se evaluó mediante HPLC de fase inversa analítica con un gradiente del 10 - 90 % de CH_3CN /agua a lo largo de 6 minutos (columna Agilent Eclipse Plus C18 de 4,6 x 75 mm (sílice de 3,5 μm), detección a 254 nm).

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas están en grados Celsius.

En estos ejemplos y en otras partes, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

RMN = resonancia magnética nuclear de protones

CH_3CN = acetonitrilo

ac. = acuoso

CDCl_3 = cloroformo deuterado

d = doblete

CH_2Cl_2 = diclorometano

Cs_2CO_3 = carbonato de cesio

	DIPEA = N,N-diisopropiletilamina
	DMF = dimetilformamida
5	CH ₂ O = paraformaldehído
	CuSO ₄ = sulfato de cobre
10	EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida
	EDAC-HCl = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida
	EDTA = ácido etilendiaminatetraacético
15	ESI = ionización por electrospray
	EtOAc = acetato de etilo
20	FBS = suero bovino fetal
	g = gramo
	GlcCer = glucosilceramida
25	h = horas
	HCl = ácido clorhídrico
30	H ₂ = gas hidrógeno
	H ₂ O = agua
	HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
35	HEPES = ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
	HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
40	HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	KOH = hidróxido de potasio
	K ₂ S ₂ O ₈ = persulfato de potasio
45	m = múltiplo
	mg = miligramos
50	Me = metilo
	MeOH = metanol
	MgSO ₄ = sulfato de magnesio
55	MHz = megahercios
	min = minutos
60	ml = mililitros
	mM = milimolar
	mmol = milimol
65	ESI-EM = espectrometría de masas (ionización por electrospray)

N = normal

nm = nanomolar

5

N₂ = gas nitrógeno

NH₃ = amoníaco

10

NaBH₄ = borohidruro de sodio

NaHCO₃ = bicarbonato de sodio

15

NaCl = cloruro de sodio

NaOH = hidróxido de sodio

Pd/C o Pd sobre C = paladio sobre carbono

20

PBS = solución salina tamponada con fosfato

Ph = fenilo

psi = libras por pulgada cuadrada

25

t_R = tiempo de retención

ta o TA = temperatura ambiente

30

s = singlete

satd. = saturado

t = triplete

35

THF = tetrahidrofurano

TosCl = cloruro de tosilo

40

μg = microgramo

μl = microlitro

μmol = micromolar

45

U/ml = unidades por mililitro

UV = ultravioleta

50

v = volumen

δ = desplazamiento químico

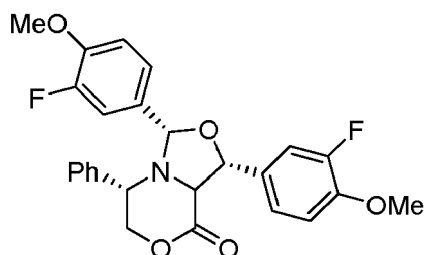
55

Los ejemplos 1-10 se prepararon usando procedimientos generales similares a los encontrados en el documento US 6.855.830 (esquema 1).

60

Se calentó (S)-5-fenilmorfolin-2-ona en presencia de benzaldehídos R₁-sustituidos con la eliminación azeotrópica de agua (Dean-Stark) (etapa 1-1). Los cicloaductos 1.1 resultantes se trataron con pirrolidina para dar las amidas de cadena abierta 1.2 (etapa 1-2). La reducción de las amidas con hidruro de aluminio y litio dio diaminas 1.3 (etapa 1-3). La hidrogenólisis (etapa 1-4) seguida por acoplamiento de amida, mediado por o bien EDAC-HCl o bien HATU, proporcionó los ejemplos 1.5 de la invención (etapa 1-5).

Producto intermedio 1

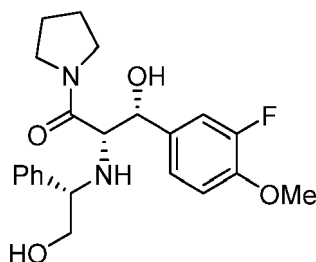


(1R,3S,5S)-1,3-bis(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-feniltetrahidro-3H,8H-oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ona

- 5 Se colocaron (S)-5-fenilmorfolin-2-ona (2,1 g, 11,9 mmol) y 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (5,5 g, 35,6 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se disolvieron en tolueno (80 ml). Se equipó el matraz con una barra de agitación magnética y una trampa de Dean-Stark. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 24 horas bajo nitrógeno y se eliminó el disolvente a vacío para producir un aceite de color amarillo pálido que solidificó tras secar a vacío. Se purificó el material mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de hexano hasta el 40 % de EtOAc/hexano) de la siguiente manera: Se colocó gel de sílice en un embudo de vidrio sinterizado de 500 ml y se suspendió con hexano. Se colocó el material encima del gel de sílice y se eluyó con 1000 ml de hexano, 1000 ml del 10 % de EtOAc/hexano, 1000 ml del 20 %, 1000 ml del 30 % 1000 ml del 40 %. La concentración de fracciones que contenían el producto deseado dio un sólido, que se trituró con éter, se filtró y se secó en un horno de vacío durante la noche a temperatura ambiente proporcionando (1R,3S,5S)-1,3-bis(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-feniltetrahidrooxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8(3H)-ona como un sólido blanquecino (1,9 g, 4,1 mmol, rendimiento del 34,3 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,36 - 7,15 (m, 7H), 7,16 - 6,96 (m, 3H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,54 - 5,16 (m, 2H), 4,53 - 4,23 (m, 2H), 4,23 - 3,98 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Producto intermedio 2

20

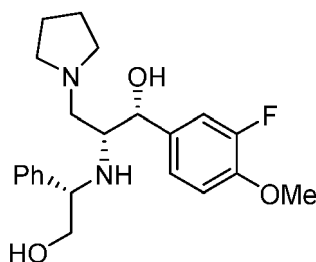


(2S,3R)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

- 25 A una disolución de (1R,3S,5S)-1,3-bis(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-feniltetrahidrooxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8(3H)-ona (1 g, 2,1 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió pirrolidina (0,89 ml, 10,7 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Tras calentar hasta 50°C durante 2 horas, se enfrió la reacción y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH, se trató con HCl 2 M y se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La finalización de la reacción requirió añadir más HCl 2 M y agitar 2 horas más. Se enfrió la reacción y se concentró a vacío. Se diluyó el material en bruto con agua y se extrajo con éter. Se trató la fase ac. con NaHCO₃ satd. hasta que era ligeramente básica. Se extrajo la mezcla con 3 x EtOAc/éter 1:1. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se secaron sobre MgSO₄. La filtración a través de gel de sílice ultrarrápido con eluyente del 5 % de MeOH/CH₂Cl₂ proporcionó (2S,3R)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona pura (0,6 g, 1,5 mmol, rendimiento del 69,7 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43 - 7,16 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,83 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 - 3,59 (m, 2H), 3,14 - 2,95 (m, 2H), 2,95 - 2,76 (m, 2H), 2,35 - 2,12 (m, 1H), 2,04 - 1,68 (m, 2H), 1,51 - 0,99 (m, 4H).

Producto intermedio 3

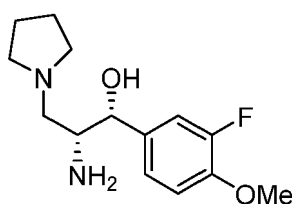
40



(1R,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

A una disolución a 0°C de (3R)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (0,4 g, 0,9 mmol) en THF seco (15 ml) se le añadió hidruro de aluminio y litio (0,10 g, 2,9 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Tras calentar hasta reflujo durante 1,5 horas para completar la reacción, se enfrió hasta 0°C y se trató gota a gota con 0,11 ml de H₂O seguido por 0,11 ml de NaOH al 15 %. Se agitó la mezcla 20 minutos y se trató con 3,3 ml de H₂O. Tras agitar durante 1 hora, se filtró la mezcla a través de Celite con eluyente de éter. Se concentró el eluyente y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH, CH₂Cl₂) para obtener (1R,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (0,3 g, 0,6 mmol, rendimiento del 62,5 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,36 - 7,21 (m, 5H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 1H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 4H), 3,08 - 2,79 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 12,5, 8,6 Hz, 1H), 2,50 - 2,30 (m, 3H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 1,81 - 1,52 (m, 3H).

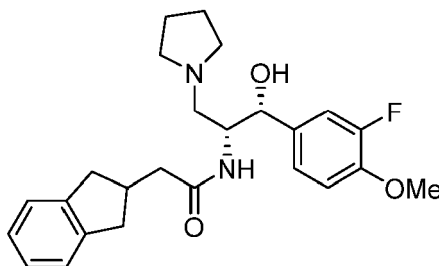
Producto intermedio 4



(1R,2R)-2-amino-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

A una disolución de (1R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (0,3 g, 0,7 mmol) en metanol (15 ml) y HCl 1 M, 10 ml, se le añadió paladio sobre carbono (al 10 %, Degussa) (0,08 g, 0,8 mmol). Se burbujeó la mezcla resultante con N₂ durante 5 minutos, luego se colocó sobre un hidrogenador Parr, se colocó brevemente a vacío, luego se llenó con gas hidrógeno. Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de Celite con eluyente de metanol y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (el 7 % de amoníaco en metanol/CH₂Cl₂) para obtener (1R,2R)-2-amino-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (0,11 g, 0,410 mmol, rendimiento del 53,1 %). ¹H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,62 - 7,61 (m, 1H), 7,03 - 6,71 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,75 - 2,26 (m, 5H), 1,78 (s. a., 4H).

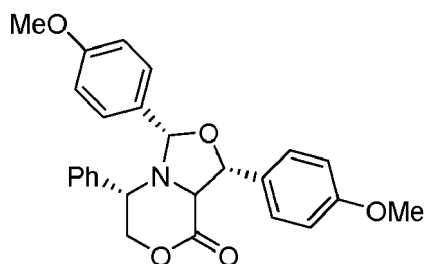
Ejemplo 1 (no según la invención)



2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

A una disolución de (1R,2R)-2-amino-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (0,1 g, 0,36 mmol) en THF 10 ml se le añadió ácido 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acético (0,08 g, 0,45 mmol), HOBt (0,06 g, 0,47 mmol), EDC (0,103 g, 0,54 mmol) seguido por DIPEA (0,14 ml, 0,83 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron NaHCO₃ satd. y EtOAc, y se extrajo de nuevo la fase ac. separada. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl satd. (3x) y se secaron (MgSO₄). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (el 2,5 % de MeOH/CH₂Cl₂ hasta del 5 % al 10 % de MeOH (con el 7 % de NH₃)/CH₂Cl₂) proporcionó 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida pura (0,05 g, 0,11 mmol, rendimiento del 28,3 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,26 (s, 2H), 7,14 (d, J = 10,3 Hz, 3H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,97 - 3,61 (m, 3H), 3,13 - 2,60 (m, 7H), 2,49 (dd, J = 15,5, 6,7 Hz, 1H), 2,43 - 2,08 (m, 3H), 1,87 (s, 4H), 1,25 (s, 4H).

Producto intermedio 5

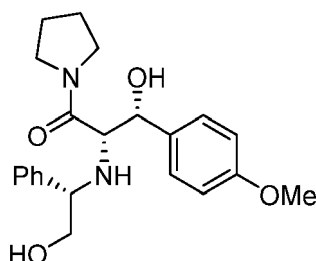


(1R,3S,5S)-1,3-bis(4-metoxifenil)-5-feniltetrahidro-3H,8H-oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ona

- 5 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 1, usando 4-metoxibenzaldehído. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,57 - 7,05 (m, 9H), 6,95 - 6,79 (m, 2H), 6,77 - 6,61 (m, 2H), 5,50 - 5,24 (m, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,25 - 4,04 (m, 1H), 3,77 (d, J = 17,0 Hz, 3H).

Producto intermedio 6

10

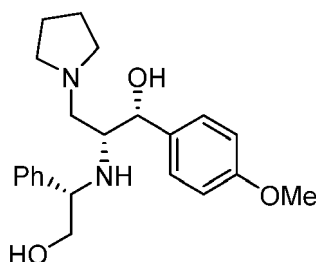


(2S,3R)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

- 15 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 2, partiendo del producto intermedio 5. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,34 - 7,07 (m, 7H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,93 - 3,34 (m, 5H), 3,17 - 2,63 (m, 3H), 2,50 - 2,11 (m, 2H), 1,95 - 1,68 (m, 1H), 1,52 - 0,76 (m, 4H).

Producto intermedio 7

20



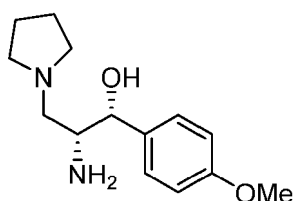
(1R,2R)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

25

Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 3, partiendo del producto intermedio 6. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,44 - 7,03 (m, 7H), 6,99 - 6,54 (m, 2H), 5,51 - 5,00 (m, 1H), 4,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,30 (m, 2H), 3,09 - 2,83 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 12,5, 8,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,17 (dd, J = 12,5, 5,7 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

30

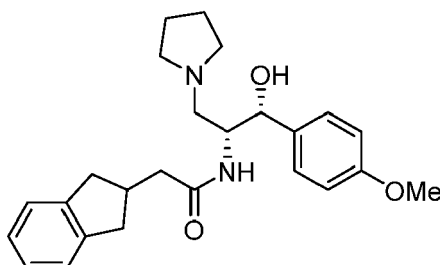
Producto intermedio 8



- 35 (1R,2R)-2-amino-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 4, partiendo del producto intermedio 7. ^1H -RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,42 - 7,15 (m, 2H), 6,99 - 6,67 (m, 2H), 4,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,75 - 2,26 (m, 5H), 1,78 (s. a., 4H).

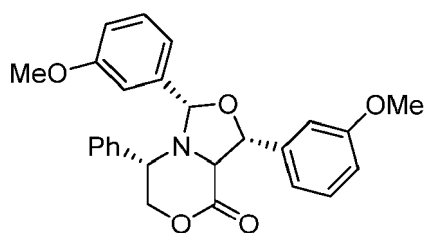
Ejemplo 2 (no según la invención)



2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, partiendo del producto intermedio 8. ^1H -RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,39 - 7,21 (m, 2H), 7,13 (s, 4H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,43 - 4,09 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,14 - 2,61 (m, 6H), 2,50 (dd, J = 15,6, 6,9 Hz, 1H), 2,42 - 2,08 (m, 2H), 1,93 - 1,70 (m, 3H).

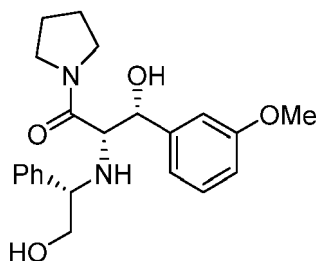
Producto intermedio 9



(1R,3S,5S)-1,3-bis(3-metoxifenil)-5-feniltetrahidro-3H,8H-oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 1, partiendo de 3-metoxibenzaldehído. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,33 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 2H), 7,28 - 7,09 (m, 5H), 7,07 - 6,86 (m, 3H), 6,88 - 6,68 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 5,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,26 (m, 2H), 4,26 - 4,01 (m, 2H), 3,68 (m, 6H).

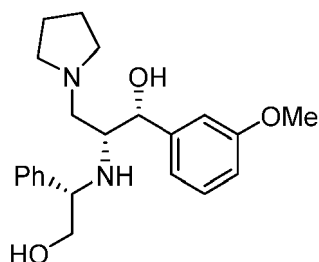
Producto intermedio 10



(2S,3R)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-3-(3-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 2, partiendo del producto intermedio 9. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,38 - 7,05 (m, 4H), 6,96 - 6,82 (m, 3H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,51 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,24 - 3,07 (m, 3H), 2,45 - 2,42 (m, 2H), 1,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,50-1,38 (m, 4H).

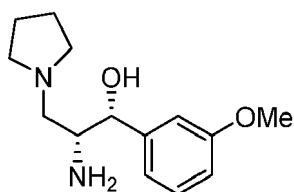
Producto intermedio 11



(1R,2R)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-1-(3-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

- 5 Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 3, partiendo del producto intermedio 10. ^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 - 7,20 (m, 4H), 7,23 - 7,01 (m, 2H), 7,02 - 6,60 (m, 3H), 4,54 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,71 - 3,39 (m, 3H), 2,68 (dd, J = 12,5, 8,7 Hz, 2H), 2,26 (dd, J = 12,5, 5,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H).

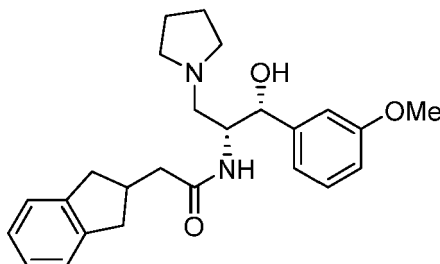
10 Producto intermedio 12



(1R,2R)-2-amino-1-(3-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

- 15 Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 4, partiendo del producto intermedio 11. ^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,27 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 6,99 - 6,85 (m, 1H), 6,89 - 6,68 (m, 1H), 4,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,88 - 2,34 (m, 6H), 1,79 (p, J = 3,4 Hz, 5H).

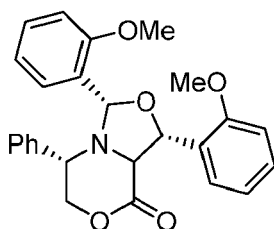
20 Ejemplo 3 (no según la invención)



2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

- 25 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, partiendo del producto intermedio 12. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 - 7,19 (m, 4H), 7,13 (s, 4H), 7,00 - 6,69 (m, 3H), 5,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,16 - 4,96 (m, 1H), 4,46 - 4,06 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,12 - 2,61 (m, 5H), 2,49 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 2,41 - 2,06 (m, 4H), 1,81 (d, J = 5,9 Hz, 4H).

30 Producto intermedio 13

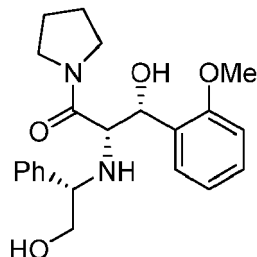


- 35 (1R,3S,5S)-1,3-bis(2-metoxifenil)-5-feniltetrahydro-3H,8H-oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 1, partiendo de 2-metoxibenzaldehído. ^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,59 - 7,30 (m, 13H), 4,44-4,20 (m, 6H), 4,00-3,85 (m, 6H).

Producto intermedio 14

5

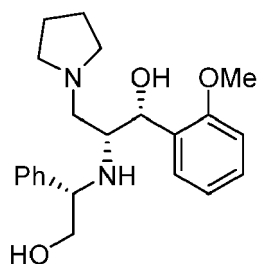


(2S,3R)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-3-(2-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

- 10 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 2, partiendo del producto intermedio 13. ^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,30 - 7,20 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 2H), 5,04 (m, 2H), 5,39- 5,35 (m, 2H), 4,37 - 4,34 (m, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 5H).

Producto intermedio 15

15

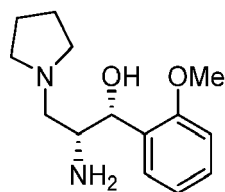


(1R,2R)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-1-(2-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

- 20 Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 3, partiendo del producto intermedio 14. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,75 (s, 1H), 7,62 - 7,30 (m, 4H), 7,0-6,97 (m, 3H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 3H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,33-2,29 (m, 6H), 1,68 (s. a., 4H).

Producto intermedio 16

25



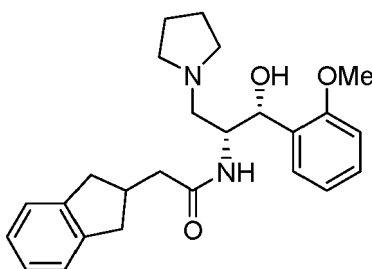
(1R,2R)-2-amino-1-(2-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

30

Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 4, partiendo del producto intermedio 15. ^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,13 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,22 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,70 - 2,35 (m, 2H), 2,16 - 1,51 (m, 4H).

35

Ejemplo 4 (no según la invención)

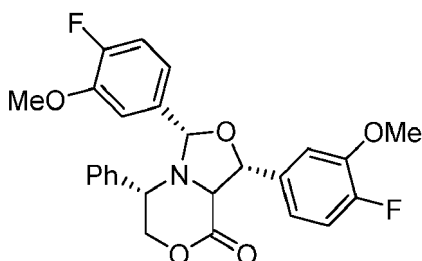


2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

- 5 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, partiendo del producto intermedio 16. ¹H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,47 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,07 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11-6,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,38 - 5,19 (m, 1H), 4,36- 4,35 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,10 - 2,87 (m, 2H), 2,87 - 2,65 (m, 7H), 2,50 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 15,6, 6,7 Hz, 1H), 2,32 - 2,03 (m, 2H), 1,93 - 1,64 (m, 4H).

10

Producto intermedio 17

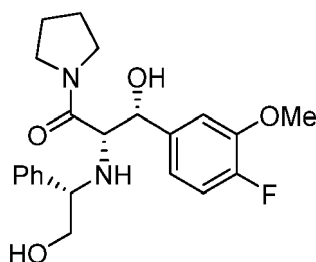


- 15 (1R,3S,5S)-1,3-bis(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-feniltetrahidro-3H,8H-oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 1, partiendo de 3-metoxi-4-fluorobenzaldehído. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 - 7,09 (m, 7H), 7,10 - 6,74 (m, 4H), 5,45 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,73 - 4,41 (m, 2H), 4,36- 4,34 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 10,7, 3,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

20

Producto intermedio 18

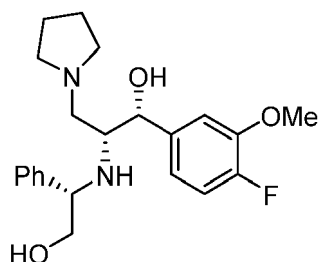


- 25 (2S,3R)-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 2, partiendo del producto intermedio 17. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,41 - 7,13 (m, 5H), 7,10 - 6,87 (m, 2H), 6,83 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,95 - 3,63 (m, 4H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,04- 3,01 (m, 2H), 2,93 - 2,76 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,23 (m, 4H).

30

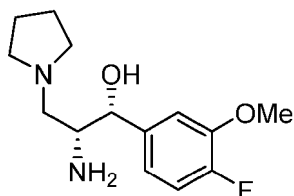
Producto intermedio 19



(1R,2R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

- 5 Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 3, partiendo del producto intermedio 18. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 - 7,20 (m, 3H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 7,09 - 6,93 (m, 2H), 6,83-6,81(m, 1H), 4,51 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 - 3,48 (m, 4H), 3,01 - 2,84 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,27 (s. a., 4H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 1,71 (s. a., 4H).

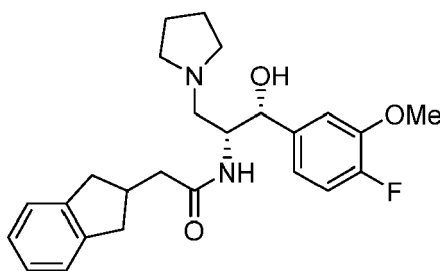
10 Producto intermedio 20



(1R,2R)-2-amino-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

- 15 Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 4, partiendo del producto intermedio 19. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,23 - 6,94 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,34 - 4,11 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,08 - 2,52 (m, 6H), 2,49 (dd, J = 15,5, 6,3 Hz, 1H), 2,35 - 2,03 (m, 3H), 1,81 (d, J = 5,3 Hz, 3H).

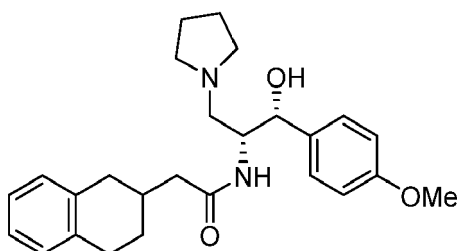
20 Ejemplo 5 (no según la invención)



- 25 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-(((1R,2R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, partiendo del producto intermedio 20. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22 - 6,94 (m, 5H), 6,85 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,87 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,11 - 2,55 (m, 7H), 2,55 - 2,11 (m, 5H), 1,84 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

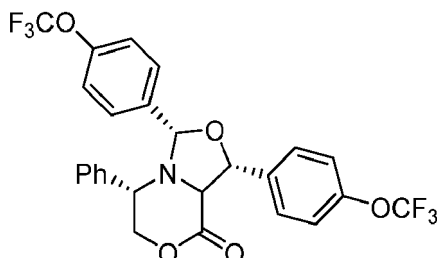
30 Ejemplo 6 (no según la invención)



- 35 N-(((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, partiendo del producto intermedio 8 y ácido 1,2,3,4-tetrahidronafaleno-2-ilacético. ¹H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,29 - 7,25 (m, 3H), 7,20 - 6,95 (m, 3H), 6,99 - 6,73 (m, 2H), 5,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,77 (d, J = 24,9 Hz, 3H), 3,20 - 2,80 (m, 2H), 2,56 - 2,73 (m, 8H), 2,32 - 1,99 (m, 5H), 1,81 (m, 4H).

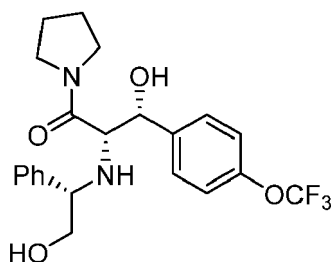
Producto intermedio 21



(1R,3S,5S)-5-fenil-1,3-bis(4-(trifluorometoxi)fenil)tetrahidro-3H,8H-oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 1, partiendo de 4-trifluorometoxibenzaldehído. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,08 (m, 7H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,51 - 5,30 (m, 2H), 4,72 - 4,26 (m, 2H), 4,26 - 3,90 (m, 4H).

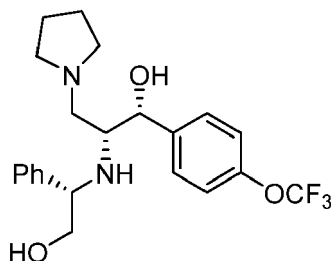
Producto intermedio 22



(2S,3R)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-1-(pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 2, partiendo del producto intermedio 21. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,02 (m, 7H), 5,49 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 6,4, 4,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,43 (ddd, J = 9,6, 6,8, 4,7 Hz, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,78 - 2,51 (m, 2H), 2,51 - 2,38 (m, 1H), 2,08 - 1,82 (m, 1H), 1,23-1,21 (m, 3H).

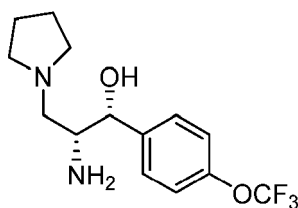
Producto intermedio 23



(1R,2R)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol

Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 3, partiendo del producto intermedio 22. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 - 7,16 (m, 12H), 7,15 - 6,99 (m, 2H), 4,57 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 2H), 3,64 - 3,41 (m, 4H), 3,17 - 2,79 (m, 3H), 2,67 (dd, J = 12,4, 8,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,26 (dd, J = 12,5, 5,8 Hz, 3H), 1,89 - 1,39 (m, 7H).

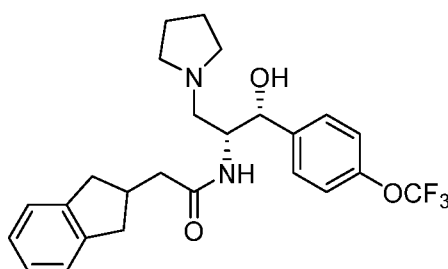
Producto intermedio 24



(1R,2R)-2-amino-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol

- 5 Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 4, partiendo del producto intermedio 23. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 - 7,10 (m, 4H), 4,70 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,16 (m, 3H), 3,02 - 2,34 (m, 3H), 9,32 - 9,03 (m, 4H).

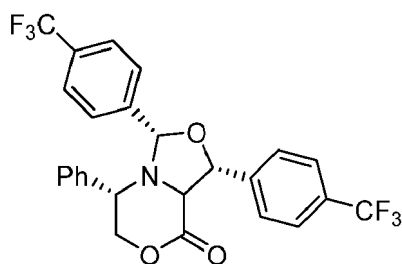
Ejemplo 7



2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)acetamida

- 15 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, partiendo del producto intermedio 24. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 2,97 - 2,72 (m, 8H), 2,49 (dd, J = 15,6, 6,4 Hz, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 3H), 1,83 (s. a., 4H).

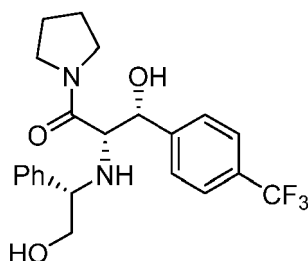
Producto intermedio 25



(1R,3S,5S)-5-fenil-1,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-3H,8H-oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ona

- 25 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 1, partiendo de 4-trifluorometilbenzaldehído. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,65- 7,61 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 6H), 7,35 - 7,02 (m, 5H), 5,69 - 5,30 (m, 2H), 4,58 - 4,30 (m, 2H), 4,31 - 3,99 (m, 2H).

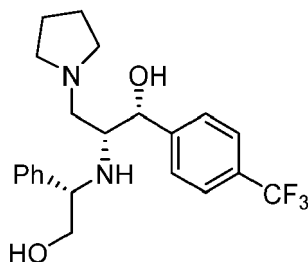
Producto intermedio 26



(2S,3R)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-1-(pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 2, partiendo del producto intermedio 25. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,460 - 7,36 (m, 3H), 7,26 - 7,12 (m, 4H), 5,37 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,77 - 2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,38 (m, 1H), 2,11 - 1,72 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 3H).

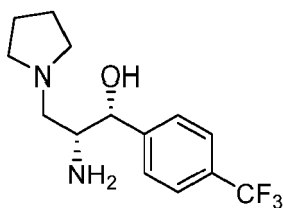
Producto intermedio 27



(1R,2R)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol

Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 3, partiendo del producto intermedio 26. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,40 - 7,15 (m, 6H), 7,08 (m, 1H), 4,62 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,35 (m, 2H), 3,00 (s. a., 1H), 2,38- 2,32 (m, 3H), 2,29 - 1,99 (m, 5H), 1,72 (m, 3H).

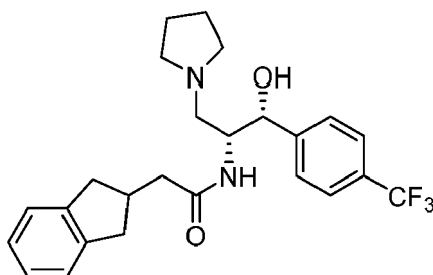
Producto intermedio 28



(1R,2R)-2-amino-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol

Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 4, partiendo del producto intermedio 27. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,36 (m, 2H), 7,22 - 6,80 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,87 - 1,87 (m, 5H), 1,89 - 1,42 (m, 3H).

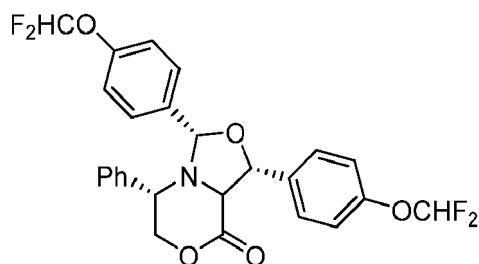
Ejemplo 8 (no según la invención)



2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)acetamida

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, partiendo del producto intermedio 28. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,74 - 7,46 (m, 4H), 7,25 - 6,80 (m, 4H), 5,02 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,97 - 2,54 (m, 9H), 2,54 - 2,38 (m, 1H), 2,38 - 2,07 (m, 3H), 2,04 - 1,57 (m, 4H).

Producto intermedio 29

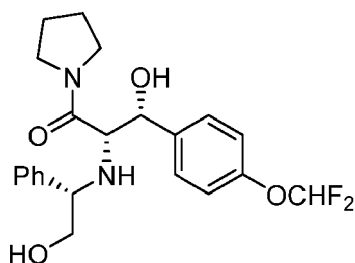


(1R,3S,5S)-1,3-bis(4-(difluorometoxy)fenil)-8-oxo-5-feniltetrahidro-1H,3H-oxazolo[4,3-c][1,4]oxazina

- 5 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 1, partiendo de 4-difluorometoxibenzaldehído. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,76 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,30 (m, 4H), 7,30 - 7,00 (m, 7H), 6,04 - 5,61 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 4,55 - 4,06 (m, 2H), 4,00 (d, J = 4,7 Hz, 1H).

Producto intermedio 30

10

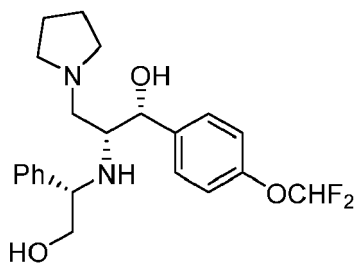


1-((2S,3R)-3-(4-(difluorometoxy)fenil)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)propanoil)pirrolidina

- 15 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 2, partiendo del producto intermedio 29. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,46 - 7,11 (m, 7H), 7,04 (m, 2H), 6,46 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,89 - 3,59 (m, 2H), 3,12 - 2,70 (m, 4H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,28 (4H).

Producto intermedio 31

20

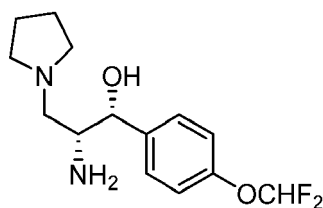


1-((2R,3R)-3-(4-(difluorometoxy)fenil)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)propil)pirrolidina

- 25 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 3, partiendo del producto intermedio 30. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 - 7,15 (m, 6H), 7,21 - 6,89 (m, 3H), 6,52 (td, J = 74,0, 1,6 Hz, 1H), 4,73 - 4,38 (m, 1H), 3,89 - 3,40 (m, 5H), 2,76 - 2,45 (m, 2H), 2,36 (2H), 2,26 - 2,02 (m, 3H), 1,69 (m, 4H).

Producto intermedio 32

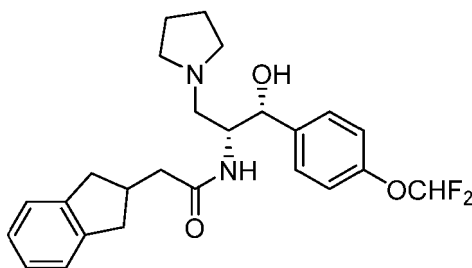
30



1-((2R,3R)-2-amino-3-(4-(difluorometoxy)fenil)-3-hidroxipropil)pirrolidina

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 4, partiendo del producto intermedio 31. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,10-7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,51 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,80 - 2,33 (m, 5H), 2,05 - 1,08 (m, 4H).

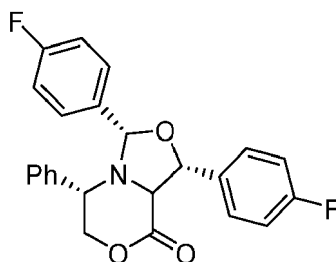
5 Ejemplo 9



N-((1R,2R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, partiendo del producto intermedio 32. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,37 - 7,35 (m, 2H), 7,13 - 7,10 (m, 5H), 6,48 (t, J = 74,9 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 1H), 3,13 - 2,61 (m, 8H), 2,49 (dd, J = 15,6, 6,6 Hz, 1H), 2,36 - 2,02 (m, 4H), 1,83 (t, J = 5,0 Hz, 4H).

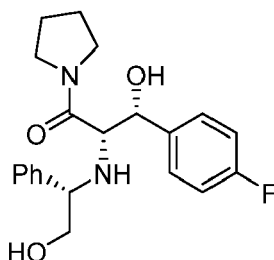
15 Producto intermedio 33



(1R,3S,5S)-1,3-bis(4-fluorofenil)-5-feniltetrahidro-3H,8H-oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 1, partiendo de 4-fluorobenzaldehído. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,25 - 7,07 (m, 4H), 7,07 - 6,90 (m, 5H), 6,83 (td, J = 8,6, 1,4 Hz, 2H), 6,77 - 6,49 (m, 2H), 5,19 - 5,22 (m, 2H), 4,20 - 4,14 (m, 2H), 3,92 - 3,95 (m, 2H).

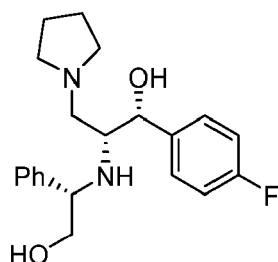
25 Producto intermedio 34



(2S,3R)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 2, partiendo del producto intermedio 33. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,34 - 7,06 (m, 7H), 6,97 (m, 2H), 5,15 - 4,91 (m, 1H), 4,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,66 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 26,6, 7,1 Hz, 1H), 3,17 - 2,78 (m, 2H), 2,40 - 2,12 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,75 - 1,52 (m, 2H), 1,52 - 0,97 (m, 3H).

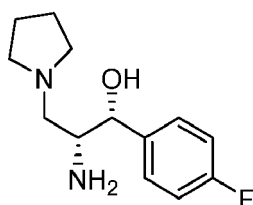
35 Producto intermedio 35



(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-(((S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

- 5 Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 3, partiendo del producto intermedio 34. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 - 7,23 (m, 7H), 7,15-6,99 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 4,90 - 4,37 (m, 1H), 4,37 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,18 (m, 2H), 3,18 - 2,76 (m, 1H), 2,80 - 2,10 (m, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 5H).

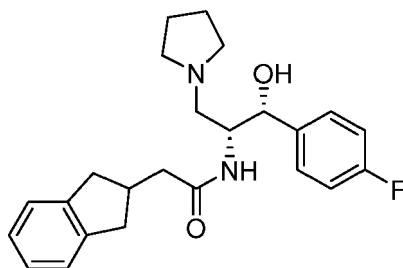
Producto intermedio 36



(1R,2R)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

- 15 Preparado mediante un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 4, partiendo del producto intermedio 35. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,41 - 7,12 (m, 2H), 7,12 - 6,65 (m, 2H), 4,88 - 4,48 (m, 1H), 3,61 - 3,37 (m, 1H), 3,29 - 2,91 (m, 2H), 2,84 - 2,24 (m, 6H), 1,78 (s. a., 4H).

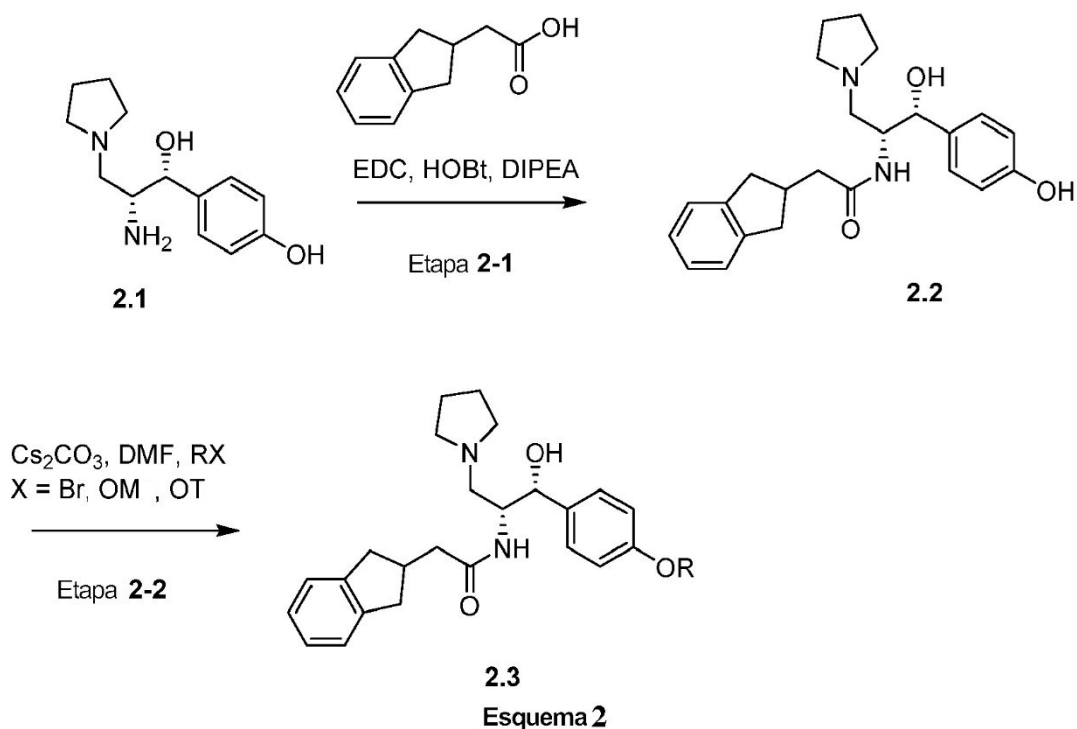
Ejemplo 10 (no según la invención)



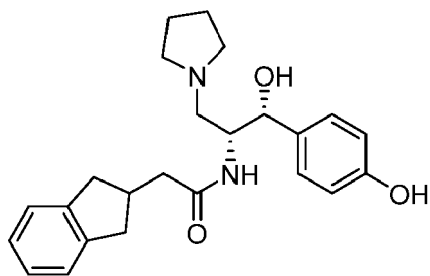
2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

- 25 Preparada mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, partiendo del producto intermedio 36. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,36-7,32 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 6,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,31 - 4,29 (m, 2H), 3,03- 2,69 (m, 5H), 2,48 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 2H), 2,33 - 2,08 (m, 3H), 2,08 - 1,69 (m, 5H).

Los ejemplos 11 y 12 se prepararon mediante el procedimiento general mostrado en el esquema 2.



Producto intermedio 37 (2.2)



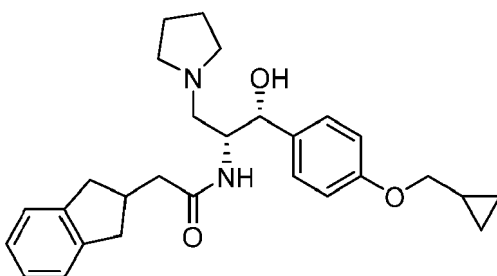
5

2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida

A una disolución de 4-((1R,2R)-2-amino-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)fenol (2.1, preparado tal como se describió en el documento WO 03/008399 A1 del 30 de enero de 2003), ácido 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acético (0,075 g, 0,43 mmol), EDC (0,066 g, 0,43 mmol) y HOBT (0,058 g, 0,43 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió base de Hunig (0,11 g, 0,86 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso satd. (2x), NaCl acuoso satd. y se secó (MgSO₄). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida (0,03 g, 0,07 mmol, rendimiento del 92 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,15 - 7,09 (m, 6H), 6,73-6,75 (m, 2H), 6,05 - 6,04 (m, 1H), 5,02-5,01 (m, 1H), 4,28-4,30 (m, 1H), 3,76 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,29 - 2,95 (m, 4H), 2,86 - 2,63 (m, 5H), 2,48 (m, 1H), 2,39 - 2,16 (m, 2H), 1,79 (s. a., 4H).

Ejemplo 11 (no según la invención)

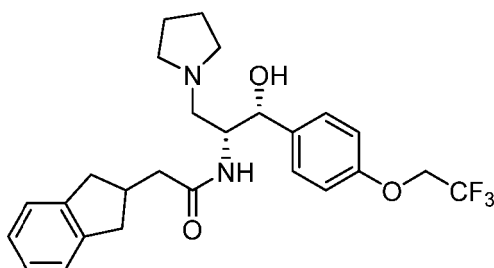
20



N-((1R,2R)-1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida

A una disolución de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida (producto intermedio 37, 0,04 g, 0,101 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,050 g, 0,152 mmol) seguido por (bromometil)ciclopropano (0,016 g, 0,122 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 80°C. Se enfrió la mezcla y se diluyó con EtOAc/Et₂O 1:1. Se lavaron los extractos orgánicos con NaCl acuoso satd. (3x) y se secaron (MgSO₄). La concentración y purificación mediante cromatografía ultrarrápida (el 5 % de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó N-((1R,2R)-1-(ciclopropilmetoxi)fenil)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida (15 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 33,0 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,28 - 7,25 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 4H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 5,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,76 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,29 - 2,95 (m, 4H), 2,95 - 2,61 (m, 4H), 2,48 (dd, J = 15,5, 7,1 Hz, 1H), 2,39 - 2,11 (m, 3H), 1,96 (s. a., 4H), 1,28 - 1,25 (m, 1H), 0,62 - 0,65 (m, 2H), 0,32 - 0,35 (m, 2H).

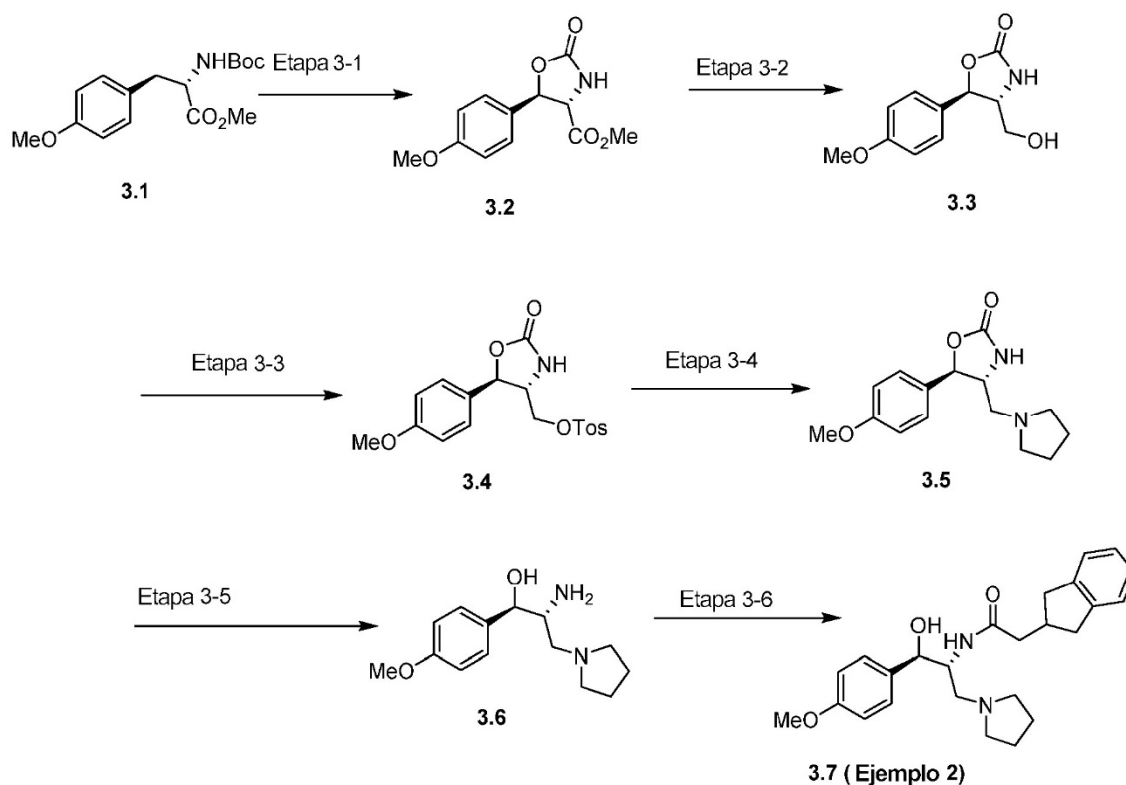
Ejemplo 12



2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)propan-2-il)acetamida

A una disolución de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida (0,04 g, 0,10 mmol) en DMF, 2 ml, se le añadió carbonato de cesio (0,050 g, 0,15 mmol) seguido por 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,03 g, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 80°C, se enfrió y se diluyó con EtOAc/Et₂O 1:1. Se lavaron los extractos orgánicos con NaCl acuoso satd. (3x) y se secaron (MgSO₄). La concentración y purificación mediante cromatografía ultrarrápida (el 5 % de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)propan-2-il)acetamida (16 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 33,1 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,45 - 7,17 (m, 3H), 7,11 (s, 4H), 7,02 - 6,56 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 5,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (m, 3H), 3,25 - 2,90 (m, 6H), 2,90 - 2,58 (m, 4H), 2,58 - 2,39 (m, 1H), 2,39 - 2,06 (m, 2H), 1,96 (s. a., 4H).

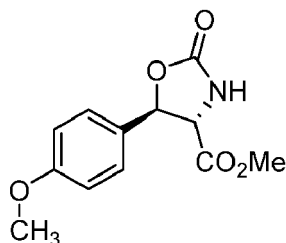
Método alternativo de síntesis de compuestos de fórmula estructural (I)



Esquema 3

En el esquema 3 se ejemplifica una ruta de síntesis alternativa mediante la preparación del ejemplo 2.

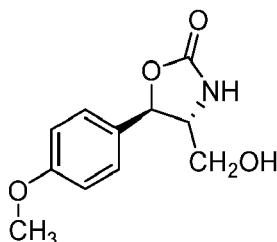
- 5 (Etapa 3-1): Se trata (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo (3.1, éster metílico de O-metil-N-terc-butoxicarbonil-1-tirosina) con persulfato de potasio y sulfato de cobre (tal como notifican Buckley *et al.* Synlett, 2011, n.º 10, 1399-1402) para obtener (4S,5R)-5-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de metilo 3.2 de una manera diastereoselectiva. La reducción posterior con borohidruro de sodio (etapa 3-2) proporciona (4R,5R)-4-(hidroximetil)-5-(4-metoxifenil)oxazolidin-2-ona 3.3 (Buckley *et al.* Synlett, 2011, n.º 10, 1399-1402). Este material se
- 10 convierte en el tosilato 3.4 (etapa 3-3) y posteriormente se hace reaccionar con pirrolidina para obtener (4R,5R)-5-(4-metoxifenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)oxazolidin-2-ona 3.5 (etapa 3-4) de una manera similar a la descrita por Polt *et al.* J. Org. Chem. 1998, 63, 8837-8842. Pueden usarse otros grupos salientes perfluoroalquilsulfonato y sulfonato en lugar del tosilato, por ejemplo, pero sin limitarse a, triflato, mesilato, brosilato, besilato, esilato y nosilato. La hidrólisis del carbamato (etapa 3-5) proporciona aminoalcohol 3.6. El acoplamiento de amida mediado por EDAC-HCl (etapa 3-6) proporciona 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida 3.7 (ejemplo 2). Este material es idéntico a 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida preparad mediante la ruta descrita en el esquema 2. A continuación se proporcionan detalles experimentales:
- 15



(4S,5R)-5-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de metilo (3.2)

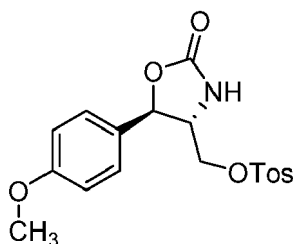
- 25 A una disolución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo (0,2 g, 0,65 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se le añadió una disolución de persulfato de potasio (0,35 g, 1,3 mmol) en agua (7,8 ml) seguido por una disolución de sulfato de cobre (II) (0,02 g, 0,13 mmol) en agua (1,8 ml). Se calentó la reacción hasta 70°C, se agitó 3 horas y luego se enfrió y se concentró a vacío. Se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc, y se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución satd. de NaCl, y se secaron (MgSO₄). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (elución con EtOAc/hexano para eliminar impurezas, seguido por el 100 % de EtOAc para eluir el producto), proporcionando (4S,5R)-5-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de metilo (0,08
- 30

g, 0,32 mmol, rendimiento del 49 %). ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,35 - 7,33 (m, 2H), 6,92 - 6,94 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).



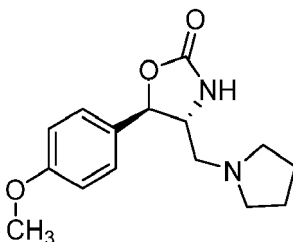
5
(4R,5R)-4-(hidroximetil)-5-(4-metoxifenil)oxazolidin-2-ona (3.3)

A una disolución de (4S,5R)-5-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de metilo (0,05 g, 0,223 mmol) en etanol absoluto (2 ml) se le añadió borohidruro de sodio (8,4 mg, 0,22 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se enfrió la disolución en un baño de hielo y se trató con HCl 6 M (2 ml). Se eliminó el etanol a presión reducida y se extrajo la disolución acuosa con EtOAc (2x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución acuosa satd. de NaCl y se secaron (MgSO_4). Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para obtener (4R,5R)-4-(hidroximetil)-5-(4-metoxifenil)oxazolidin-2-ona (0,04 g, 0,18 mmol, rendimiento del 80 %). ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 6,95 - 6,89 (m, 3H), 5,30 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,70 (m, 5H), 3,69 (s, 1H).



20
4-metilbencenosulfonato de ((4R,5R)-5-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metilo (3.4)

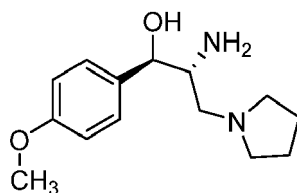
A una disolución de (4R,5R)-4-(hidroximetil)-5-(4-metoxifenil)oxazolidin-2-ona (0,06 g, 0,269 mmol) en piridina seca (2 ml) se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (0,051 g, 0,27 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla resultante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la concentración a presión reducida, se filtró el residuo a través de un tapón de gel de sílice con eluyente de EtOAc/hexano 1:1. La concentración a vacío proporcionó 4-metilbencenosulfonato de ((4R,5R)-5-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metilo (0,05 g, 0,13 mmol, rendimiento del 49 %). ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 - 7,10 (m, 2H), 7,00 - 6,72 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,02 (m, 2H), 4,02 - 3,88 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).



30
(4R,5R)-5-(4-metoxifenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)oxazolidin-2-ona (3.5)

A un tubo de presión se le añadió 4-metilbencenosulfonato de ((4R,5R)-5-(4-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metilo (0,05 g, 0,13 mmol) seguido por THF (5 ml), luego pirrolidina (0,03 ml, 0,39 mmol). Se selló la mezcla resultante y se calentó a 70°C durante 48 horas. Tras el enfriamiento y la concentración a vacío, se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH/ CH_2Cl_2) para obtener (4R,5R)-5-(4-metoxifenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)oxazolidin-2-ona (0,02 g, 0,07 mmol, rendimiento del 54,6 %) como un aceite amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,31 - 7,29 (m, 2H), 6,93 - 6,91 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 5,12 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,93 - 3,75 (m, 3H), 3,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,57 - 3,22 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 2,70 - 2,47 (m, 2H), 2,09 - 1,81 (m, 3H), 1,81 - 1,61 (m, 3H).

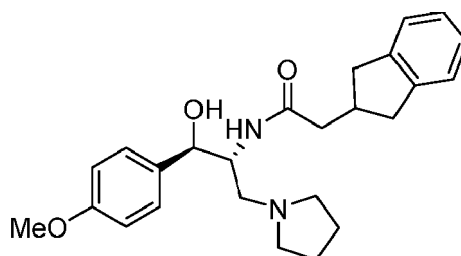
40



(1R,2R)-2-amino-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (3.6)

- 5 A una disolución de (4R,5R)-5-(4-metoxifenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)oxazolidin-2-ona (0,02 g, 0,072 mmol) en metanol:agua (4:1) se le añadió KOH ac. 2 M (0,5 ml). Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 16 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó (1R,2R)-2-amino-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol puro (0,02 g, 0,06 mmol, rendimiento del 83 %). Sistema de HPLC A (t_R = 2,27 min).

10



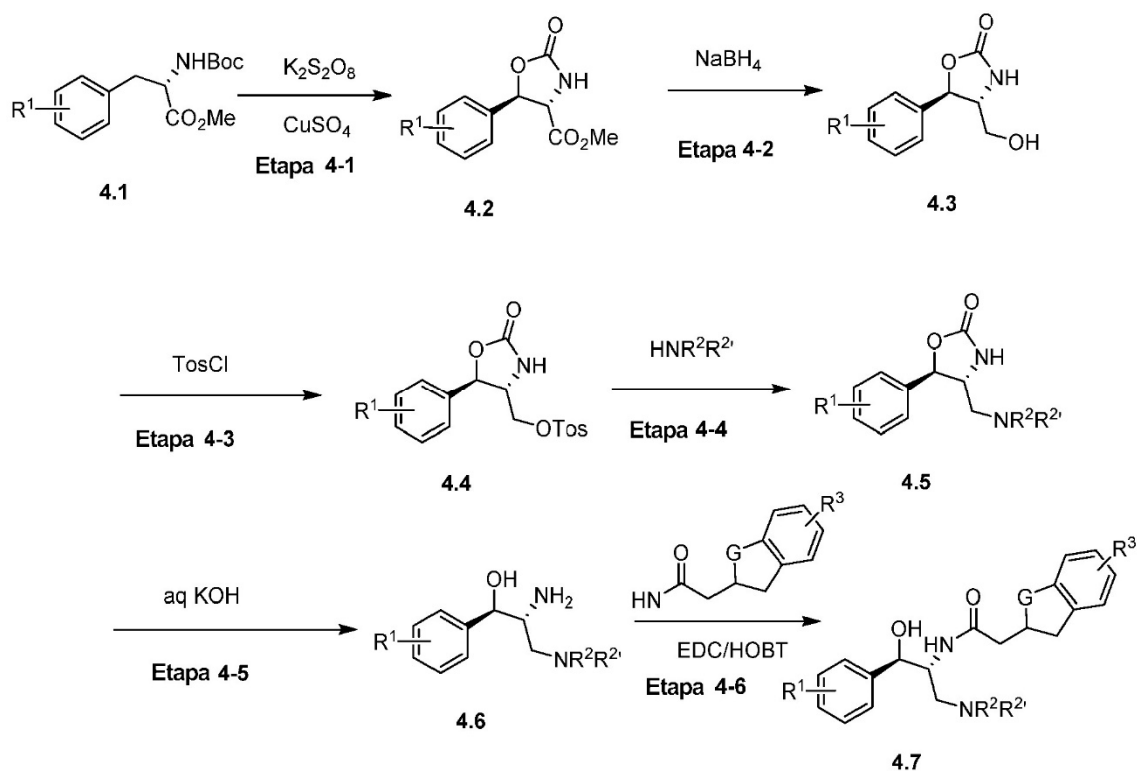
2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida (3.7, ejemplo 2)

15

- A una mezcla de (1R,2R)-2-amino-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (0,02 g, 0,080 mmol), ácido 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acético (0,015 g, 0,09 mmol), EDC (0,020 g, 0,104 mmol) y HOBT (0,02 g, 0,10 mmol) se le añadió THF seco (2 ml) seguido por base de Hunig (0,11 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso satd. (2x), NaCl acuoso satd. y se secó (MgSO₄). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida (0,03 g, 0,073 mmol, rendimiento del 92 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,27 - 7,25 (m, 3H), 7,12-7,11 (m, 4), 6,91-6,88 (m, 2H), 5,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,08 - 2,80 (m, 4H), 2,80 - 2,56 (m, 4H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,42 - 1,99 (m, 4H), 1,80 (s, 4H).

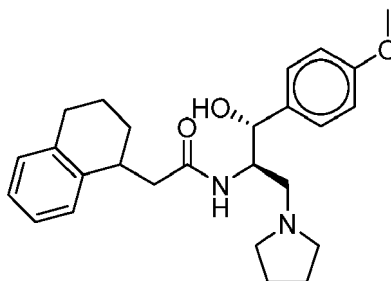
25

Más generalmente, pueden prepararse compuestos de fórmula estructural (I) tal como se muestra en el esquema 4. Los ésteres metílicos de N-terc-butoxi-1-fenilalanina monosustituidos de partida (4.1) pueden prepararse mediante numerosos métodos de síntesis publicados conocidos por un experto en la técnica.



Los ejemplos 13-17 se prepararon por medio del esquema 1 dado a conocer anteriormente.

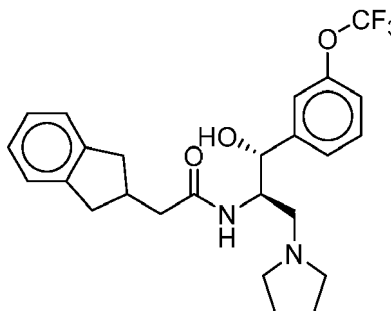
5 Ejemplo 13 (no según la invención)



N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida

10 ^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 4H), 6,87 (dd, $J = 12,9, 8,4$ Hz, 1H), 5,89 (dd, $J = 23,6, 7,6$ Hz, 2H), 4,97 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 3,1$ Hz, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,94 - 2,61 (m, 8H), 2,53 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,86 - 1,51 (m, 8H).

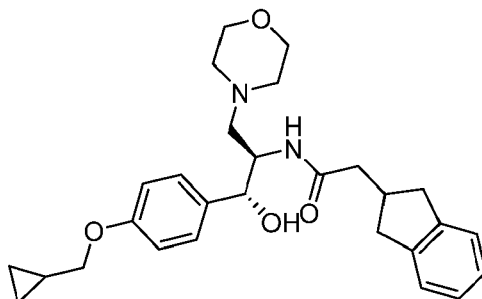
15 Ejemplo 14



2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)acetamida

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,44 - 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 6H), 6,24 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,61 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 2H), 3,20 - 2,75 (m, 4H), 2,72 - 2,42 (m, 5H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 1,77 (m, 4H).

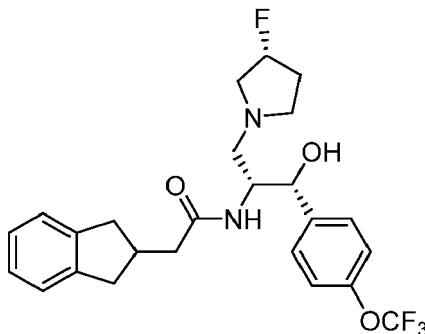
5 Ejemplo 15 (no según la invención)



10 N-((1R,2R)-1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-1-hidroxi-3-morfolinopropan-2-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,23 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).

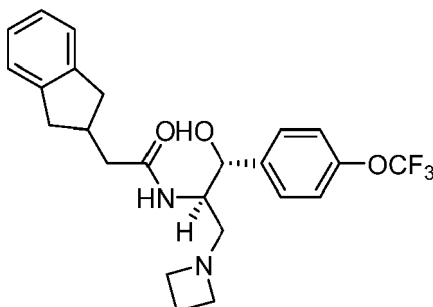
15 Ejemplo 16



20 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-3-(R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1-hidroxi-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)acetamida

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,41 - 7,37, 7,35, 7,33 - 7,26, 7,21, 7,17 - 7,07, 6,03 - 5,92, 5,24 - 5,00, 4,30 - 4,17, 3,14 - 2,61, 2,59 - 2,47, 2,38 - 2,25, 2,23 - 2,17, 2,14 - 1,97.

25 Ejemplo 17



30 N-((1R,2R)-3-(azetidin-1-il)-1-hidroxi-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,41 - 7,33, 7,20, 7,16 - 7,05, 5,80, 5,11 - 5,03, 4,19 - 4,09, 3,46 - 3,27, 3,05 - 2,92, 2,89 - 2,78, 2,77 - 2,68, 2,65 - 2,51, 2,47, 2,27 - 2,20, 2,18 - 2,06.

Inhibición de GCS

Se conocen inhibidores de GCS. Algunos inhibidores de GCS, por ejemplo, eliglustat y miglustat, presentan suficiente actividad para inhibir la actividad de GCS y, por tanto, se han propuesto como adecuados para tratar enfermedades relacionadas con la acumulación de glicolípidos. Desafortunadamente, estos compuestos y/o su perfil farmacológico no son completamente satisfactorios. Por ejemplo, miglustat es capaz de cruzar la BHE, pero no alcanza niveles en el SNC que excedan su CI_{50} y muchos de sus efectos están fuera de diana o debido a su posible actividad como chaperona química para beta-glucocerebrosidasa. Eliglustat tiene mayor potencia que miglustat en la inhibición de GCS, pero no puede cruzar la BHE. Por consiguiente, no pueden tratarse enfermedades que requieren que un fármaco terapéutico cruce la BHE. En consecuencia, existe una necesidad en curso de proporcionar nuevos compuestos que inhiban eficaz y selectivamente GCS y, en algunas realizaciones, sean capaces de cruzar la BHE. Los compuestos de fórmula estructural (I) presentan estas propiedades beneficiosas.

Para demostrar la capacidad de los presentes inhibidores de GCS de reducir la acumulación de glicolípidos en lisosomas y cruzar el BHE, se prepararon y se sometieron a ensayo compuestos de la invención. Los compuestos de fórmula estructural (I) también son inhibidores de GCS más potentes en las células y presentan una estabilidad metabólica mejorada en comparación con los inhibidores de GCS previos.

Los compuestos se examinaron para determinar la inhibición de GCS en ensayos de células rotas y células completas, y para determinar el reconocimiento del sustrato MDR1. Se encontró que los compuestos de fórmula estructural (I) inhiben la GCS a bajas concentraciones nanomolares con poco o ningún reconocimiento aparente por MDR1. Además, la administración intraperitoneal del presente compuesto a ratones durante 3 días dio como resultado una disminución significativa dependiente de la dosis del contenido de glucosilceramida cerebral, efecto no observado en ratones a los que se les administró en paralelo tartrato de eliglustat.

Los compuestos de la fórmula estructural (I) retienen la actividad contra GCS y eliminan la especificidad de sustrato para la proteína MDR1. Como resultado, se han proporcionado compuestos novedosos que inhiben la GCS tanto en el cerebro como en los órganos periféricos.

EnsayosMateriales

Genzyme Corporation proporcionó N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo-[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)octanamida (tartrato de eliglustat). $[^3H]$ Vinblastina y $[^{14}C]$ manitol se adquirieron de American Radiolabeled Chemicals (St Louis, MO).

Actividad de GCS

Se midió la actividad enzimática tal como se describió anteriormente (9). Se incubaron homogenados de células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) (120 μ g de proteína) con difosfato de uridina- $[^3H]$ glucosa (100.000 cpm) y liposomas consistentes en 85 μ g de octanoilesfingosina, 570 μ g de dioleoilfosfatidilcolina y 100 μ g de sulfátido de sodio en una mezcla de reacción de 200 μ l y se mantuvieron durante 1 h a 37°C. Se dispersaron derivados de PDMP disueltos en dimetilsulfóxido (concentración final < 1 % que no afectó a la actividad enzimática) en la mezcla de reacción después de añadir los liposomas.

Inhibición de GCS en células MDCKII

Se obtuvieron células (WT-)MDCKII originales y células MDCKII transducidas retroviralmente con ADNc de MDR-1 del Instituto Neerlandés del Cáncer. Ambas líneas celulares se mantuvieron de la manera habitual en medio compuesto por Opti-Mem/F12 (1:1), FBS al 5 %, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 μ g/ml y L-glutamina 200 mM. Se descongelaron de manera reciente células MDCKII a partir de ampollas congeladas cada dos meses. Los niveles de proteína de MDR1 en las células MDR1-MDCKII se midieron mensualmente, y los pases de células MDR1-MDCKII se interrumpieron inmediatamente cuando se observó una reducción de los niveles de MDR1 mediante inmunotransferencia de tipo Western usando anticuerpo monoclonal anti-MDR1 humana (Abcam C219).

Se prepararon disoluciones madre de inhibidores de glicoesfingolípidos insolubles en agua (100 mM) disolviendo cada inhibidor en etanol al 100 % tal como se describió anteriormente (3). Entonces, se diluyeron las disoluciones de inhibidor-etanol 50X en solución salina tamponada con fosfato-albúmina sérica bovina deslipidada 2 mM para hacer complejos de albúmina sérica bovina-inhibidor de glicoesfingolípidos solubles en agua. Los complejos de inhibidor-albúmina sérica bovina se esterilizaron por filtración y se almacenaron a -20°C. Antes de su uso, se diluyeron adicionalmente porciones de los complejos de inhibidor-albúmina sérica bovina con Opti-F12 para preparar disoluciones de tratamiento. Se añadieron cantidades iguales de albúmina sérica bovina y etanol a los cultivos de control. Se sembraron células WT y MDR1-MDCKII (5×10^5) en placas de cultivo de 10 cm que contenían 10 ml de Opti-F12 con FBS al 5 %. Después de 24 horas, se reemplazó el medio por medio Opti-F12 nuevo libre de suero, y las células se expusieron a inhibidores de GCS candidatos a concentraciones de 0, 1, 3, 10, 30, 100 y 300 nM durante

24 horas.

Análisis de lípidos celulares

5 Tras el tratamiento con inhibidores, se extrajeron todos los lípidos celulares de células silvestres MDR1-MDCKII tal como se describió anteriormente en detalle (10). Brevemente, las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato helada, se fijaron con metanol y recogieron con un raspador de goma. Entonces se añadió cloroformo para producir una razón teórica de cloroformo:metanol:agua a 1:2:0,8 (v/v/v) para formar una monofase. Los restos celulares y proteínas se eliminaron por centrifugación a 2200 x g durante 30 min. Los sobrenadantes se repartieron
10 mediante la adición de cloroformo y NaCl al 0,9 %. Las fases orgánicas inferiores que contenían lípidos de glicoesfingolípidos neutros se lavaron con metanol y NaCl al 0,9 %, y se sometieron a hidrólisis con base y ácido (10). Se analizó una porción de glicoesfingolípidos purificados normalizados a 100 nmol de fosfolípidos totales mediante cromatografía en capa fina de alto rendimiento. Las separaciones de cromatografía en capa fina se procesaron dos veces. La placa pretratada con borato de sodio al 1 % se desarrolló en primer lugar en un sistema de disolvente compuesto por cloroformo/metanol (98/2, v/v). Después del secado al aire, la placa se desarrolló entonces en un sistema de disolvente que contenía cloroformo/metanol/agua (70/30/4, v/v/v). Los niveles de glucosilceramida se detectaron mediante carbonización con el 8 % de sulfato cúprico en ácido fosfórico al 8 %, y se cuantificaron mediante exploración densitométrica usando ImageJ, NIH Image. Se analizaron los datos de imágenes y se calculó la CI_{50} de cada inhibidor usando GraphPad Prism (versión 5.03).

Análisis de lípidos de tejidos de ratón

Se realizaron extracciones de lípidos de hígado, riñón y cerebro tal como se describió anteriormente (7). Brevemente, se homogeneizaron hígado congelado (aproximadamente 0,5 g), dos riñones (aproximadamente 0,3 g) y cerebro completo (aproximadamente 0,4 g) individualmente en tampón de sacarosa (sacarosa 250 mM, pH 7,4, HEPES 10 mM y EDTA 1 mM), a 0,2 g de tejido/1 ml de tampón de sacarosa, con un homogeneizador Tri-R. Cada 0,8 ml de homogenizado se mezcló con 2 ml de metanol y 1 ml de cloroformo, se sonicó en baño durante 1 min y se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminaron los residuos tisulares por centrifugación a 2.400 x de gravedad durante 30 min. Los sedimentos se reextrajeron mezclando con 1 ml de metanol, 0,5 ml de cloroformo y 0,4 ml de NaCl al 0,9 % (cloroformo/metanol/NaCl al 0,9 %, 1:2:0,8), se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h y se centrifugaron a 2.400 x de gravedad durante otros 30 min. Se combinaron dos extractos y se mezclaron con 4,5 ml de cloroformo y 1,2 ml de NaCl al 0,9 % (cloroformo/metanol/NaCl al 0,9 %, 2:1:0,8). Después de la centrifugación a 800 x de gravedad durante 5 min, se lavó la fase inferior con 3 ml de metanol y 2,4 ml de NaCl al 0,9 %. Se llevó a cabo un segundo lavado con 3 ml de metanol, 2 ml de agua y 0,4 ml de NaCl al 0,9 % seguido por una centrifugación de 5 min a 800 x de gravedad. La fase inferior resultante se recogió y se secó bajo una corriente de gas N_2 .

El análisis de glicoesfingolípidos neutros del hígado, riñón y cerebro de ratón se procesó después de la metanólisis alcalina. Se incubaron los lípidos de riñón con 2 ml de cloroformo y 1 ml de NaOH 0,21 N en metanol durante 2 h (riñón) o 7,5 h (hígado y cerebro) a TA. El extracto lipídico se normalizó a 0,5 μ mol de fosfato de fosfolípido total (hígado y riñón) o 2 μ mol de fosfato de fosfolípido total (cerebro) para el análisis por cromatografía en capa fina de alto rendimiento. Después de la metanólisis alcalina, los lípidos cerebrales se hicieron pasar a través de una columna de gel de sílice (7). Se desarrollaron placas de cromatografía en capa fina impregnadas de borato en un sistema de dos disolventes. Las placas se desarrollaron por primera vez en cloroformo/metanol (98:2, v/v). Las placas cargadas con lípidos de riñón e hígado se desarrollaron entonces en cloroformo/metanol/agua (64:24:4, v/v), y los lípidos cerebrales se separaron además en cloroformo/metanol/agua (60:30:6, v/v/v). Se cuantificaron los niveles de GlcCer mediante comparación con patrones conocidos.

Resultados del ensayo

50 La actividad de los compuestos de fórmula estructural (I) en la inhibición de la producción de GlcCer en el ensayo de células rotas se resume en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Cl ₅₀ de células rotas (nM) ^{a)}	Cl ₅₀ de WT-MDCK (nM) ^{b)}	Cl ₅₀ de MDR1-MDCKII (nM) ^{c)}	t _{1/2} de microsomas hepáticos de ratón (min)
control	27	15	24	1,5
1	27	3	9,4	2,7
2	48	3	15	5,5
3	54	5	27	4
4	44	5	56	
5	>300	73	2610	
6	269	11	45	
7	232	4	11	37
8	>300	35	55	
9	123	10	17	
10	299	38	152	
11	46	1	0,84	
12	56	0,87	2,5	11

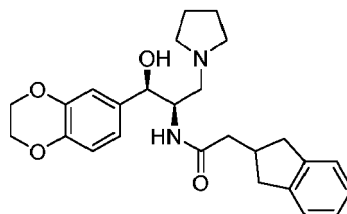
^a Inhibición de la síntesis de GlcCer en preparaciones de células MDCK silvestres rotas (media de n>2 experimentos).

^b Inhibición de la producción de GlcCer en células MDCKII silvestres completas. ^c Inhibición de la producción de GlcCer en células MDCKII que expresan de manera estable MDR1 humana (obtenida del Instituto Neerlandés del Cáncer).

Tabla 2

Ejemplo	Cl ₅₀ de células rotas (nM) ^{a)}	Cl ₅₀ de WT-MDCK (nM) ^{b)}	Cl ₅₀ de MDR1-MDCKII (nM) ^{c)}	t _{1/2} de microsomas hepáticos de ratón (min)
13	270	11	45	
14		50		
15	NT	NT	NT	
16	>300	23	47	
17	>300	24	41	>60

A continuación se presenta la estructura del compuesto de control usado en todas las pruebas y ensayos dados a conocer en el presente documento.



La línea celular MDR-MDCKII se usó para ayudar a predecir la permeabilidad de la BHE porque expresa un transportador de eflujo fisiológicamente relevante para el endotelio cerebral (15, 16). Se supuso que los valores de Cl₅₀ para la inhibición de la producción de GlcCer en estas células se correlacionan directamente con los niveles intracelulares del fármaco, proporcionando de ese modo una estimación conveniente y sensible de la susceptibilidad al eflujo mediado por MDR en comparación con los valores de Cl₅₀ en células WT-MDCKII. Estos resultados se incluyen en la tabla 1. Significativamente, las razones de Cl₅₀ de MDR-MDCKII dividida entre Cl₅₀ de WT-MDCKII (MDR/WT) variaron ampliamente entre el grupo, presumiblemente reflejando un amplio intervalo de afinidades para MDR1.

Los compuestos seleccionados se incubaron con microsomas hepáticos de ratón para evaluar su estabilidad al metabolismo oxidativo mediante enzimas de citocromo P450 (tabla 1). Varios de los nuevos compuestos de la invención son superiores al compuesto de control 1 con respecto a semividas más largas y, por tanto, tasas más bajas de metabolismo (ejemplos 2, 3, 7 y 12).

En otra prueba, se realizó un estudio de búsqueda de la dosis para el contenido de glucosilceramida cerebral (GlcCer) usando el compuesto del ejemplo 7. La figura 1 contiene gráficos de barras que muestran los niveles de GlcCer en el cerebro de ratón WT tratado y sin tratar a dosis bajas durante 3 días (figura 1A) y dosis altas durante 3 días (figura 1B). Se logró una reducción casi máxima de los niveles de GlcCer cerebral a una dosis de 1 mg/kg por vía i.p. del ejemplo 7. La figura 1C compara los niveles de GlcCer en el cerebro de ratón WT tratado y sin tratar durante 7 días comparando la sonda nasogástrica oral frente a la inyección i.p. A partir de estos datos puede observarse que el ejemplo 7 puede lograr reducciones significativas en los niveles de GlcCer cerebral con dosis orales a 10 mg/kg. La figura 2 contiene datos comparativos del nivel de GlcCer cerebral obtenidos con el compuesto de control, dosificado a

10 mg/kg por vía i.p. (figura 2A) o 60 mg/kg por vía i.p. (figura 2B) en ratones WT durante 3 días. Queda claro a partir de los datos de las figuras 1 y 2 que el ejemplo 7 tiene una potencia enormemente aumentada en relación con el compuesto de control (el ejemplo 7 redujo los niveles de GlcCer cerebral en un 35 % a 1 mg/kg por vía i.p., mientras que el compuesto de control redujo los niveles de GlcCer cerebral en solo un 17 % a 60 mg/kg por vía i.p.). Por tanto, el ejemplo 7 es al menos 60 veces más potente que el compuesto de control.

También se realizaron pruebas farmacocinéticas sobre el compuesto del ejemplo 7 y el compuesto de control. Las tablas 2 y 3 resumen los niveles cerebrales y plasmáticos de los fármacos después de una sola dosis oral en ratones CD-1. El ejemplo 7 logra claramente niveles de fármaco significativamente más altos que el compuesto de control en ambos tejidos en cada punto de tiempo, así como una razón cerebro/plasma más alta en una hora (0,42 frente a 0,25).

Tabla 2. Comparación de los niveles de fármaco en el cerebro después de una única dosis de 20 mg/kg por vía oral en ratones CD-1 hembra

Tiempo del compuesto (h)	Control (ng/g)	Ejemplo 7 (ng/g)
1	5	193
7	BLQ*	68

*BLQ: por debajo del nivel de cuantificación

Tabla 3. Comparación de los niveles de fármaco en plasma después de una única dosis de 20 mg/kg por vía oral en ratones CD-1 hembra

Tiempo del compuesto (h)	Control (ng/g)	Ejemplo 7 (ng/g)
1	20	463
7	9	52

Los datos de las tablas 2 y 3 demuestran las propiedades farmacocinéticas inesperadamente superiores de un compuesto de fórmula estructural (I) en comparación con un inhibidor de GCS previo.

Los compuestos de fórmula estructural (I) son activos en el cerebro, son potentes y presentan excelentes propiedades farmacocinéticas, y en particular, una alta estabilidad metabólica. Los presentes compuestos disminuyen o eliminan su reconocimiento como sustratos para el transportador MDR1 mediante comparación de propiedades físicas seleccionadas con fármacos que se sabe que cruzan el BHE. Varios compuestos retuvieron una actividad nanomolar como inhibidores de GCS en ensayos enzimáticos tanto de células rotas como enteras.

Los compuestos de fórmula estructural (I) satisfacen las propiedades de alta actividad inhibidora contra GCS y afinidad limitada por MDR1. Debido a que la inhibición de la síntesis para el tratamiento de glicosfingolipidosis mediante inhibidores de GCS está bien establecida ahora tanto en fundamentos experimentales como clínicos, la identificación de nuevos compuestos activos dentro del cerebro es un avance en la técnica. Además, los compuestos de fórmula estructural (I) tienen una estabilidad superior al metabolismo oxidativo en comparación con un compuesto de control, y por tanto se espera que tengan propiedades farmacocinéticas superiores, lo que también representa un avance en la técnica.

Métodos y composiciones

La presente invención proporciona inhibidores de GCS, tal como se ejemplifican mediante compuestos de fórmula estructural (I), para el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de GCS tiene un efecto beneficioso.

Por tanto, pueden usarse compuestos de fórmula estructural (I) para tratar una variedad de enfermedades y afecciones donde la inhibición de GCS proporciona un beneficio. Los ejemplos de tales enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Gaucher de tipo I, II y III, enfermedad de Sandhoff y enfermedad de Fabry; enfermedad de Parkinson (J.R. Mazzulli *et al.*, Cell 146:37-52, 8 de julio de 2011); diabetes tipo 2; hipertrofia renal o hiperplasia asociada con nefropatía diabética; TNF- α en plasma elevado; niveles elevados de glucosa en sangre; niveles elevados de hemoglobina glicosilada; lupus; y una enfermedad glomerular seleccionada del grupo que consiste en glomerulonefritis proliferativa mesangial, glomerulopatía colapsante, nefritis lúpica proliferativa, glomerulonefritis con semilunas y nefropatía membranosa.

La administración de una composición farmacéutica, o compuesto puro de fórmula estructural (I), puede realizarse durante o después del inicio de la enfermedad o afección de interés. Normalmente, las composiciones farmacéuticas son estériles y no contienen compuestos tóxicos, cancerígenos o mutagénicos que provocarían una reacción adversa cuando se administran. Además se proporcionan kits que comprenden un compuesto de fórmula estructural (I) y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de GCS proporciona un beneficio, envasados por separado o juntos, y un prospecto que tiene instrucciones para usar estos agentes activos.

En muchas realizaciones, se administra un compuesto de fórmula estructural (I) junto con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la inhibición de GCS proporciona un beneficio. El segundo agente terapéutico es diferente del compuesto de fórmula estructural (I). Un compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse simultánea o secuencialmente para lograr el efecto deseado. Además, el compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico puede administrarse a partir de una sola composición o dos composiciones diferenciadas.

El segundo agente terapéutico se administra en una cantidad para proporcionar su efecto terapéutico deseado. El intervalo de dosificación eficaz para cada segundo agente terapéutico se conoce en la técnica, y el segundo agente terapéutico se administra a un individuo que lo necesita dentro de tales intervalos establecidos.

Un compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse juntos como una dosis individual o por separado como dosis de múltiples unidades, en el que el compuesto de fórmula estructural (I) se administra antes del segundo agente terapéutico o viceversa. Pueden administrarse una o más dosis del compuesto de fórmula estructural (I) y/o una o más dosis del segundo agente terapéutico. Por tanto, los compuestos de fórmula estructural (I) pueden usarse junto con uno o más segundos agentes terapéuticos, por ejemplo, pero sin limitarse a, terapia de sustitución enzimática, terapia génica e isofagamina.

En el tratamiento de diabetes tipo 2, el segundo agente terapéutico puede ser uno o más de insulina (por ejemplo, NOVOLIN®, NOVOLOG®, VELOSULIN®); una sulfonilurea (por ejemplo, DIABINESE®, GLUCOTROL®, GLUCOTROL XL®, DIABETA®, AMARYL®, ORINASE®, TOLINASE®, MICRONASE® y GLYNASE®); metformina; un inhibidor de [alfa]-glucosidasa (por ejemplo, GLYSET®); una tiazolidindiona (por ejemplo, ACTOS® y AVANDIA®); nateglinida (STARLIX®); repaglinida (PRANDIN®) y fármacos de combinación tales como AVANDAMET® (AVANDIA® y metformina).

En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el segundo agente terapéutico puede ser uno o más de terapia con carbidopa/levodopa; un agonista de dopamina (clorhidrato de apomorfina, bromocriptina, rotigotina, pramipexol, ropinirol, pergolida), un anticolinérgico (mesilato de benzotropina, clorhidrato de trihexifenidilo, prociclidina), un inhibidor de MAO-B (selegilina, rasagilina), un inhibidor de COMT (entacapona, tulcapona), y otros medicamentos incluyendo productos terapéuticos sin receta médica (amantadina, tartrato de rivastigmina, creatina, coenzima Q10).

Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse según la invención incluyen, por ejemplo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Tay-Sachs y diabetes. En particular, la enfermedad de Gaucher tipo II y III puede tratarse porque los compuestos de fórmula estructural (I) son capaces de cruzar la BHE. Los inhibidores GCS previos eran incapaces de cruzar la BHE o tenían baja potencia y selectividad, y por consiguiente no podían tratarse diversas enfermedades asociadas a la acumulación de glicolípidos.

Un compuesto de fórmula estructural (I) puede administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral, bucal, de inhalación, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal a través de punción lumbar, transuretral, nasal, percutánea, es decir, administración transdérmica o parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracoronaria, intradérmica, intramamaria, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrobulbar, inyección intrapulmonar y/o implantación quirúrgica en un sitio particular). La administración parenteral puede lograrse usando una aguja y jeringa o usando una técnica de alta presión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en las que un compuesto de fórmula estructural (I) se administra en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación las determina un médico individual en vista de la afección o enfermedad diagnosticada. La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles de un compuesto de fórmula estructural (I) que son suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

La toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos de fórmula estructural (I) pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) de un compuesto, definida como la dosis más alta que no provoca toxicidad en animales. La razón de dosis entre la dosis máxima tolerada y los efectos terapéuticos (por ejemplo, inhibición del crecimiento tumoral) es el índice terapéutico. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) requerida para su uso en terapia varía con la naturaleza de la afección que está tratándose, la duración de la actividad deseada y la edad y el estado del paciente, y en última instancia la determina el médico encargado. Las cantidades y los intervalos de dosificación pueden ajustarse de manera individual para proporcionar niveles plasmáticos de un compuesto de fórmula estructural (I) que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos deseados. La dosis deseada puede administrarse cómodamente en una sola dosis, o como dosis múltiples administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como

una, dos, tres, cuatro o más subdosis al día. A menudo se desean dosis múltiples, o se requieren. Por ejemplo, un compuesto de fórmula estructural (I) puede administrarse a una frecuencia de: cuatro dosis administradas como una dosis al día a intervalos de cuatro días (q4d x 4); cuatro dosis administradas como una dosis al día a intervalos de tres días (q3d x 4); una dosis administrada al día a intervalos de cinco días (qd x 5); una dosis a la semana durante tres semanas (qwk3); cinco dosis diarias, con dos días de descanso, y otras cinco dosis diarias (5/2/5); o cualquier régimen de dosis que se determine que es apropiado para la circunstancia.

Un compuesto de fórmula estructural (I) usado en la presente invención puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 miligramos por dosis, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 miligramos por dosis o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 miligramos por dosis. Por ejemplo, un compuesto de fórmula estructural (I) puede administrarse, por dosis, en una cantidad de aproximadamente 0,005, 0,05, 0,5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 miligramos, incluyendo todas las dosis entre 0,005 y 500 miligramos.

La dosificación de una composición que contiene un inhibidor de GCS de fórmula estructural (I), o una composición que contiene el mismo, puede ser de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. La dosificación de una composición puede ser cualquier dosificación incluyendo, pero sin limitarse a, aproximadamente 1 µg/kg. La dosificación de una composición puede ser cualquier dosificación incluyendo, pero sin limitarse a, aproximadamente 1 µg/kg, 10 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg, 75 µg/kg, 100 µg/kg, 125 µg/kg, 150 µg/kg, 175 µg/kg, 200 µg/kg, 225 µg/kg, 250 µg/kg, 275 µg/kg, 300 µg/kg, 325 µg/kg, 350 µg/kg, 375 µg/kg, 400 µg/kg, 425 µg/kg, 450 µg/kg, 475 µg/kg, 500 µg/kg, 525 µg/kg, 550 µg/kg, 575 µg/kg, 600 µg/kg, 625 µg/kg, 650 µg/kg, 675 µg/kg, 700 µg/kg, 725 µg/kg, 750 µg/kg, 775 µg/kg, 800 µg/kg, 825 µg/kg, 850 µg/kg, 875 µg/kg, 900 µg/kg, 925 µg/kg, 950 µg/kg, 975 µg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg o 200 mg/kg. Las dosificaciones anteriores son a modo de ejemplo del caso promedio, pero puede haber casos individuales en los que se necesitan dosis más altas o más bajas, y tales se encuentran dentro del alcance de esta invención. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real que es más adecuado para un paciente individual, que puede variar con la edad, el peso y la respuesta del paciente en particular.

Los compuestos de la presente invención normalmente se administran en mezcla con un portador farmacéutico seleccionado en relación con la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas para su uso según la presente invención se formulan de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos de fórmula estructural (I).

Estas composiciones farmacéuticas pueden fabricarse, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, elaboración de comprimidos recubiertos de azúcar, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula estructural (I) se administra por vía oral, la composición normalmente está en forma de un comprimido, cápsula, polvo, disolución o elixir. Cuando se administra en forma de comprimido, la composición también puede contener un portador sólido, tal como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, la cápsula y el polvo contienen de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 95 %, y preferiblemente de desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 50 %, de un compuesto de fórmula estructural (I). Cuando se administra en forma líquida, puede añadirse un portador líquido, tal como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener además solución salina fisiológica, dextrosa u otras disoluciones de sacáridos, o glicoles. Cuando se administra en forma líquida, la composición contiene de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 90 %, y preferiblemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 %, en peso, de un compuesto de fórmula estructural (I).

Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) se administra por inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición es en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable, libre de pirógenos. La preparación de tales disoluciones parenteralmente aceptables, que tienen debido al pH, isotonicidad, estabilidad, etc., está dentro de los conocimientos de la técnica. Una composición preferida para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea normalmente contiene un vehículo isotónico.

Los compuestos de fórmula estructural (I) pueden combinarse fácilmente con portadores farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los agentes activos se formulen como comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente que va a tratarse. Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para uso oral añadiendo el compuesto de fórmula estructural (I) a un excipiente sólido, opcionalmente triturando la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después añadiendo auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de comprimido recubierto de azúcar. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas y preparaciones de celulosa. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes.

Un compuesto de fórmula estructural (I) puede formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas del agente activo en forma soluble en agua. Además, pueden prepararse suspensiones de un compuesto de fórmula estructural (I) como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de disoluciones altamente concentradas. Alternativamente, una presente composición puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Un compuesto de fórmula estructural (I) también puede formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales. Además de las formulaciones descritas anteriormente, el compuesto de fórmula estructural (I) también puede formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de fórmula estructural (I) pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico.

En particular, los compuestos de fórmula estructural (I) pueden administrarse por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Los compuestos de fórmula estructural (I) también pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, los inhibidores de GCS se usan mejor en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o monosacáridos, tales como manitol o glucosa, para hacer que la disolución sea isotónica con la sangre.

Los inhibidores de GCS previos presentaban propiedades que obstaculizaban su desarrollo como agentes terapéuticos. Según una característica importante de la presente invención, se sintetizaron compuestos de fórmula estructural (I) y se evaluaron como inhibidores para GCS y, en particular, para que tuvieran la capacidad de cruzar la BHE. Los presentes inhibidores de GCS se caracterizan por la inhibición de GCS a bajas concentraciones nanomolares, alta especificidad y ausencia de unión a β -glucocerebrosidasa.

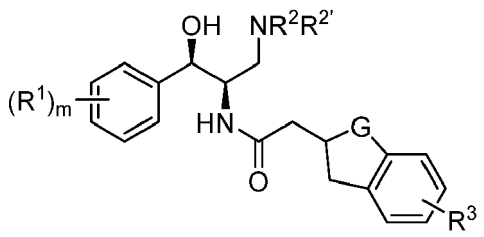
Bibliografía

1. N. W. Barton *et al.*, N Engl J Med 324, 1464-1470, (1991).
2. N.S. Radin, Glycoconj J 13, 153-157, (1996).
3. J.A. Shayman *et al.*, Methods Enzymol 311, 373-387, (2000).
4. N.J. Weinreb *et al.*, Am J Hematol 80, 223-229, (2005).
5. J.A. Shayman, Drugs of the Future 35, 613-621, (2010).
6. E. Lukina *et al.*, Blood 116(20):4095-8, (2010).
7. A. Abe *et al.*, J Clin Invest 105, 1563-1571, (2000).
8. Y. Liu *et al.*, The Journal of clinical investigation 103, 497-505, (1999).
9. J.A. Shayman *et al.*, Methods Enzymol 311, 42-49, (2000).
10. L. Shu *et al.*, J Biol Chem 278, 31419-31425, (2003).
11. C. Shu *et al.*, The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 301, 820-829, (2002).
12. D.S. Wishart *et al.*, Nucleic Acids Res 36, D901-906, (2008).

13. M. Jimbo *et al.*, J Biochem-Tokyo 127, 485-491, (2000).
14. C.A. Lipinski *et al.*, Advanced Drug Delivery Reviews 23, 3-25, (1997).
- 5 15. P. Garberg *et al.*, Toxicol In Vitro 19, 299-334, (2005).
16. Q. Wang *et al.*, Int J Pharm 288, 349-359, (2005).
17. K.M. Mahar Doan *et al.*, The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 303, 1029-1037, (2002).
- 10 18. P.D. Leeson *et al.*, J Med Chem 47, 6338-6348 (2004).
19. H. Pajouhesh *et al.*, NeuroRx 2, 541-553, (2005).
- 15 20. R. Cecchelli *et al.*, Nat Rev Drug Discov 6, 650-661 (2007).
21. S. Lundquist *et al.*, Pharm Res 19, 976-981 (2002).
22. U. Andersson *et al.*, Biochemical pharmacology vol. 59, n.º 7, págs. 821-829 (2000).
- 20 23. R.C. Baek *et al.*, Neurochemistry international, vol. 52, n.º 6, págs. 1125-1133 (2008).
24. R.C. Baek *et al.*, Lipids, vol. 44, n.º 3, págs. 197-205 (2009).
- 25 25. C.A. Denny *et al.*, Journal of neuroscience research, vol. 83, n.º 6, págs. 1028-1038 (2006).
26. C.A. Denny *et al.*, Journal of neurochemistry, vol. 113, n.º 6, págs. 1525-1535 (2010).
27. H. Galjaard, Annals of Clinical Biochemistry, vol. 16, n.º 6, págs. 343-353 (1979).
- 30 28. CIM de E.C. Hauser *et al.*, Biochemical genetics, vol. 42, n.º 7-8, págs. 241-257 (2004).
29. M. Jeyakumar *et al.*, Blood, vol. 97, n.º 1, págs. 327-329 (2001).
- 35 30. M. Jeyakumar *et al.*, Neuropathology and applied neurobiology, vol. 28, n.º 5, págs. 343-357 (2002).
31. M. Jeyakumar *et al.*, Brain: a journal of neurology, vol. 126, n.º Pt 4, págs. 974-987 (2003).
32. J. L. Kasperzyk *et al.*, Journal of neurochemistry, vol. 89, n.º 3, págs. 645-653 (2004).
- 40 33. J. L. Kasperzyk *et al.*, Journal of lipid research, vol. 46, n.º 4, págs. 744-751 (2005).
34. T. Kolter *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, vol. 1758, n.º 12, págs. 2057-2079 (2006).
- 45 35. S. Kyrkanides *et al.*, Journal of neuroimmunology, vol. 203, n.º 1, págs. 50-57 (2008).
36. L. J. Macala *et al.*, Journal of lipid research, vol. 24, n.º 9, págs. 1243-1250 (1983).
37. D. Phaneuf *et al.*, Human molecular genetics, vol. 5, n.º 1, págs. 1-14 (1996).
- 50 38. K. Sango *et al.*, Nature genetics, vol. 11, n.º 2, págs. 170-176 (1995).
39. T. N. Seyfried *et al.*, Biochemical genetics, vol. 17, n.º 1-2, págs. 43-55 (1979).
- 55 40. T. N. Seyfried *et al.*, Biochemical genetics, vol. 18, n.º 11-12, págs. 1229-1237 (1980).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene una estructura



en la que R¹, independientemente, es O-alquilo C₁₋₃ sustituido con de uno a cinco átomos de flúor;

NR²R²' se selecciona del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 3-fluoro-1-pirrolidinilo, 1-morfolinilo, 1-azetidínilo y 1-pirrolidinil-3-ona;

R³ es H, F o Cl;

G es (CH₂)_n;

m es 1 o 2; y

n es 1 o 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

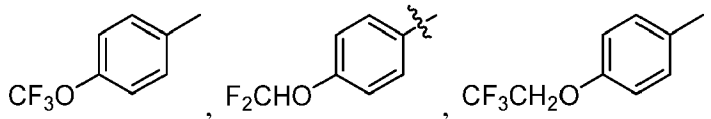
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es independientemente -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R³ es H.

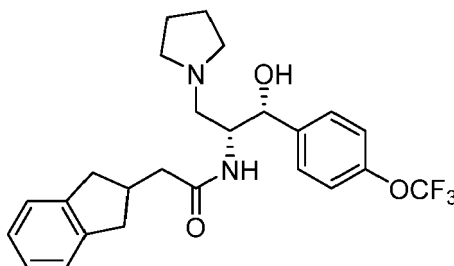
4. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, en el que -NR²R²' es

5. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, en el que G es CH₂ o CH₂CH₂.

6. Compuesto según las reivindicaciones 1 y 3 a 5, en el que es



7. Compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura:



8. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)acetamida; 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)acetamida; N-((1R,2R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-

- 5 1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida; 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)propan-2-il)acetamida, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)acetamida, 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N-((1R,2R)-3-(R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1-hidroxi-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)acetamida y N-((1R,2R)-3-(azetidin-1-il)-1-hidroxi-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Parkinson, diabetes tipo 2, hipertrofia o hiperplasia asociada a neuropatía diabética, un nivel elevado de $\text{TNF-}\alpha$ en plasma, un nivel elevado de glucosa en sangre, un nivel elevado de hemoglobina glicosilada, una enfermedad glomerular y lupus.
- 15 11. Compuesto para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad de Gaucher es enfermedad de Gaucher de tipo I, tipo II o tipo III.
- 20 12. Compuesto para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad glomerular se selecciona del grupo que consiste en glomerulonefritis proliferativa mesangial, glomerulopatía colapsante, nefritis lúpica proliferativa, glomerulonefritis en semilunas y nefropatía membranosa.
- 25 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la inhibición de glucosilceramida sintasa o para reducir la concentración de glicoesfingolípidos en un individuo que lo necesita.

Sonda nasogástrica oral frente a inyección i.p.

Dosis bajas frente a dosis altas (i.p.)

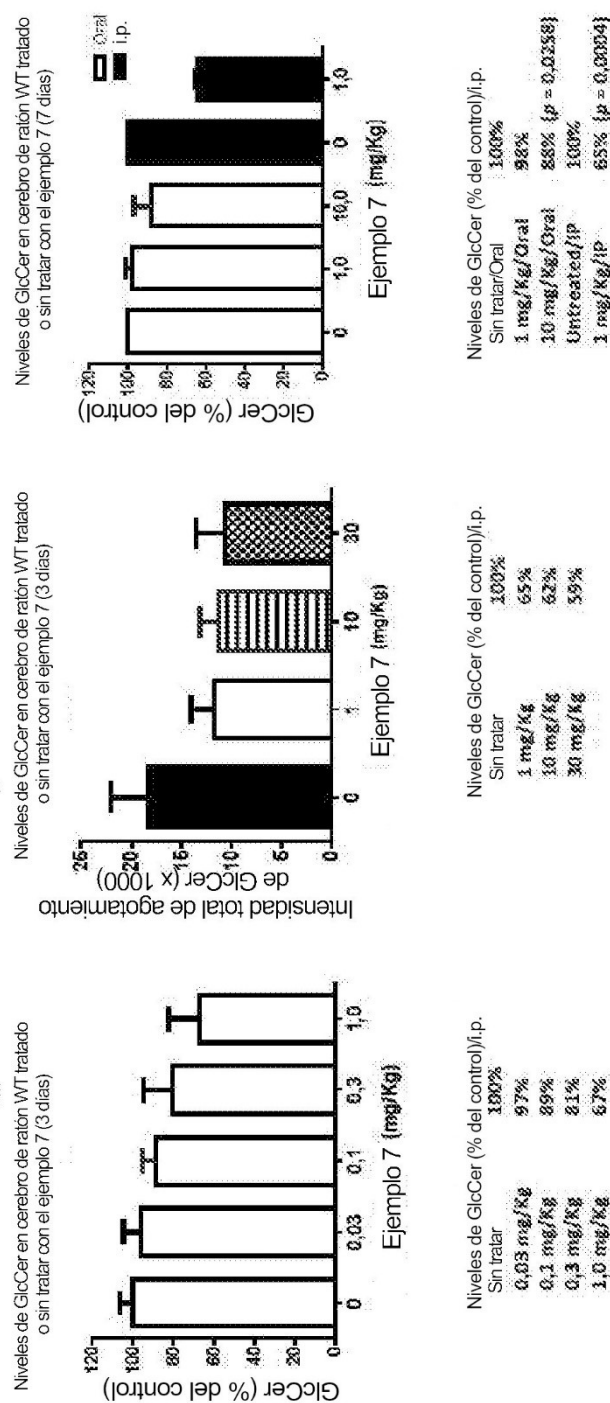


FIG. 1A

FIG. 1B

FIG. 1C

Niveles de GlcCer en cerebro obtenidos en ratones WT después de 3 días de tratamiento con compuesto de control o eliglustat (10 mg/kg por vía i.p. en la figura 2A, 60 mg/kg por vía i.p. en la figura 2B).

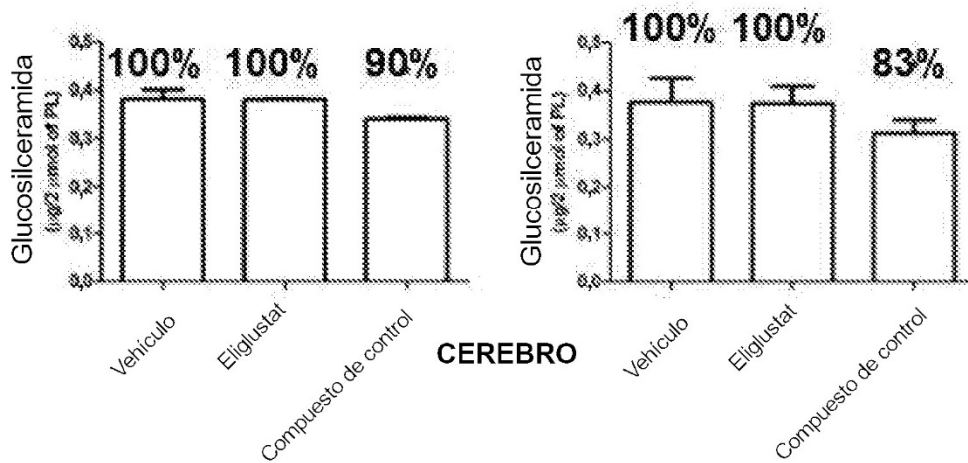


FIG. 2A

FIG. 2B