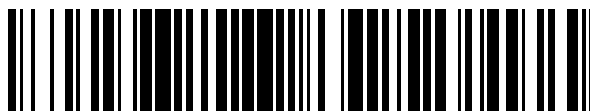


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 634**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/46** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04736421 .1**  
96 Fecha de presentación: **09.06.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1641755**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **2-Hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-1-(4-pentiloxibencil)piperidina como inhibidor de la glucosilceramida sintasa (GCS)**

30 Prioridad:  
**13.06.2003 GB 0313677**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.11.2012**

73 Titular/es:  
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
GEWERBESTRASSE 16  
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:  
**ORCHARD, MICHAEL GLEN y  
SCOPES, DAVID IAN C. MANDALAY**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 391 634 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

2-Hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-1-(4-pentiloxibencil)piperidina como inhibidor de la glucosilceramida sintasa (GCS)

La presente invención se refiere a un derivado de piperidina novedoso útil como inhibidor de la glucosilceramida sintasa (GCS; UDP-glucosa:ceramida glucosiltransferasa, UDP-glucosa:N-acilesfingosina D-glucosiltransferasa, EC 2.4.1.80), procedimientos para su preparación y su uso en medicina, específicamente en el tratamiento y la prevención de estados patológicos mediados por GCS. El compuesto encuentra uso en el tratamiento de enfermedades de almacenamiento de glicolípidos, enfermedades asociadas a acumulación de glicolípidos, cánceres en los que es anormal la síntesis de glicolípidos, enfermedades infecciosas provocadas por microorganismos que usan glicolípidos de superficie celular como receptores, enfermedades infecciosas en las que la síntesis de glucosilceramida es esencial o importante, enfermedades en las que se produce una excesiva síntesis de glicolípidos, trastornos neuronales y lesión neuronal.

La GCS es una enzima intracelular que cataliza el ensamblaje de la uridina difosfato-glucosa y ceramida en el glicolípidos, glucosilceramida. Se ha explorado el papel de la GCS en la regulación de los niveles de ceramida, ya que esta molécula puede inducir la muerte celular apoptótica (J. Biol. Chem., 2000, 275 (10), 7138 - 43). También se ha investigado el papel de la GCS en el mantenimiento de las 'balsas' de colesterol/glicolípidos, dominios de membrana de la superficie celular de permeabilidad y funcionalidad especializada que parece que están implicadas en una diversidad de episodios de transducción de señal, (Nature, 1997, 387 (6633), 569 - 72).

La GCS se considera que es una diana para tratar ciertas enfermedades humanas. La glucosilceramida y glicolípidos relacionados estructuralmente se almacenan en los lisosomas de pacientes con enfermedades genéticas, que se producen a partir de una mutación en una de las enzimas que degradan los glicolípidos esenciales (por ejemplo, enfermedades de Gaucher, Tay Sachs, Sandhoffs, gangliosidosis GM1 y Fabry). El almacenamiento de glicolípidos también se produce como un efecto secundario en algunos tejidos (por ejemplo, tejido neuronal) con enfermedades de almacenamiento genético tal como enfermedad de Niemann-Pick C, mucopolisacaridosis, tipo IV de mucopolisacaridosis (Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 26 de mayo de 1998, 95 (11), 6373 - 8) y  $\alpha$ -manosidosis (Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 15 de diciembre de 1991, 88 (24), 11330 - 4). Los inhibidores de la GCS se pueden aplicar para reducir la velocidad de síntesis de glicolípidos en células enfermas de manera que existe menos glicolípidos presente para ser almacenado, un planteamiento de tratamiento denominado privación de sustrato. Los estudios han demostrado que los inhibidores de la GCS se pueden usar para reducir la acumulación de glicolípidos observada en modelos de células y animales de trastornos de almacenamiento de glicolípidos (Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1999, 96 (11), 6388 - 93; Science, 1997, 276 (5311), 428 - 31; J. Clin. Invest., 2000, 105 (11), 1563 - 71). Además, los ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores de la GCS, tales como, N-butildeoxinojirimicina (NB-DNJ) son útiles en el tratamiento de pacientes humanos con enfermedad de Gaucher (Lancet, 2000, 355 (9214), 1481 - 5). El uso de la imino azúcar NB-DNJ como un inhibidor de la GCS se desvela en los documentos EP-A-0698012. EP-A-0536402 y EP-A-0698012 desvelan que derivados de N-alquilo de deoxigalactonojirimicina, por ejemplo, N-butildeoxigalactonojirimicina (NB-DGJ), también se puede usar en el tratamiento de trastornos de almacenamiento de glicolípidos. El documento EP-A-0698012 también desvela que los derivados N-butilo correspondientes de manosa (NB-DMJ), fucosa (NBDFJ) y N-acetilglucosamina (NB-NAG) no actúan como inhibidores de la biosíntesis de glicolípidos.

También se ha propuesto el uso de inhibidores de la GCS en el tratamiento de malignidades humanas. Los tumores pueden sintetizar cantidades anormales de glicolípidos que están normalmente presentes/ ausentes en tejidos normales. Además los glicolípidos, o gangliósidos, en particular los secretan células tumorales y los liberan en el espacio extracelular y el torrente sanguíneo. Tanto el vertido tumoral como la superficie celular unidos a gangliósidos tumorales pueden influir en las interacciones de células huésped tumorales tales como los contactos o la adhesión célula - célula (Methods Enzymol., 2000, 312, 447 - 58), movilidad celular (Mol. Chem. Neuropathol., 1995, 24 (2-3), 121-35), episodios de señalización de factor de crecimiento (J. Biol. Chem., 2000, 275 (44), 34213 - 23), angiogénesis estimulada por tumor (Acta. Oncol., 1997, 36 (4), 383 - 7) y respuestas inmunes específicas de tumores (J. Immunol., 1 de octubre de 1999, 163 (7), 3718 - 26). Todos estos episodios pueden afectar el desarrollo y progresión de tumores. Los glicolípidos, glucosilceramida en particular, se sabe que se acumulan en células tumorales resistentes a fármacos múltiples (MDR) (Anticancer Res., 1998, 18(1B), 475 - 80) y tratamiento *in vitro* de estas células con inhibidores de la GCS pueden invertir el fenotipo de la MDR (J. Biol. Chem., 1997, 272(3), 1682 - 7; Br. J. Cancer, 1999, 81 (3), 423 - 30).

Los glicolípidos de la superficie celular también tienen papeles en la enfermedad infecciosa, que sirven como receptores para la unión de bacterias patógenas (APMIS, diciembre de 1990, 98 (12), 1053 - 60, Revisión), hongos (Infect. Immun., Julio de 1990, 58 (7), 2085 - 90) y virus (FEBS Lett., 7 de mayo de 1984, 170 (1), 15 - 8). Además, los glicolípidos sobre la superficie de la célula están unidos por toxinas bacterianas (Methods Enzymol., 2000, 312, 459 - 73) por ejemplo, la subunidad de B de toxina de cólera (gangliósido GM1) y verocitotoxina (globotriaosilceramida GB3) (J. Infect. Dis., 2001, supl. 70 - 73, 183).

El uso de Inhibidores de la GCS también puede ser apropiado en numerosas indicaciones clínicas diferentes que están asociadas con anomalías en la síntesis de glicolípidos. Las lesiones ateroscleróticas de la aorta humana tienen un mayor contenido de gangliósidos que las regiones no afectadas de la aorta y concentraciones de

- 5 gangliósido en suero en pacientes ateroscleróticos son mayores que en los individuos normales (Lipids, 1994, 29 (1), 1 - 5). El tejido derivado de los riñones de pacientes con enfermedad renal poliquística contiene altos niveles de tanto glucosilceramida como lactosilceramida (J. Lipid. Res., junio de 1996, 37 (6), 1334 - 44). La hipertrofia renal en un modelo animal de diabetes está asociada a incrementos en la síntesis de glicolípidos, (J. Clin. Invest., marzo de 1993, 91 (3), 797 - 803).
- El metabolismo de glicolípidos también desempeña en un papel crítico en los trastornos neuronales, tales como enfermedad de Alzheimer y epilepsia. Por ejemplo, neuronas de pacientes de Niemann-Pick C (NPC) presentan ovillos fibrilares reminiscentes de la morfología observada en la enfermedad de Alzheimer.
- 10 La unión de gangliósidos GM1 por la beta-proteína amiloide induce cambios de conformación que apoyan su formación de polímeros fibrosos, y la deposición fibrilar de esta proteína es un episodio temprano de enfermedad de Alzheimer (Yanagisawa et al., 1995, Nat. Med. 1, 1062 - 6; Choo-Smith et al., 1997, Biol. Chem., 272, 22987 - 90). De este modo, la disminución de la síntesis de GM1 mediante el uso de agentes de inhibidores de la GCS, por ejemplo, NB-DNJ, puede inhibir la formación de fibras observada en la enfermedad de Alzheimer.
- 15 Por el contrario, los ensayos clínicos preliminares han mostrado que los procesos neurodegenerativos observados en la enfermedad de Parkinson, apoplejía y lesiones de la médula espinal parecen mejorar mediante tratamiento de pacientes con gangliósido GM1 (Alter, (1998), Ann. NY Acad. Sci., 845, 391 - 4011; Schneider, 1998, Ann. NY Acad. Sci., 845, 363 - 73; Geisler, (1998), Ann. NY Acad. Sci., 845, 374 - 81). Es posible que la coadministración de inhibidores de la síntesis de glucosilceramida proporcionarían mayor control clínico sobre este curso de tratamiento. Los inhibidores de la GCS como NB-DNJ limitarían las inconsistencias específicas de paciente mediante el bloqueo
- 20 de su síntesis de glicolípido neuronal. Además, la inhibición de la síntesis de glucosilceramida limitaría el metabolismo de glicolípidos administrados en otras, quizás formas no productivas. De este modo, la capacidad de modular la síntesis de glucosilceramida con Inhibidores de la GCS puede ser útil en el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos neuronales.
- Además, también se ha mostrado que los imino azúcares pueden inducir de forma reversible la esterilidad masculina y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento de la obesidad.
- 25 También se ha sugerido un papel de los glicolípidos en algunos aspectos de respuestas inflamatorias o inmunes. Después de un estímulo inflamatorio, tal como el obtenido con tiogicolato, el perfil de gangliósido de macrófagos peritoneales murinos cambia de un perfil simple (3 especies principales) en macrófago en reposo a un perfil más complejo (más de 14 especies) en macrófago activado y reclutado, véase Ryan, J.L. et al., Yale J Biol Med, 1985, 58 (2), 125 - 31; Yohe, H.C. et al., Biochim Biophys Acta, 1985, 818 (1), 81 - 6; Yohe, H.C. et al., Immunol, 1991, 146 (6), 1900 - 8. Además, la administración *in vivo* de un agente inflamatorio, por ejemplo, endotoxina bacteriana, da como resultado la expresión incrementada de dos enzimas, serina palmitoiltransferasa y glucosilceramida sintasa, que son la clave para la síntesis *de novo* de glicolípidos, véanse Memon, R.A. et al., J Biol Chem, 1999, 274 (28), 19707 - 13; Memon, R.A. et al., J Lipid Res, 2001, 42 (3), 452 - 9.
- 35 Tal papel para los glicolípidos se apoya además por la demostración de cambios en la expresión de glicolípidos en animales con defectos genéticos que dan como resultado respuestas hiper- o hiposensibles frente a estímulos inflamatorios. Por ejemplo, tras tratamiento con endotoxina en ratones C3H/HeJ mice, que tienen una mutación del receptor 4 de tipo toll y son hiposensibles a endotoxina bacteriana, se encontró que los macrófagos reclutados carecen de G<sub>M1b</sub>, que son un gangliósido principal encontrado en macrófagos reclutados en ratones normales, véase
- 40 Yohe, H.C. et al., Immunol, 1991, 146 (6), 1900-8; Yohe, H.C. et al., Immunol, 1986, 137 (12), 3921 - 7.
- Por lo tanto, Inhibidores de la GCS pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y otros trastornos asociados a reclutamiento y activación de macrófagos, que incluye, pero no se limita a, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y septicemia.
- El documento WO02/055498 desvela derivados de piperidina útiles como inhibidores de la GCS.
- 45 Dada la importancia de la GCS en un amplio espectro de enfermedades, es esencial que se desarrollen nuevas herramientas que proporcionen un medio para modular esta función de enzimas. Con este fin, los inventores han sintetizado un compuesto novedoso que sea útil en la inhibición de actividad catalítica de la GCS.
- El compuesto de la invención muestra potencia y / o selectividad mejorada para la GCS, con relación a la actividad de la β-glucocerebrosidasa no lisosómica, sobre derivados de piperidina hidroxilados conocidos.
- 50 La invención proporciona el compuesto 3,4,5-piperidintriol, 2-(hidroximetil)-1-[(4-(pentiloxi)fenil)metil]-, (2S,3S,4R,5S) y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.
- Como se describe en el presente documento, para todos los aspectos de la invención, la referencia al compuesto de la invención abarca sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Como se describe en el presente documento, el compuesto de la presente invención se puede usar para la inhibición de la GCS. De este modo, en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de la invención en medicina.

5 Sales adecuadas, farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales con ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, fosfato, difosfato, bromhidrato y nitrato, o sales con un ácido orgánico tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, palmitato, salicilato, y estearato.

Profármacos adecuados del compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres farmacéuticamente aceptables tales como ésteres de alquilo C<sub>1-6</sub>.

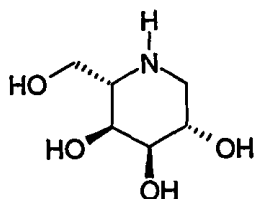
10 El compuesto de la invención se puede cristalizar o recristalizar en disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En tales casos se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su ámbito solvatos estequiométricos incluyendo hidratos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procedimientos tales como liofilización.

15 Ya que se pretende que el compuesto de la invención se use en composiciones farmacéuticas será fácil de entender que es preferible que se proporcione en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos el 60 % puro, de manera más adecuada al menos el 75 % puro y preferiblemente al menos el 85 %, especialmente al menos el 98 % puro (% están en peso para una base en peso). Las preparaciones impuras del compuesto se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras del compuesto deben contener al menos el 1 %, de manera más adecuada al menos el 5 %, por ejemplo, del 10 al 59 %, del compuesto de la invención o su derivado farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención se puede preparar mediante procedimientos reconocidos en la técnica a partir de materiales de partida comercialmente disponibles. Si los materiales de partida no están disponibles de una fuente comercial, su síntesis se describe en el presente documento, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

25 De manera específica, el compuesto de la invención se puede preparar mediante un procedimiento que comprende:

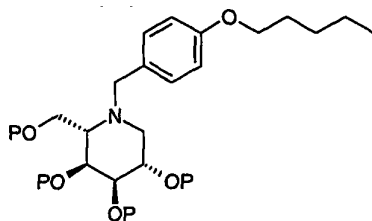
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

30 con 4-(pentiloxi)benzaldehído usando NaBH<sub>3</sub>CN o un reactivo soportado, tal como cianoborohidruro de (poliestirilmetil)-trimetilamonio, en ácido acético-metanol o HCl-metanol, o usando NaBH(OAc)<sub>3</sub> en un disolvente, tal como diclorometano, o

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



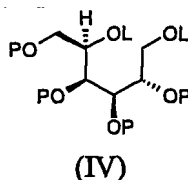
(III)

35 en la que P, que puede ser igual o diferente, son grupos protectores hidroxilo, por ejemplo, bencilo (Bn). Cuando P es CH<sub>2</sub>Ph la desprotección se lleva a cabo en la presencia de gas hidrógeno y un catalizador tal como PdCl<sub>2</sub> o paladio sobre carbono en un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, etanol. Se entenderá que cuando P es CH<sub>2</sub>Ph, el sustituyente nitrógeno también se puede retirar en estas condiciones para proporcionar el compuesto de

la fórmula (II), de este modo el compuesto de la invención se produce preferiblemente usando el procedimiento a) anterior.

El compuesto de la fórmula (II) es conocido, véase por ejemplo, Tet. Lett., 1997, 38 (45), 8009 - 12.

Los compuestos de la fórmula (III) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):

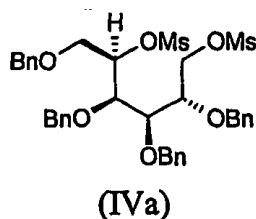


5

en la que L, que puede ser igual o diferente, son grupos salientes, tal como mesilo, y P es como se ha definido para la fórmula (III), con 4-(pentiloxi)bencilamina, either neat o en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

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

10



Cualesquiera compuestos intermedios novedosos como se describe en el presente documento también caen dentro del ámbito de la presente invención. De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (III) como se ha definido anteriormente.

15 Durante la síntesis del compuesto de la invención se pueden proteger grupos funcionales lábiles en los compuestos intermedios, por ejemplo, grupos hidroxilo. Una descripción comprensiva de las formas en las que los diversos grupos funcionales lábiles se pueden proteger y procedimientos para escindir los derivados protegidos resultantes se proporciona en por ejemplo Protective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (Wiley-Interscience, New York, 2ª edición, 1991).

20 Detalles adicionales para la preparación del compuesto de la invención se proporcionan en este ejemplo.

El compuesto de la invención farmacéuticamente eficaz se puede administrar en formas de dosificación convencionales preparadas mediante combinación del compuesto de la invención ("principio activo") con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticos estándar de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar la mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada.

25

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, conjuntamente con uno o más vehículos, excipientes y / o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 El principio activo o composición farmacéutica de puede administrar de manera simultánea, separada o secuencial con otro tratamiento para el trastorno a tratar.

El principio activo o composición farmacéutica se puede administrar al sujeto mediante cualquiera de las vías usadas de manera convencional para la administración de fármacos, por ejemplo se pueden adaptar para administración oral (incluyendo bucal, sublingual), tópica (incluyendo transdérmica), nasal (incluyendo inhalación), rectal, vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica) a mamíferos incluyendo seres humanos. La vía más adecuada para la administración en cualquier caso dependerá del compuesto o composición farmacéutica particular, el sujeto, y la naturaleza y gravedad de la enfermedad y la condición física del sujeto. Tales composiciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo poniendo en asociación el principio activo con el vehículo (s), excipiente (s) y / o diluyente (s).

35

40 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos y

no acuosos, espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

5 Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de unión, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de formación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes de humectación aceptables tales como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, 10 suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga; 15 vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, apósitos impregnados, pulverizaciones, aerosoles o aceites y pueden comprender aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas. Tales aplicaciones incluyen aquellas para el ojo u otros tejidos externos to, por ejemplo la boca y piel y las composiciones se aplican preferiblemente en forma de un ungüento o crema tópicos. Cuando se formulan en un ungüento, el principio activo se puede emplear con una base de ungüento parafínica o una miscible en agua. De manera 25 alternativa, el principio activo se puede formula en una crema con una base de crema de aceite en agua o base de agua en aceite. La composición también puede contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleico para lociones.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica al ojo incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y colutorios.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos que se pretende que permanezca en contacto con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo se puede administrar a partir del parche mediante iontoforesis 35 como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3 (6), 318, (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen polvo bruto que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo 20 a 500 micras que se administra mediante inhalación rápida a través de orificio nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. 40

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación incluyen polvos o nieblas de partícula fina que se pueden generar mediante diversos tipos de aerosoles presurizadas de dosis medidas, nebulizadores o insufladores.

45 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar en forma de supositorios o enemas. Los supositorios contendrán bases de supositorios convencionales, por ejemplo, mantequilla de cacao u otro glicérido.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o composiciones de de pulverización.

50 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor propuesto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición de vehículo líquido estéril, por 55 ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitaria de fluido se preparan usando el principio activo y un vehículo estéril, por ejemplo, agua. El principio activo, dependiendo del vehículo y concentración usados, se puede o bien suspender o diluir en el vehículo. Cuando se preparan soluciones el principio activo se puede disolver en agua para inyección y esterilizarse por filtración en un vial o ampolla adecuados y sellarse.

- 5 De manera ventajosa, agentes tales como un anestésico local, conservante y agentes de tamponación se pueden disolver en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenar en el vial y retirarse el agua a vacío. El polvo liofilizado seco se sella después en el vial y se puede suministrar un vial de agua acompañante para inyección para reconstituir el líquido antes de uso. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera excepto que el principio activo se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no se puede llevar a cabo mediante filtración. El principio activo se puede esterilizar mediante exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. De manera ventajosa, se incluye un agente tensoactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se adaptan preferiblemente para la administración oral.

- 15 Se debe entender que además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las composiciones también pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con relación al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes. También pueden contener agentes terapéuticamente activos además de los compuestos de la presente invención. Tales vehículos se pueden presentar como del 1 % hasta aproximadamente el 98 % de la formulación. Más usualmente formarán hasta 20 aproximadamente el 80 % de la formulación.

Las composiciones pueden contener del 0,1 % en peso, por ejemplo, el 10 - 60 % en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración.

- 25 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis. Tal unidad puede contener por ejemplo 0,1 mg/kg a 750 mg/kg, más preferiblemente 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, dependiendo de la afección que se está tratando, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo.

- 30 Los expertos en la técnica reconocerán que la cantidad y el espaciamiento óptimos de dosificaciones individuales de principios activos se determinará por la naturaleza y grado de la afección que se está tratando, la forma, la vía y el sitio de administración, y el sujeto particular que se está tratando, y que tales óptimos se pueden determinar mediante técnicas convencionales. Los expertos en la técnica también apreciarán que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de los principios activos proporcionados al día durante un número definido de días, se puede determinar por los expertos en la técnica usando el curso convencional de ensayos de determinación de tratamiento.

- 35 No se indica ningún efecto tóxico cuando el compuesto de la invención se administra en el intervalo de dosificación anteriormente mencionado.

- 40 El compuesto de la invención es útil ya que es capaz de inhibir la glucosilceramida sintasa. De este modo, el compuesto de la invención se puede usar en el tratamiento de diversas enfermedades de almacenamiento de glicolípidos tales como enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Fabry, gangliosidosis de GM1, etc. Además, el compuesto también puede encontrar uso en el tratamiento de afecciones en las que se produce acumulación de glicolípidos tales como enfermedad de Niemann-Pick, mucopolisacaridosis (MPS I, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS VI y MPS VII, preferiblemente MPS I), tipo de mucopolisidosis y  $\alpha$ -manosidosis.

- 45 El compuesto de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de cáncer en el que la síntesis de glicolípidos es anormal tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, melanoma maligno, adenocarcinoma renal y cánceres resistentes a fármacos múltiples en general.

- 50 El compuesto de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de enfermedades provocadas por microorganismos infecciosos que usan glicolípidos de superficie celulares como receptores para o bien el propio organismo infeccioso o para una toxina producida por el organismo infeccioso (por ejemplo, para unión y / o invasión sobre / dentro la célula huésped).

El compuesto de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de enfermedad provocada por microorganismos infecciosos para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante, por ejemplo, el hongo patógeno *Cryptococcus neoformans*.

- 55 El compuesto de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de enfermedad en las que se produce una excesiva síntesis de glicolípidos, tales como, pero sin limitación a, aterosclerosis, enfermedad renal poliquística e hipertrofia renal diabética.

El compuesto de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de trastornos neuronales, tales como enfermedad de Alzheimer y epilepsia; y enfermedad neuronal degenerativa, tales como, enfermedad de Parkinson.

5 El compuesto de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de lesión neuronal tal como lesiones de la médula espinal o apoplejía.

El compuesto de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de la obesidad.

El compuesto de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios asociados al reclutamiento y activación de macrófago, incluyendo, pero sin limitación a, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y septicemia.

10 En aspectos adicionales, por lo tanto, la presente invención proporciona:

(i) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso como un inhibidor de la glucosilceramida sintasa.

15 (ii) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de glicolípidos. Ejemplos de enfermedad de almacenamiento de glicolípidos que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Fabry o Gangliosidosis de GM1.

(iii) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de Niemann-Pick, tipos A y C.

20 (iv) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I, mucopolisacaridosis tipo IIIA, mucopolisacaridosis tipo IIIB, mucopolisacaridosis tipo VI o mucopolisacaridosis tipo VII. Preferiblemente el compuesto se usa en el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I.

(v) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de  $\alpha$ -manosidosis o mucopolisacaridosis tipo IV.

25 (vi) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en el que la síntesis de glicolípidos es anormal, incluyendo, pero sin limitación a, cáncer de cerebro, cáncer neuronal, neuroblastoma, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple y cánceres resistentes a múltiples.

(vii) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, epilepsia o apoplejía.

30 (viii) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedad de Parkinson.

(ix) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento en el tratamiento de lesión de la médula espinal.

35 (x) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades provocadas por microorganismos infecciosos que usan glicolípidos sobre la superficie de las células como receptores para o bien el propio organismo o para las toxinas producidas por el organismo.

(xi) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades provocadas por microorganismos infecciosos, por ejemplo, hongos patógenos, para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante, tales como, pero sin limitación a, patologías asociadas a infección de *Cryptococcus neoformans*.

40 (xii) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas a síntesis de glicolípidos anormal, incluyendo, pero sin limitación a, enfermedad renal poliquística, hipertrofia renal diabética y aterosclerosis.

45 (xiii) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que se puede tratar por medio de la administración de un gangliósido, tal como gangliósido GM1. Ejemplos de tales afecciones son enfermedad de Parkinson, apoplejía y lesiones de la médula espinal.

(xiv) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para volver estéril forma reversible a un macho de mamífero.

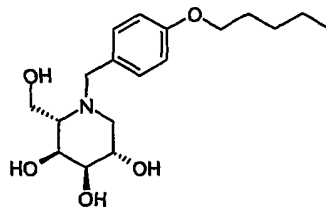
(xv) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, como un supresor de apetito.



- (xvi) uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios asociados a reclutamiento y activación de macrófagos, incluyendo, pero sin limitación a, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y septicemia.
- 5 (xvii) un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de glicolípidos, por ejemplo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs o Gangliosidosis de GM1, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- (xviii) un procedimiento para el tratamiento de enfermedad de Niemann-Pick, tipos A y C, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- 10 (xix) un procedimiento para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I, mucopolisacaridosis tipo IIIA, mucopolisacaridosis tipo IIIB, mucopolisacaridosis tipo VI o mucopolisacaridosis tipo VII que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- (xx) un procedimiento para el tratamiento de  $\alpha$ -manosidosis o mucopolisacaridosis tipo IV que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- 15 (xxi) un procedimiento para el tratamiento de cáncer en el que síntesis de glicolípidos es anormal, incluyendo pero sin limitación a cáncer de cerebro, cáncer neuronal, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple y cánceres resistentes a múltiples fármacos, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- (xxii) un procedimiento para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, epilepsia o apoplejía que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- 20 (xxiii) un procedimiento para el tratamiento de enfermedad de Parkinson, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- (xxiv) un procedimiento para el tratamiento de lesión espinal que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- 25 (xxv) un procedimiento para el tratamiento de enfermedades provocadas por microorganismos infecciosos, que usan glicolípidos en la superficie de las células como receptores para o bien el propio organismo o para las toxinas producidas por el organismo, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- 30 (xxvi) un procedimiento para el tratamiento de enfermedades provocadas por microorganismos infecciosos, por ejemplo, hongos patógenos, para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante, tales como, pero sin limitación a, patologías asociadas a infección por *Cryptococcus neoformans*, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- (xxvii) un procedimiento para el tratamiento de enfermedades asociadas a síntesis de glicolípidos anormal incluyendo pero sin limitación a una enfermedad renal poliquística, hipertrofia renal diabética y aterosclerosis, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- 35 (xxviii) un procedimiento para el tratamiento de una afección que se puede tratar por la administración de un gangliósido, tales como gangliósido GM1, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención. Ejemplos de tales afecciones son enfermedad de Parkinson, apoplejía y lesiones de la médula espinal.
- 40 (xxix) un procedimiento para volver estéril de manera reversible a un mamífero macho, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero macho una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- (xxx) un procedimiento para el tratamiento de obesidad, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- 45 (xxxi) un procedimiento para el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios asociados a reclutamiento y activación de macrófagos, incluyendo, pero sin limitación a, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y septicemia que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención.
- La invención también proporciona el uso del compuesto de la invención para el tratamiento de las enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas.
- Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitación a, patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan en el presente documento por referencia como si cada publicación individual  
50 como si cada publicación individual estuviera indicada específica e individualmente para incorporarse por referencia en el presente documento como si se expusiera completamente.

La invención se describirá ahora por referencia al siguiente ejemplo que es meramente ilustrativo y no se considera como una limitación del ámbito de la presente invención.

**Ejemplo 1 3,4,5-Piperidintriol, 2-(hidroximetil)-1-[(4-(pentiloxi)fenil)metil]-, (2S,3S,4R,5S)**



5 A una mezcla de 3,4,5-piperidintriol, 2-(hidroximetil)-, (2S,3S,4R,5S) (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (178 mg, 0,78 mmol) en ácido acético al 10 % en metanol (2 ml) se añadió 4-(pentiloxi)benzaldehído (146 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina ácida Dowex 50X4-200 (3 g) (que se había lavado previamente con ácido clorhídrico acuoso al 10 %). La resina se eluyó con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. El compuesto deseado después se eluyó usando una solución de 2:2:1 metanol/agua/hidróxido amónico (100 ml). La solución resultante se concentró hasta un volumen pequeño (1 ml) y se secó por congelación produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 29 %). RMN de  $H^1$  (d4-metanol)  $\delta$ 0,94 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,45 (4H, m), 1,78 (2H, m), 2,52 (1H dd, J = 6,4, 12,0 Hz), 2,65 (1H dd, J = 3,4, 12,0 Hz), 2,75 (1H, m), 3,52 - 4,05 (9H, m), 6,72 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,7 Hz), EM m/z 340,1 (M+H)+.

**Ensayos biológicos**

El compuesto de la invención se puede ensayar para determinar la actividad biológica en los siguientes ensayos:

Inhibición de la GCS

20 El ensayo para la inhibición de la GCS se realizó esencialmente como se describe en Platt et al., J. Biol. Chem., 1994, 269, 27108, siendo la fuente de enzima la GCS humana recombinante expresada en células de insecto.

Inhibición de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa no lisosómica

25 El ensayo para la inhibición de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa no lisosómica se llevó a cabo esencialmente como se describe en Overkleeft, H. S. et al., J. Biol. Chem., 1998, 273, 26522 - 26527, con las siguientes diferencias: extractos de células enteras de MCF7 (una línea celular de carcinoma de mama humano) se usó como la fuente de la enzima en lugar de suspensiones de membranas de bazo; 5 mM en lugar de 3 mM, 4-MU  $\beta$ -glucósido se usó como sustrato y 0,2M citrato/fosfato (pH 5,8) se usó en lugar de tampón Mcllvaine.

La Tabla I muestra los datos de  $CI_{50}$  para el compuesto de la invención contra las enzimas GCS y  $\beta$ -glucocerebrosidasa no lisosómica humanas.

**Tabla I**

Ejemplo	Inhibición de la glucosilceramida sintasa ( $CI_{50}$ $\mu$ M)	Inhibición de la $\beta$ -glucocerebrosidasa no lisosómica ( $CI_{50}$ $\mu$ M)
Ejemplo 1	4,8	2,5

30

Estimación de la  $CI_{50}$  basada en células para la inhibición de la GCS mediante la medición del agotamiento de glucosilceramida (GlcCer)

35 Células epiteliales de mamífero humano (MCF-7) se cultivaron durante 5-7 días, con concentraciones variables del compuesto de la invención (0; 0,01; 0,05; 0,25; 1,25 y 6,25  $\mu$ M). Las células se recogieron y se extrajeron los lípidos celulares totales. Se separaron los glicolípidos neutros mediante partición en una suspensión DIPE/1-butanol/solución salina, de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los extractos de glicolípidos neutros se separaron después mediante Cromatografía en capa Fina de Alto Rendimiento (HPTLC), usando condiciones de TLC no polares (cloroformo: metanol:  $CaCl_2$  al 0,2 %; 65:35:8), de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Se visualizaron las bandas GlcCer y las placas de TLC se barrieron inmediatamente. Después se usó el software Scion Image para cuantificar GlcCer en las muestras 40 relativas a un patrón de GlcCer. Esto permitía que se calculara una  $CI_{50}$  basada en células para el compuesto de la invención para la inhibición de la GCS.

## REIVINDICACIONES

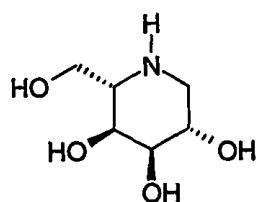
1. El compuesto 3,4,5-piperidintriol, 2-(hidroximetil)-1-[(4-(pentiloxi)fenil)metil]-, (2S,3S,4R,5S) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 para uso en medicina.

5 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, como se define en la reivindicación 1, conjuntamente con uno o más vehículos, excipientes y / o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, que comprende:

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

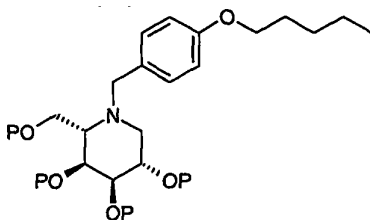


(II)

10

con 4-(pentiloxi)benzaldehído usando  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  o un reactivo soportado en ácido acético-metanol o HCl-metanol, o usando  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  en un disolvente, o

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



(III)

15

en la que P, que puede ser igual o diferente, son grupos protectores hidroxilo.

5. El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un inhibidor de la glucosilceramida sintasa.

20 6. El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de glicolípidos.

7. El uso según la reivindicación 6, en el que la enfermedad de almacenamiento de glicolípidos es enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Fabry o gangliosidosis de GM1.

25 8. El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de Niemann-Pick tipo C, mucopolisacaridosis tipo I, mucopolisacaridosis tipo IIIA, mucopolisacaridosis tipo IIIB, mucopolisacaridosis tipo VI o mucopolisacaridosis tipo VII,  $\beta$ -manosidosis o mucopolisacaridosis tipo IV.

9. El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en el que la síntesis de glicolípidos es anormal.

30 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el cáncer en el que la síntesis de glicolípidos es anormal se selecciona entre cáncer de cerebro, cáncer neuronal, neuroblastoma, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple o cánceres resistentes a múltiples fármacos.

11. El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, epilepsia, apoplejía, enfermedad de Parkinson o lesión espinal.

- 5 **12.** El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades provocadas por microorganismos infecciosos que usan glicolípidos sobre la superficie de las células como receptores para o bien el propio organismo o para las toxinas producidas por el organismo, o microorganismos infecciosos para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante.
- 13.** El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas a síntesis de glicolípidos anormal.
- 14.** El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que las enfermedades asociadas a síntesis de glicolípidos anormal se seleccionan entre enfermedad renal poliquística, hipertrofia renal diabética o aterosclerosis.
- 10 **15.** El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que se puede tratar por medio de la administración de un gangliósido tal como gangliósido GM I.
- 16.** El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para usar volviendo estéril de manera reversible a un mamífero macho.
- 15 **17.** El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.
- 18.** El uso de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorias asociadas a reclutamiento y activación de macrófagos.
- 20 **19.** El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la enfermedad o el trastorno inflamatorios asociads a reclutamiento y activación de macrófagos se seleccionan entre artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma o septicemia.