

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 331**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/46** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03764025 .7**  
96 Fecha de presentación: **17.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1534676**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54

Título: **Derivados de piperidintriol como inhibidores de la glucosilceramida sintasa**

30

Prioridad:

**17.07.2002 GB 0216656**  
**22.01.2003 GB 0301480**  
**13.06.2003 GB 0313679**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**20.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**20.12.2012**

73

Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)**  
**GEWERBESTRASSE 16**  
**4123 ALLSCHWIL, CH**

72

Inventor/es:

**ALI, MEZHER, HUSSEIN y**  
**ORCHARD, MICHAEL, GLEN**

74

Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 393 331 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidintriol como inhibidores de la glucosilceramida sintasa

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina útiles como inhibidores de la glucosilceramida sintasa (GCS; UDP-glucosa:ceramida glucosiltransferasa, UDP-glucosa:*N*-acilesfingosina D-glucosiltransferasa, EC 2.4.1.80), a procedimientos para su preparación y sus uso en medicina, específicamente, en el tratamiento y la prevención de estados patológicos mediados por la GCS. Los compuestos encuentran uso en el tratamiento de enfermedades de almacenamiento de glucolípidos, enfermedades asociadas con la acumulación de glucolípidos, cánceres en los que la síntesis de los glucolípidos es anómala, enfermedades infecciosas provocadas por organismos que usan glucolípidos de la superficie celular como receptores, enfermedades infecciosas en las que la síntesis de la glucosilceramida es esencial o importante, enfermedades en las que se produce una síntesis excesiva de glucolípidos, trastornos neuronales, lesión neuronal y enfermedades o trastornos inflamatorios asociados con el reclutamiento y la activación de macrófagos.

La GCS es una enzima intracelular que cataliza el ensamblaje de la uridina difosfato-glucosa y la ceramida en el glucolípido, la glucosilceramida. Se ha estudiado el papel de la GCS en la regulación de los niveles de ceramida, ya que esta molécula puede provocar la muerte celular por apoptosis (*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/glucolípido, dominios de la membrana de la superficie celular de permeabilidad y funcionalidad especializadas que parecen estar implicados en una variedad de transducciones de señales (*Nature*, 1997, 387 (6633), 569-72).

Se considera que la GCS es una diana para el tratamiento de ciertas enfermedades humanas. La glucosilceramida y los glucolípidos relacionados estructuralmente se almacenan en los lisosomas de los pacientes con enfermedades genéticas producidas como consecuencia de una mutación en una de las enzimas esenciales de degradación de glucolípidos (por ejemplo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Tay Sachs, enfermedad de Sandhoffs, gangliosidosis GM1 y enfermedad de Fabry). El almacenamiento de glucolípidos también se produce como un efecto secundario en algunos tejidos (por ejemplo, en el tejido neuronal) con enfermedades genéticas de almacenamiento tales como la enfermedad de Niemann-Pick C, la mucopolisacaridosis, la mucopolidosis de tipo IV (*Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 26 de mayo de 1998, 95(11), 6373-8) y la  $\alpha$ -manosidosis (*Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 15 de diciembre de 1991, 88(24), 11330-4). Se pueden aplicar inhibidores de la GCS para reducir la tasa de síntesis de glucolípidos en células enfermas, de modo que haya menos glucolípido presente para su almacenamiento, un enfoque de tratamiento denominado privación de sustrato. Los estudios han demostrado que se pueden usar inhibidores de la GCS para reducir la acumulación de glucolípido observada en modelos celulares y animales de trastornos del almacenamiento de glucolípidos (*Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 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*-butildesoxinojirimicina (NB-DNJ) son útiles en el tratamiento de seres humanos que padecen la enfermedad de Gaucher (*Lancet*, 2000, 355(9214), 1481-5). En el documento EP-A-0698012, se da a conocer el uso del imino-azúcar NB-DNJ como un inhibidor de la GCS. Los documentos EP-A-0536402 y EP-A-0698012 revelan que los derivados de *N*-alquilo de la desoxigalactonojirimicina, por ejemplo, la *N*-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ), también pueden ser de utilidad en el tratamiento de trastornos del almacenamiento de glucolípidos. El documento EP-A-0698012 también describe que los correspondientes derivados de *N*-butilo de manosa (NB-DMJ), fucosa (NB-DFJ) y *N*-acetilglucosamina (NB-NAG) no actúan como inhibidores de la biosíntesis de glucolípidos.

También se ha propuesto el uso de inhibidores de la SCG en el tratamiento de tumores malignos humanos. Los tumores pueden sintetizar cantidades anómalas de los glucolípidos que comúnmente se encuentran presentes/ausentes en tejidos normales. Además, los glucolípidos o los gangliósidos, en particular, son vertidos por las células tumorales y liberados en el espacio extracelular y el torrente sanguíneo. Los gangliósidos tumorales tanto unidos a la superficie celular como vertidos por las células tumorales pueden influir en las interacciones de las células tumorales huésped tales como los contactos o la adhesión entre células (*Methods Enzymol.*, 2000, 312, 447-58), la movilidad celular (*Mol. Chem. Neuropathol.*, 1995, 24(2-3), 121-35), las señalizaciones del factor de crecimiento (*J. Biol. Chem.*, 2000, 275(44), 34213-23), la angiogénesis estimulada por tumores (*Acta. Oncol.*, 1997, 36(4), 383-7) y las respuestas inmunes específicas de tumores (*J. Immunol.*, 1 de octubre de 1999, 163(7), 3718-26). Todos estos hechos pueden afectar al desarrollo y la progresión del tumor. Se sabe que los glucolípidos, en particular, la glucosilceramida, se acumula en las células tumorales de resistencia a múltiples fármacos (MDR) (*Anticancer Res.*, 1998, 18(1B), 475-80) y el tratamiento *in vitro* de estas células con inhibidores de la GCS puede invertir el fenotipo de las MDR (*J. Biol. Chem.*, 1997, 272(3), 1682-7; *Br. J. Cancer*, 1999, 81(3), 423-30).

Los glucolípidos de la superficie celular también tienen un papel en las enfermedades infecciosas, sirviendo como receptores para la unión de bacterias patógenas (APMIS, 1990, diciembre, 98(12), 1053-1060, Revista), hongos (*Infect. Immun.*, julio de 1990, 58(7), 2085-90) y virus (*FEBS Lett.*, 1984, 7 de mayo, 170(1), 15-18). Además, los glucolípidos de la superficie de las células se unen mediante toxinas bacterianas (*Methods Enzymol.*, 2000, 312, 459-73), por ejemplo, la subunidad B de la toxina del cólera (gangliósido GM1) y la verocitotoxina (globotriaosilceramida GB3) (*J. Infect. Dis.*, 2001, supl. 70-73, 183).

Los inhibidores de la GCS también pueden encontrar uso en el tratamiento de infecciones virales.

El uso de inhibidores de la GCS también puede ser apropiado en una serie de otras indicaciones clínicas que están asociadas con anomalías en la síntesis de los glucolípidos. Las lesiones ateroscleróticas de la aorta humana tienen un contenido de gangliósidos más alto que las regiones no afectadas de la aorta, y las concentraciones séricas de los gangliósidos en pacientes ateroscleróticos son superiores a las de los individuos normales (*Lipids*, 1994, 29 (1), 1-5). El tejido obtenido de los riñones de pacientes con enfermedad renal poliquística contiene altos niveles tanto de glucosilceramida como de lactosilceramida (*J. Lipid. Res.*, junio de 1996, 37(6), 1334-44). La hipertrofia renal en un modelo animal de diabetes se asocia con aumentos en la síntesis de glucolípidos (*J. Clin. Invest.*, marzo de 1993, 91(3), 55 797-803).

El metabolismo de los glucolípidos también desempeña un papel fundamental en trastornos neuronales tales como la enfermedad Alzheimer y la epilepsia. Por ejemplo, las neuronas de las personas que padecen la enfermedad de Niemann-Pick C (NPC) se presentan con ovillos fibrilares que recuerdan a la morfología observada en la enfermedad de Alzheimer.

La unión del gangliósido GM1 realizada por la proteína beta-amiloide provoca cambios conformacionales que apoyan la formación de polímeros fibrosos, y la deposición fibrilar de esta proteína sucede en una fase temprana de la enfermedad de Alzheimer (Yanagisawa *et al.*, 1995, *Nat. Med.* 1, 1062-6; Choo-Smith *et al.*, 1997, *Biol. Chem.*, 272, 22987-90). Por lo tanto, la disminución de la síntesis de GM1 mediante el uso de agentes tales como los inhibidores de la GCS, por ejemplo, NB-DNJ, podría inhibir la formación de fibras observada en la enfermedad de Alzheimer.

Por el contrario, los ensayos clínicos preliminares han demostrado que los procesos neurodegenerativos observados en la enfermedad de Parkinson, la apoplejía y las lesiones de la médula espinal parecen mejorar mediante el tratamiento de los 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 administración conjunta de inhibidores de la síntesis de la glucosilceramida proporcione un mayor control clínico frente a este procedimiento de tratamiento. Los inhibidores de la GCS de tipo NB-DNJ limitarían las inconsistencias específicas del paciente bloqueando su síntesis de glucolípidos neuronal. Además, la inhibición de la síntesis de glucosilceramida limitaría el metabolismo de los glucolípidos administrados en otras formas, tal vez, improductivas. Por lo tanto, la capacidad de modular la síntesis de glucosilceramida con inhibidores de la GCS puede ser útil en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos neuronales.

Además, también se ha demostrado que imino-azúcares pueden provocar reversiblemente la esterilidad masculina y se pueden usar, por lo tanto, como anticonceptivos masculinos. Además, se podrían usar inhibidores de la GCS para el tratamiento de la obesidad.

También se ha sugerido el papel de los glucolípidos en algunos aspectos de las respuestas inflamatorias o inmunes. Tras un estímulo inflamatorio, tal como el obtenido con tioglucolato, el perfil de los gangliósidos de macrófagos peritoneales murinos cambia de un perfil simple (3 especies principales) en macrófagos en reposo a un perfil más complejo (más de 14 especies) en macrófagos activados y reclutados, 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, produce el aumento de la expresión de dos enzimas, la serina palmitoiltransferasa y la glucosilceramida sintasa, que son clave para la síntesis *de novo* de glucolípidos, ver 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.

Dicho papel para los glucolípidos se ve apoyado además por la demostración de cambios en la expresión de los glucolípidos en los animales con defectos genéticos que dan lugar a respuestas hiper- o hipo-sensibles hacia los estímulos inflamatorios. Por ejemplo, tras el tratamiento con endotoxinas en ratones C3H/HeJ, que tienen una mutación del receptor 4 de tipo toll y son hipo-sensibles a la endotoxina bacteriana, se descubrió que los macrófagos reclutados carecían de gangliósido G<sub>M1b</sub>, que es un importante gangliósido que se encuentra en macrófagos reclutados de ratones normales, véase 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, los inhibidores de la GCS pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y otros trastornos asociados con el reclutamiento y la activación de macrófagos, incluyendo, pero sin limitación, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, el asma y la sepsis.

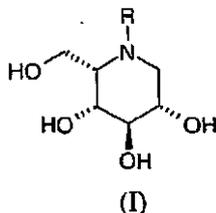
El documento WO02/055498, publicado tras la fecha de prioridad de la presente solicitud, revela derivados de piperidina útiles como inhibidores de la GCS.

Le Merrer Y. *et al.*, *J. Bioorg & Med. Chem*, 1997, 583), 519-533 revela oza-azúcares que son potencialmente útiles i.a. en el tratamiento del cáncer.

Dada la importancia de la GCS en un amplio espectro de enfermedades, es esencial desarrollar nuevas herramientas que proporcionen un medio para modular la función de esta enzima. Con este fin, se ha identificado una clase de nuevos compuestos que son útiles en la inhibición de la actividad catalítica de la GCS.

Los compuestos de la invención pueden presentar una mejor potencia y/o selectividad hacia la GCS, relativa a la actividad  $\beta$ -glucocerebrosidasa no lisosomal, frente a los derivados de piperidina hidroxilados conocidos.

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que

R es alquil  $C_{1-3}$ -Ar<sup>1</sup>, en el que Ar<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;

en la que el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup>, N(R<sup>1</sup>)SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, alquil C<sub>0-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, alquenil C<sub>2-6</sub>-Ar<sup>2</sup> y alquinil C<sub>3-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno o más de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena de alquilo pueden estar sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S y NR<sup>3</sup>, con la condición de que cuando el heteroátomo sea O, al menos dos grupos -CH<sub>2</sub>- lo separen de cualquier otro átomo de O adicional de la cadena de alquilo; o dos sustituyentes adyacentes del Ar<sup>1</sup> fenilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y NR<sup>4</sup>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>;

10 y el Ar<sup>1</sup> fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 y en la que piridilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup>, N(R<sup>1</sup>)SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, alquenil C<sub>2-6</sub>-Ar<sup>2</sup> y alquinil C<sub>3-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena alquilo puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S y NR<sup>3</sup>, con la condición de que cuando el heteroátomo sea O, al menos dos grupos -CH<sub>2</sub>- lo separen de cualquier otro átomo de O adicional de la cadena alquilo; o dos sustituyentes adyacentes del Ar<sup>1</sup> piridilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y NR<sup>4</sup>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>;

20 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup> o el grupo N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y NR<sup>3</sup>, y está opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>;

R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>, o el grupo N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y NR<sup>3</sup>, y está opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

25 Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> son independientemente fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y NR<sup>3</sup>, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 Ar<sup>4</sup> es fenilo o piridilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
n = 0, 1 ó 2.

Preferentemente, R es alquil C<sub>1</sub>-Ar<sup>1</sup>.

Preferentemente, Ar<sup>1</sup> es fenilo, en el que el fenilo está sustituido según lo definido para la fórmula (I).

Preferentemente, Ar<sup>1</sup> fenilo está sustituido en la posición *para*.

35 Más preferentemente, Ar<sup>1</sup> es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup>, alquil C<sub>0-6</sub>-Ar<sup>2</sup> y alquenil C<sub>2-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno o más de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena alquilo pueden estar sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S y NR<sup>3</sup>, con la condición de que cuando el heteroátomo sea O, al menos dos grupos -CH<sub>2</sub>- lo separen de cualquier otro átomo de O adicional de la cadena alquilo; o dos sustituyentes adyacentes del Ar<sup>1</sup> fenilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y NR<sup>4</sup>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>, y el Ar<sup>1</sup> fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>.

- Incluso más preferentemente,  $Ar^1$  es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $CN$ ,  $CON(R^1)_2$ ,  $N(R^5)_2$  y alquil  $C_{0-6}-Ar^2$ , en el que uno o más de los grupos  $-CH_2-$  de la cadena alquilo pueden estar sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre  $O$ ,  $S$  y  $NR^3$ , con la condición de que cuando el heteroátomo sea  $O$ , al menos dos grupos  $-CH_2-$  lo separen de cualquier otro átomo de  $O$  adicional de la cadena alquilo; o dos sustituyentes adyacentes del  $Ar^1$  fenilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre  $O$  y  $NR^4$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, alquil  $C_{1-6}$  y alquil  $C_{0-3}-Ar^4$ , y el  $Ar^1$  fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR^3$  y alquil  $C_{1-6}$ .
- 5
- 10 Todavía más preferentemente,  $Ar^1$  es fenilo, en el que el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $CN$ ,  $CON(R^1)_2$ ,  $N(R^5)_2$  y alquil  $C_{0-6}-Ar^2$ , en el que uno o más de los grupos  $-CH_2-$  de la cadena alquilo pueden estar sustituidos con  $O$ , con la condición de que al menos dos grupos  $-CH_2-$  lo separen de cualquier átomo de  $O$  adicional introducido en la cadena alquilo, y el  $Ar^1$  fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR^3$  y alquil  $C_{1-6}$ .
- 15 Cuando  $Ar^1$  es fenilo y tiene un sustituyente opcional más según lo definido para la fórmula (I) en la posición *orto*, el sustituyente se selecciona preferentemente entre  $OCH_3$  y  $F$ . Más preferentemente, el sustituyente *orto* es  $F$ .
- Cuando  $Ar^1$  es fenilo sustituido con alquil  $C_{2-6}-Ar^2$ , en el que uno de los grupos  $-CH_2-$  de la cadena alquilo está reemplazado por  $O$ , preferentemente, el grupo  $-CH_2-$  ligado al  $Ar^1$  fenilo está reemplazado por  $O$ .
- Preferentemente,  $R^1$  es  $H$ , alquil  $C_{1-6}$  o alquil  $C_{1-6}-Ar^3$ . Más preferentemente,  $R^1$  es  $H$  o alquil  $C_{1-6}-Ar^3$ .
- 20 Preferentemente,  $R^2$  es  $Ar^3$  o alquil  $C_{1-6}-Ar^3$ . Más preferentemente,  $R^2$  es alquil  $C_{1-6}-Ar^3$ .
- Preferentemente,  $R^3$  es  $H$ .
- Preferentemente,  $R^4$  es  $H$  o alquil  $C_{1-6}$ . Más preferentemente,  $R^4$  es  $H$ .
- Preferentemente,  $R^5$  es alquil  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con  $OH$  o alquil  $C_{1-6}-Ar^3$ . Más preferentemente,  $R^5$  es alquil  $C_{1-6}$ .
- 25 Para los grupos  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^5$ , el grupo alquil  $C_{1-6}-Ar^3$  es preferentemente alquil  $C_{1-3}-Ar^3$ , por ejemplo, alquil  $C_1-Ar^3$  o alquil  $C_2-Ar^3$ .
- Preferentemente,  $Ar^2$  es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR^3$  y alquil  $C_{1-6}$ .
- 30 Preferentemente,  $Ar^3$  es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR^3$  y alquil  $C_{1-6}$ .
- Preferentemente,  $Ar^4$  es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR^3$  y alquil  $C_{1-6}$ .
- $n$  es preferentemente 2.
- En los grupos  $CON(R^1)_2$ ,  $SO_2N(R^1)_2$  y  $N(R^5)_2$ , los grupos  $R^1$  y  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes.
- 35 Cuando dos sustituyentes adyacentes de  $Ar^1$  forman un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre  $O$ ,  $S$  y  $NR^4$ , los ejemplos de grupos bicíclicos que se pueden formar incluyen benzofurano, indol, benzoxazina, quinolina e isoquinolina.
- Cuando  $N(R^1)_2$  forma un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre  $O$  y  $NR^3$ , los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidina, piperizina, morfolina y quinolina.
- 40
- Cuando  $N(R^5)_2$  forma un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, preferentemente, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre  $O$ ,  $S$  y  $NR^3$ , los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidina, piperizina y morfolina.
- 45 Cuando  $Ar^2$  or  $Ar^3$  es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furano, tiofeno, oxazol, triazol, piridina, pirazina, pirimidina, benzofurano, benzotiofeno y benzoxazina.
- Un grupo específico de compuestos de fórmula (I) que cabe mencionar es aquél en el que  $R$  es alquilarilo  $C_{1-3}$ , en el que el arilo es fenilo o piridilo; en el que el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  $CN$ ,  $CON(R^1)_2$ ,  $SO_2R^2$ ,  $N(R^2)_2$  y  $N(R^1)COR^2$ , o dos sustituyentes adyacentes del fenilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre  $N$  y  $O$ , y el
- 50

fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y OR<sup>1</sup>;

y en el que piridilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y OR<sup>1</sup>, o dos sustituyentes adyacentes del piridilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que puede contener opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula (I) que cabe mencionar es aquél en el que R es alquil C<sub>1-3</sub>-Ar<sup>1</sup>, en el que Ar<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;

en el que el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup> y alquil C<sub>1-3</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena alquilo pueden estar sustituidos con O y en el que Ar<sup>2</sup> es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o dos sustituyentes adyacentes del Ar<sup>1</sup> fenilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

y en el que piridilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquil C<sub>1-3</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena alquilo puede estar sustituido con O y en el que Ar<sup>2</sup> es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o dos sustituyentes adyacentes del piridilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

y el Ar<sup>1</sup> o Ar<sup>2</sup> fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y OR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>, en el que Ar<sup>3</sup> es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, pudiendo estar cada uno de los cuales sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y OR<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>, en el que Ar<sup>3</sup> es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, pudiendo estar cada uno de los cuales sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y OR<sup>3</sup>; y

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Otro grupo específico más de los compuestos de fórmula (I) que cabe mencionar es aquél en el que R es alquil C<sub>1-3</sub>-Ar<sup>1</sup>, en el que Ar<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;

en el que fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup>, N(R<sup>1</sup>)SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, alquil C<sub>0-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, alqueniil C<sub>2-6</sub>-Ar<sup>2</sup> y alquinil C<sub>3-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno o más de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena alquilo pueden estar sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S y NR<sup>3</sup>, con la condición de que cuando el heteroátomo sea O, al menos dos grupos -CH<sub>2</sub>- lo separen de cualquier otro átomo de O adicional de la cadena alquilo; o dos sustituyentes adyacentes del Ar<sup>1</sup> fenilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y NR<sup>4</sup>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>;

y el Ar<sup>1</sup> fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>;

y en el que piridilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre, CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup>, N(R<sup>1</sup>)SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, alqueniil C<sub>2-6</sub>-Ar<sup>2</sup> y alquinil C<sub>3-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena alquilo puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S y NR<sup>3</sup>, con la condición de que cuando el heteroátomo sea O, al menos dos grupos -CH<sub>2</sub>- lo separen de cualquier otro átomo de O adicional de la cadena alquilo; o dos sustituyentes adyacentes del Ar<sup>1</sup> piridilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y NR<sup>4</sup>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>, o el grupo N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O y NR<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>, o el grupo N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre O y NR<sup>3</sup>, y está opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>;

Ar<sup>2</sup> es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y NR<sup>3</sup>, pudiendo estar cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>;

Ar<sup>3</sup> es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y NR<sup>3</sup>, pudiendo estar cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>;

Ar<sup>4</sup> es fenilo o piridilo, pudiendo estar cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>; y n = 0, 1 ó 2.

Los compuestos de la invención tienen preferentemente un peso molecular de menos de 800, más preferentemente, de menos de 600.

5 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, por sí mismo o como parte de un grupo mayor, por ejemplo, "alquilarilo", incluye radicales de cadena tanto lineal como ramificada. El término alquilo también incluye aquellos radicales en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por flúor. Alqueno y alquino se han de interpretar de acuerdo a lo anterior.

10 La expresión "grupo heterocíclico", como se usa en la presente memoria, incluye, a menos que se defina lo contrario, anillos no aromáticos y aromáticos, individuales y condensados, que contienen uno o más, por ejemplo, hasta tres heteroátomos por anillo, cada uno de los cuales se selecciona entre O, S y N, anillos que pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cada anillo heterocíclico tiene adecuadamente de 5 a 10, preferentemente, 5, 6, 9 ó 10 átomos en el anillo. Un sistema de anillos heterocíclicos condensados puede incluir anillos carbocíclicos y sólo necesita incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de grupos heterocíclicos, incluyendo los sistemas de anillos heteroaromáticos, son los siguientes: piperidina, piperidina, piperazina, morfolina, imidazolidina, pirazolidina, pirrol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirazina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiofeno, indol, furano, tiadiazol, triazol, imidazol, benzopirano, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazina y benzamidazol. "Heteroarilo" se ha de interpretar de acuerdo a lo anterior.

20 Los compuestos específicos de la invención incluyen los compuestos proporcionados en los Ejemplos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

25 *N*-[1-Feniletíl]-4-[[*(2S,3R,4R,5S)*-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida;  
*(2S,3R,4R,5S)*-2-(Hidroximetil)-1-[[3-cloro-4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidintriol;  
*(2S,3R,4R,5S)*-2-(Hidroximetil)-1-[[4-fenoxifenil]metil]-3,4,5-piperidintriol;  
 30 *(2S,3R,4R,5S)*-1-[[3-Ciano-4-dimetilamin-2-fluorofenil]metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol;  
*N*-[[4-Fluorofenil]metil]4-[[*(2S,3R,4R,5S)*-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida;  
*N*-[1-(*R*)-(4-Fluorofenil)etil]-4-[[*(2S,3R,4R,5S)*-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida;  
*(2S,3R,4R,5S)*-2-(Hidroximetil)-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidintriol;  
*(2S,3R,4R,5S)*-2-(Hidroximetil)-1-[[3-ciano-4-(dietilamin)-2-fluorofenil]metil]-3,4,5-piperidintriol;  
 35 *(2S,3R,4R,5S)*-2-(Hidroximetil)-1-[[2-fenilo-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-il]metil]-3,4,5-piperidintriol;  
*N*-[Fenilometil]-4-[[*(2S,3R,4R,5S)*-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida;  
*(2S,3R,4R,5S)*-1-[[3-ciano-4-[*N*-butil-4-*N*-(2-hidroxietil)amino]fenil]metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol;  
*N*-[4-[[*(2S,3R,4R,5S)*-3,4,5-Trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]fenil]-feniloacetamida;  
*N*-[4-[[*(2S,3R,4R,5S)*-3,4,5-Trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]fenil]-[2-(*S*)-fenil]propionamida;  
 40 *(2S,3R,4R,5S)*-2-(Hidroximetil)-1-[[2-propil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-il]metil]-3,4,5-piperidintriol;  
*N*-[4-[[*(2S,3R,4R,5S)*-3,4,5-Trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]fenil]-[2-(*R*)-fenil]propionamida;  
 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos muy preferidos de la invención incluyen:

40 *(2S,3R,4R,5S)*-2-(hidroximetil)-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidintriol;  
*(2S,3R,4R,5S)*-2-(hidroximetil)-1-[[2-propil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-il]metil]-3,4,5-piperidintriol; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se describe en la presente memoria, para todos los aspectos de la invención, la referencia a compuestos de fórmula (I) engloba las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Como se describe en la presente memoria, los compuestos de la presente invención se pueden usar para la inhibición de la GCS. Así pues, un aspecto de la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en medicina.

50 Convenientemente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero sin limitación, sales con ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, fosfato, difosfato, bromhidrato y nitrato, o sales con un ácido orgánico tal como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, palmitato, salicilato y estearato.

Algunos de los compuestos de la presente invención se pueden cristalizar o recristalizar en disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En dichos casos, se pueden formar solvatos. La presente invención incluye en su alcance solvatos estequiométricos que incluyen hidratos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procedimientos tales como liofilización.

55 Algunos de los grupos R de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros ópticos, por ejemplo, diastereoisómeros y mezclas de isómeros en todas las proporciones, por ejemplo, mezclas racémicas. La invención

incluye la totalidad de dichas formas, en particular, las formas isómeras puras. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver entre sí mediante procedimientos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse mediante procedimientos sintéticos convencionales, o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

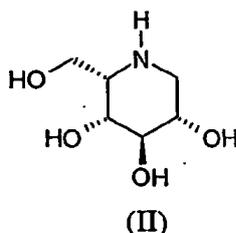
5 Los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros, por ejemplo, tautómeros ceto/enol, la totalidad de los cuales se incluye en el alcance de la fórmula (I).

10 Como los compuestos de fórmula (I) están concebidos para su uso en composiciones farmacéuticas, será fácil entender que se proporcionan preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos, 60% puros, más adecuadamente, al menos, 75% y, preferentemente, al menos, 85%, especialmente, al menos, 98% puros (los % se dan en peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos el 1%, más adecuadamente, al menos el 5% y, por ejemplo, del 10 al 59% de un compuesto de la fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

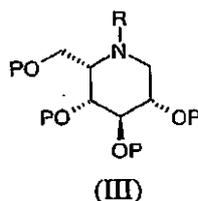
15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos reconocidos en la técnica a partir de materiales de partida conocidos o comercialmente disponibles. Si los materiales de partida no se pueden obtener a nivel comercial, su síntesis se describe en la presente memoria, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

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

a) la aminación reductora de un aldehído de fórmula  $R^5CHO$ , en la que  $R^5$  es alquil  $C_{0-2}-Ar^1$ , en el que  $Ar^1$  es como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (II):



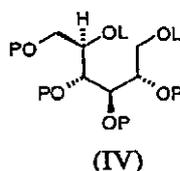
la aminación reductora se puede realizar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, usando  $NaBH_3CN$  o un reactivo de apoyo tal como cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio en ácido acético-metanol o HCl-metanol, o usando  $NaBH(OAc)_3$  en un disolvente, tal como diclorometano; o b) la desprotección de un compuesto de fórmula (III):



30 en la que R es como se define en la fórmula (I), y los P, que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores de hidroxilo, por ejemplo, bencilo o bencilo sustituido. Cuando P es bencilo o bencilo sustituido, la desprotección se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de gas de hidrógeno y un catalizador tal como  $PdCl_2$  o paladio sobre carbono en un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, etanol. Se entenderá que cuando P es bencilo o bencilo sustituido y R es bencilo sustituido, el grupo R también se puede retirar en estas condiciones, dando los compuestos de fórmula (II). Así pues, los compuestos de fórmula (I), en la que R es bencilo sustituido, se producen preferentemente mediante el procedimiento a) anterior.

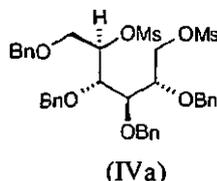
El compuesto de fórmula (II) se conoce, véase, por ejemplo, *Carbohydr. Res.*, 1993, 246, 377-81.

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



en la que los OL, que pueden ser iguales o diferentes, son grupos salientes tales como mesiloxilo, y los P son como se define para la fórmula (III), con una amina de fórmula  $RNH_2$ , en la que R es como se define en la fórmula (I), ya sea puro o en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

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



Cualquiera de los nuevos compuestos intermedios descritos en la presente memoria también pertenece al alcance de la presente invención. Por lo tanto, según un aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente.

- 10 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) cuando se produce según los procedimientos descritos anteriormente.

15 Durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I), los grupos funcionales lábiles de los compuestos intermedios, por ejemplo, los grupos hidroxilo, carboxilo y amino, pueden estar protegidos. Por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", T. W. Greene y P. G. M. Wuts, (Wiley-Interscience, Nueva York, II edición, 1991), se ofrece una descripción exhaustiva de los modos en los que diversos grupos funcionales lábiles se pueden proteger y procedimientos para escindir los derivados protegidos resultantes.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar individualmente o como bancos de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo, de 5 a 500 compuestos y, más preferentemente, de 10 a 100 compuestos de fórmula (I). Los bancos de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la síntesis paralela múltiple usando la química bien en fase de solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Así pues, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un banco de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica.

25 Los compuestos farmacéuticamente eficaces de fórmula (I) se pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas mediante la combinación de un compuesto de fórmula (I) ("ingrediente activo") con vehículos o diluyentes farmacéuticos estándar según procedimientos convencionales ampliamente 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.

30 Según otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

El ingrediente activo o la composición farmacéutica se puede administrar simultáneamente, separadamente o secuencialmente con otro tratamiento para el trastorno que se vaya a tratar.

35 El ingrediente activo o la composición farmacéutica se puede administrar a un sujeto por cualquiera de las vías usadas convencionalmente para la administración de fármacos, por ejemplo, se pueden adaptar a la 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 de administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá del compuesto o de la composición farmacéutica en concreto, del sujeto, y de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, así como del estado físico del sujeto. Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el/los vehículo/s o excipiente/s.

40 Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral se pueden presentar como unidades diferenciadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

45 Los comprimidos y las cápsulas para una administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, 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 comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco,

polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos se pueden revestir según procedimientos ampliamente conocidos en la práctica farmacéutica habitual. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleaginosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleaginosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, metil- o propil-*p*-hidroxibenzoato o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, apósitos impregnados, pulverizados, aerosoles o aceites, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para facilitar la penetración del fármaco, y emolientes de pomadas y cremas. Dichas aplicaciones incluyen las destinadas a los ojos o a otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, y las composiciones se aplican preferentemente en forma de una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base de pomada parafínica o hidromiscible. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua-en-aceite. La composición también puede contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o pomada y etanol o alcohol oleílico para lociones.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración tópica en el ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente, un disolvente acuoso.

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

Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica se pueden presentar como parches diferenciados destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse desde el parche por iontoforesis como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318, (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal en la que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para su administración como un pulverizado nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación incluyen polvos o vaporizaciones de partículas finas que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medidas, nebulizadores o insufladores.

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

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

Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor final; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado de criocongelación (liofilización) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y las suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitaria líquidas se preparan utilizando el ingrediente activo y un vehículo estéril, por ejemplo, agua. El ingrediente activo, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede estar bien suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el ingrediente activo se puede disolver en agua para inyección y esterilizar por filtración antes de rellenar una ampolla o un vial adecuado y sellarlo.

Resulta ventajoso disolver agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes de tamponamiento en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar tras introducirla en el vial y retirar el agua

al vacío. A continuación, se sella el polvo liofilizado seco en el vial, pudiéndose suministrar un vial adjunto con agua para inyección para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan de una manera sustancialmente similar, a excepción de que el ingrediente activo se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo, y la esterilización no puede efectuarse mediante filtración. El ingrediente activo se puede esterilizar mediante la exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Resulta ventajoso incluir un agente tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se adaptan preferentemente a la administración oral.

Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados anteriormente en particular, las composiciones también pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para una administración oral pueden incluir agentes aromatizantes. También pueden contener agentes terapéuticamente activos, además de los compuestos de la presente invención. Dichos vehículos pueden estar presentes del aproximadamente 1% al aproximadamente 98% de la formulación. Más habitualmente, constituirán hasta aproximadamente el 80% de la formulación.

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

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0,1 mg/kg a 750 mg/kg, más preferentemente, de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg dependiendo de la afección que se vaya a tratar, la vía de administración, y la edad, el peso y el estado del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o una sub-dosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

El experto en la técnica reconocerá que la cantidad óptima y el espaciamiento de las dosis individuales de los ingredientes activos estarán determinados por la naturaleza y el grado de la afección que se esté tratando, la forma, la vía, y el sitio de administración y el sujeto en concreto que se esté tratando, pudiéndose determinar dichos valores óptimos mediante técnicas convencionales. El experto en la técnica también apreciará que el procedimiento óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de los ingredientes activos administradas al día durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica usando el procedimiento convencional de las pruebas de determinación del tratamiento.

No se indican efectos toxicológicos cuando se administran los compuestos de fórmula (I) en el intervalo de dosis mencionado anteriormente.

Los compuestos de la invención son útiles en tanto en cuanto son capaces de inhibir la glucosilceramida sintasa. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de diversas enfermedades de almacenamiento de glucolípidos tales como la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Sandhoffs, la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Fabry, la gangliosidosis GM1 etc. Además, los compuestos tales como éste también pueden encontrar uso en el tratamiento de afecciones en las que se produzca la acumulación de glucolípidos tales como la enfermedad de Niemann-Pick, mucopolisacaridosis (MPS 1, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS VI y MPS VII), mucopolisidosis de tipo IV y  $\alpha$ -manosidosis.

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad provocada por organismos infecciosos que usan glucolípido de la superficie celular como receptores para el organismo infeccioso o la toxina producida por el organismo infeccioso.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad provocada por organismos infecciosos para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante como, por ejemplo, hongos patógenos, por ejemplo, *Cryptococcus neoformans* o infecciones virales como, por ejemplo, virus que requieren las enzimas de la célula huésped para sintetizar y plegar apropiadamente sus glucoproteínas de la envoltura viral, o virus que adquieren un componente de su envoltura a partir de una membrana interna de la célula huésped. La inhibición de la GCS puede provocar un glucoprocésamiento inadecuado o el mal plegamiento de una o más glucoproteínas de la envoltura viral, la inhibición de la secreción viral o la fusión viral inadecuada del virus con sus células diana. Las infecciones virales adecuadas para el tratamiento pueden estar causadas, por ejemplo, pero sin limitación, por los siguientes virus: flavivirus y pestivirus, por ejemplo, virus de la hepatitis C, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue 1-4, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis del Valle de Murray, virus Rocío, virus de la fiebre del Nilo Occidental, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la encefalitis transmitido por garrapatas, virus Louping ill, virus de Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur; hepadnavirus, por ejemplo, hepatitis B; paramixovirus, por ejemplo, virus o retrovirus sincitiales respiratorios, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento de una enfermedad en la que se produzca una síntesis excesiva de glucolípidos, tal como, pero sin limitación, aterosclerosis, enfermedad renal poliquística e hipertrofia renal diabética.

5 Los compuestos de la presente invención también se puede usar en el tratamiento de trastornos neuronales tales como la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia; y la enfermedad degenerativa neuronal tal como la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento de la lesión neuronal, tal como lesiones de la médula espinal o apoplejía.

10 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para volver infértil reversiblemente a un mamífero de sexo masculino.

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios asociados con el reclutamiento y la activación de macrófagos, incluyendo, pero sin limitación, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, el asma y la sepsis.

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

- (i) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso como un inhibidor de la glucosilceramida sintasa;
- (ii) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de glucolípidos. Los ejemplos de enfermedades de almacenamiento de glucolípidos que se pueden tratar incluyen, pero sin limitación: la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Sandhoffs, la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Fabry o la gangliosidosis GM1;
- (iii) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick de tipo A y C;
- (iv) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I, la mucopolisacaridosis de tipo IIIA, la mucopolisacaridosis de tipo IIIB, la mucopolisacaridosis de tipo VI o la mucopolisacaridosis de tipo VII;
- (v) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de  $\alpha$ -manosidosis o mucopolisacaridosis de tipo IV;
- (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en el que la síntesis de glucolípidos sea anómala, incluyendo, pero sin limitación, cáncer neuronal, incluyendo el neuroblastoma, el cáncer cerebral, el adenocarcinoma renal, el melanoma maligno, el mieloma múltiple y los cánceres resistentes a múltiples fármacos;
- (vii) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia o la apoplejía;
- (viii) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson;
- (ix) el uso del compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento en el tratamiento de la lesión espinal;
- (x) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad causada por microorganismos infecciosos que utilizan glucolípidos de la superficie de las células como receptores, ya sea para el propio organismo o para las toxinas producidas por el organismo;
- (xi) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad causada por organismos infecciosos para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante, tales como, pero sin limitación, las patologías asociadas con infecciones de hongos patógenos, por ejemplo, *Cryptococcus neoformans* o las patologías asociadas a infecciones virales;
- (xii) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la síntesis anómala de glucolípidos, incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad renal poliquística, la hipertrofia renal diabética y la aterosclerosis;
- (xiii) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección tratable mediante la administración de un gangliósido tal como gangliósido GM1, siendo los ejemplos de dichas afecciones la enfermedad de Parkinson, apoplejía y lesiones de la médula espinal;
- (xiv) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para volver estéril reversiblemente a un mamífero de sexo masculino;
- (xv) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, como un inhibidor del apetito;
- (xvi) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios asociados con el reclutamiento y la activación de macrófagos, incluyendo pero sin limitación, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, el asma y la sepsis;
- (xvii) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de glucolípidos, por ejemplo, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Sandhoffs, la

- enfermedad de Tay-Sachs o la gangliosidosis GM1, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xviii) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick, tipos A y C, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xix) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I, la mucopolisacaridosis de tipo IIIA, la mucopolisacaridosis de tipo IIIB, la mucopolisacaridosis de tipo VI o la mucopolisacaridosis de tipo VII, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xx) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la  $\alpha$ -manosidosis o la mucopolisacaridosis de tipo IV que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xxi) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de cánceres en los que la síntesis de glucolípidos es anómala, incluyendo, pero sin limitación, cáncer cerebral, 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 de un compuesto de fórmula (I);
- (xxii) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, epilepsia o apoplejía, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xxiii) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xxiv) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la lesión espinal, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xxv) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades causadas por microorganismos infecciosos, que utilizan glucolípidos de la superficie de las células como los receptores, ya sea para el propio organismo o para las toxinas producidas por el organismo, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xxvi) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades causadas por organismos infecciosos, por ejemplo, hongos o virus patógenos para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante, tal como, pero sin limitación, patologías asociadas con la infección por *Cryptococcus neoformans* o las patologías asociadas con infecciones virales, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xxvii) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades asociadas con la síntesis anómala de glucolípidos incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad renal poliquística, hipertrofia renal diabética y aterosclerosis, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xxviii) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección tratable mediante la administración de un gangliósido, tal como gangliósido GM1, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), siendo los ejemplos de dichas afecciones la enfermedad de Parkinson, la apoplejía y las lesiones de la médula espinal;
- (xxix) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para volver estéril reversiblemente a un mamífero de sexo masculino, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xxx) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la obesidad, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I);
- (xxxi) compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios asociados con el reclutamiento y la activación de macrófagos, incluyendo, pero sin limitación, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y sepsis, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

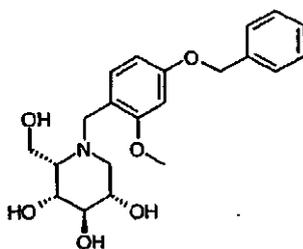
La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de las enfermedades y las afecciones anteriormente mencionadas.

Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitación, las patentes y las solicitudes de patente citadas en la presente memoria, se incorporan por referencia como si se indicara específica e individualmente que cada una de las publicaciones se encuentra incorporada por referencia en la presente memoria como si se expusiera de manera completa.

La invención se describirá a continuación con referencia a los siguientes ejemplos, que son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención.

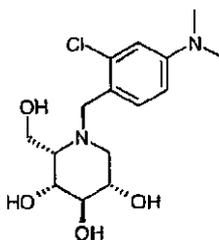
### Ejemplos

**Ejemplo 1 (2S,3R,4R,5S)-2-(Hidroximetil)-1-[[2-metoxi-4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidintriol**



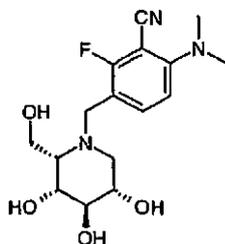
5 A una solución agitada de (2S,3R,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (57 mg, 0,35 mmol) y 2-metoxi-4-(fenilmetoxi)benzaldehído (240 mg, 0,99 mmol) en metanol (2 ml), se añadió cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (200 mg, 0,87 mmol) seguido de ácido acético (0,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1 g), que había sido previamente lavada con metanol (10 ml). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/hidróxido de amonio (7:1) (20 ml). Se concentró la solución resultante hasta un pequeño volumen (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (68 mg, 50%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,58 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,77-3,92 (8H, m), 5,10 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, sa), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 7,30-7,50 (5H, m). EM  $m/z$  390,3 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 2 (2S,3R,4R,5S)-1-[[2-Cloro-4-(dimetilamino)fenil]metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol

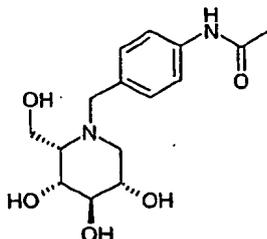


15 A una mezcla de (2S,3R,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol) en ácido acético al 10% en metanol (2 ml), se añadió 2-cloro-4-dimetilaminobenzaldehído (140 mg, 0,762 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se purificó la mezcla de reacción usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (3 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se concentró la solución resultante hasta un pequeño volumen (1 ml) y se liofilizó, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53 mg, 59%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,61 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,92 (6H, s), 3,17 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,65-3,93 (5H, m), 6,70 (1H, m), 6,75 (1H, m), 7,30 (1H, m). EM  $m/z$  331,2 (M+H) $^+$ .

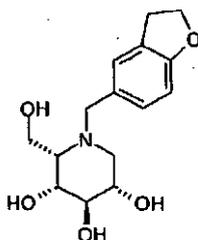
#### 25 Ejemplo 3 (2S,3R,4R,5S)-1-[[3-Ciano-4-dimetilamino-2-fluorofenil]metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol



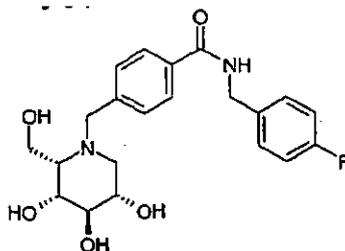
30 A una mezcla de (2S,3R,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol) en ácido acético al 10% en metanol (2 ml), se añadió 3-ciano-4-dimetilamino-2-fluorobenzaldehído (192 mg, 0,76 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se purificó la mezcla de reacción usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (3 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se concentró la solución resultante hasta un pequeño volumen (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 mg, 49%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,60-2,75 (2H, m), 3,05-3,15 (7H, m), 3,40 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,88-3,95 (4H, m), 6,82 (1H, d, J = 9 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 9 Hz). EM  $m/z$  340,2 (M+H) $^+$ .

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

5 A una mezcla de (2S,3R,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol) en ácido acético al 10% en metanol (2 ml), se añadió 4-acetilaminobenzaldehído (124 mg, 0,76 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se purificó la mezcla de reacción usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (3 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se concentró la solución resultante hasta un pequeño volumen (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 69%).  
 10 RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,15 (3H, s), 2,61 (1H, m), 2,74 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,81-3,96 (4H, m), 7,34 (2H, d, J = 9 Hz), 7,52 (2H, d, J = 9 Hz). EM  $m/z$  311,2 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 5 (2S,3R,4R,5S)-1-[(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol**

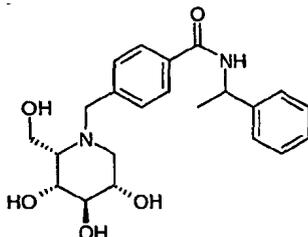
15 A una solución de (2S,3R,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxaldehído (250 mg, 1,69 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), entonces se añadió cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución hasta un pequeño volumen (~1 ml) y se liofilizó, dando el producto del título (83 mg, 90%).  
 20 RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,55 (1H, dd, J = 9,9; 12,2 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 5,1; 12,2 Hz), 3,06 (1H, m), 3,17 (2H, t, J = 8,7 Hz), 3,39 (1H, t, J = 8,7 Hz), 3,50 (1H, m), 3,72-3,89 (5H, m), 4,51 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (1H, s). EM  $m/z$  296,3 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 6 N-[(4-Fluorofenil)metil]-4-[[2,3,4,5-tetrahidro-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida**

30 A una solución de (2S,3R,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió N-[(4-fluorofenil)metil]-4-formilbenzamida (246 mg, 0,97 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min y luego se añadió DMF (0,5 ml) hasta que se disolvió la mezcla por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl

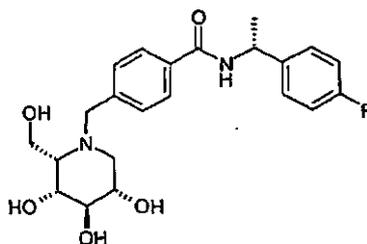
metanólico (1M) y se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido por agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (~1 ml), tras lo que se cristalizó, dando el compuesto del título (99 mg, 79%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,63 (2H, m), 3,06 (1H, m), 3,37 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,50 (1H, m), 3,75 (1H, dd, J = 5,3; 8,9 Hz), 3,86-4,02 (4H, m), 4,54 (2H, s), 35 7,05 (2H, dd, J = 8,1; 9,2 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 5,8; 8,1 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz). EM  $m/z$  405,4 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 7 *N*-[1-Feniletil]-4-[[*(2S,3R,4R,5S)*-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]-metil]-benzamida

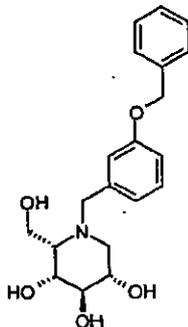


A una solución de (*2S,3R,4R,5S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió 4-formil-*N*-(1-feniletil)benzamida (110 mg, 0,41 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (~1 ml) y se liofilizó, dando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1), dando el compuesto del título (23 mg, 19%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  1,56 (3H, d, J = 6,9), 2,65 (2H, m), 3,08 (1H, m), 3,40 (1H, t, J = 8,7 Hz), 3,51 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J = 5,1; 8,9 Hz), 5 3,87-4,03 (4H, m), 5,23 (1H, dd, J = 6,9; 13,8 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,32 (2H, dd, J = 7,2; 7,5 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz). EM  $m/z$  401,4 (M+H) $^+$ .

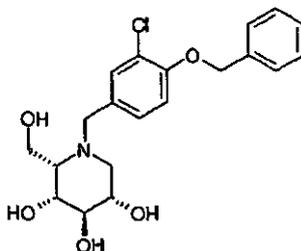
#### Ejemplo 8 *N*-[1-(*R*)-(4-Fluorofenil)etil]-4-[[*(2S,3R,4R,5S)*-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida



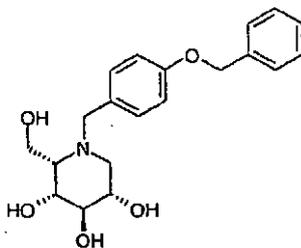
A una solución de (*2S,3R,4R,5S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió *N*-[1-(*R*)-(4-fluorofenil)etil]-4-formilbenzamida (415 mg, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M) y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (~1 ml) y se liofilizó, dando el compuesto del título (108 mg, 83%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  1,56 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,66 (2H, m), 3,08 (1H, m), 3,40 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,51 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J = 5,3; 9,0 Hz), 3,89-4,03 (4H, m), 5,24 (1H, c, J = 6,8 Hz), 7,06 (2H, dd, J = 8,9; 8,9 Hz), 7,43 (4H, m), 7,80 (2H, d, J = 7,9 Hz). EM  $m/z$  419,2 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 9 (2S,3R,4R,5S)-2-(Hidroximetil)-1-[[3-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidintriol**

5 A una solución de (2S,3R,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió 3-(fenilmetoxi)benzaldehído (324 mg, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió diclorometano (1 ml) para facilitar la disolución. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M) y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol/diclorometano (2:1) (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/diclorometano/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución hasta un volumen pequeño (~1 ml) y se liofilizó, dando el compuesto del título (101 mg, 91%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 2,58 (1H, dd, J = 9,6; 12,1 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 5,3; 12,1 Hz), 3,07 (1H, m), 3,39 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,51 (1H, m), 3,75 (1H, dd, J = 5,5; 8,9 Hz), 3,80-3,95 (4H, m), 5,07 (2H, s), 6,85-6,94 (2H, m), 7,04 (1H, sa), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,27-7,45 (5H, m). EM *m/z* 360,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10 (2S,3R,4R,5S)-2-(Hidroximetil)-1-[[3-cloro-4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidintriol**

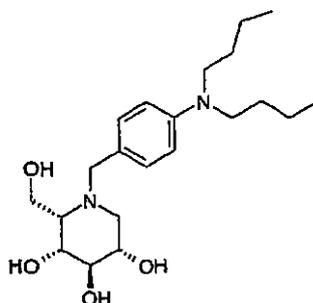
20 A una mezcla de (2S,3R,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol) en ácido acético al 10% en metanol (2 ml), se añadió 3-cloro-4-(fenilmetoxi)benzaldehído (190 mg, 0,76 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se purificó la mezcla de reacción usando un lecho corto de resina Dowex 50WX-12 ácida (3 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg, 37%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 2,58 (1H, dd, J = 9,4; 12,4 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 5,3; 12,4 Hz), 3,06 (1H, m), 3,38 (1H, t, J = 8,7 Hz), 3,51 (1H, m), 3,70-3,92 (5H, m), 5,15 (2H, s), 7,05 (1H, d, 8,3 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,1; 8,3 Hz), 7,27-7,49 (6H, m). EM *m/z* 394,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11 (2S,3R,4R,5S)-2-(Hidroximetil)-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidintriol**

30 A una solución de (2S,3R,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió 4-(fenilmetoxi)benzaldehído (325 mg, 3,08 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por

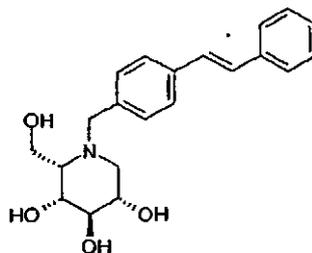
completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (~1 ml) y luego se liofilizó, dando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1), dando el compuesto del título (39 mg, 35%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,55 (1H, dd, J = 10,0; 12,2 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 5,1; 12,2 Hz), 3,06 (1H, m), 3,38 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,49 (1H, m), 3,71-3,90 (5H, m), 5,07 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25-7,44 (7H, m). EM  $m/z$  360,3 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 12 (2S,3R,4R,5S)-2-(Hidroximetil)-1-[[4-(dibutilamino)fenil]metil]-3,4,5-piperidintriol

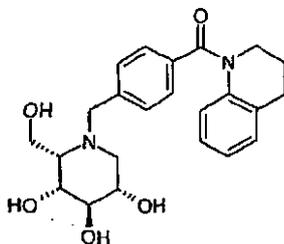


A una mezcla de (2S,3R,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol) en ácido acético al 10% en metanol (2 ml), se añadió 4-dibutilaminobenzaldehído en bruto (178 mg, 0,76 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se purificó la mezcla de reacción usando un lecho corto de resina Dowex 50WX-12 ácida (3 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg, 3,5%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  0,99 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,36 (4H, m), 1,56 (4H, m), 2,57 (1H, dd, J = 9,8; 12,4 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 4,9; 12,4 Hz), 3,1 (1H, m), 3,23-3,33 (4H, m), 3,4 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,67-3,82 (3H, m), 3,9 (2H, 25 d, J = 5,6 Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz). EM  $m/z$  381,2 (M+H) $^+$ .

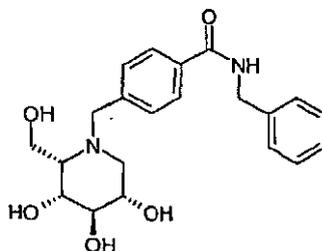
#### Ejemplo 13 (2S,3R,4R,5S)-1-[[4-*Trans*-estirilfenil]metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol



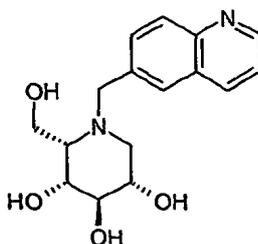
A una solución de (2S,3R,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,3 mmol) en metanol (2 ml), se añadió 4-formil-*trans*-estilbeno (319 mg, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió diclorometano (2 ml) para facilitar la disolución. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M) y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol/diclorometano (1:1) (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/diclorometano/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se evaporó la solución resultante hasta la sequedad, dando el compuesto del título (95 mg; 86%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,60 (1H, dd, J = 9,8; 12,2 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 5,1; 12,2 Hz), 3,09 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,54 (1H, m), 3,78 (1H, dd, J = 5,1; 8,9 Hz), 3,84-3,95 (4H, m), 7,13 (2H, s), 7,22 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,30-7,37 (4H, m), 7,47-7,54 (4H, m). EM  $m/z$  356,3 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 14 1-[4-[(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-Trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzoil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina**

5 A una solución de (2S,3R,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió  
 1-[4-formilbenzoil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (85 mg, 0,32 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se  
 disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M) y luego se añadió  
 cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura  
 10 ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200  
 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de  
 metanol. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A  
 continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1)  
 (50 ml). Se evaporó la solución resultante hasta un volumen pequeño (~1 ml) y se liofilizó, dando el producto en  
 15 bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a  
 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1), dando el compuesto del título (7 mg, 5%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-  
 metanol) δ 2,04 (2H, m), 2,57 (1H, dd, J = 9,6; 12,2 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 5,3; 12,2 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,6 Hz),  
 3,04 (1H, m), 3,37 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,48 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 5,3; 8,9 Hz), 3,82-3,96 (6H, m), 6,71 (1H, d, J =  
 7,5 Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,33 (2H,  
 d, J = 8,3 Hz). EM *m/z* 413,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15 N-[Fenilometil]-4-[[[(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]-metil]-benzamida**

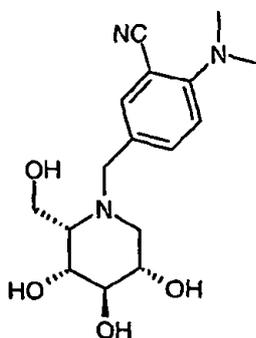
20 A una solución de (2S,3R,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió  
 N-(fenilmetil)-4-formilbenzamida (255 mg, 1,07 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por  
 completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M) y luego se añadió cianoborohidruro de  
 (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante  
 25 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que  
 había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó  
 la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el  
 compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se evaporó la  
 solución resultante hasta un volumen pequeño (~1 ml) y se liofilizó, dando el producto en bruto, que se purificó  
 30 mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a  
 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1), dando el compuesto del título (12 mg, 10%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-  
 metanol) δ 2,65 (2H, m), 3,08 (1H, m), 3,39 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,52 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J = 5,3; 8,9 Hz), 3,84-4,03  
 (4H, m), 4,58 (2H, s), 7,22-7,36 (5H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz). EM *m/z* 387,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16 (2S,3R,4R,5S)-2-(Hidroximetil)-1-(quinolin-6-il)metil-3,4,5-piperidintriol**

35

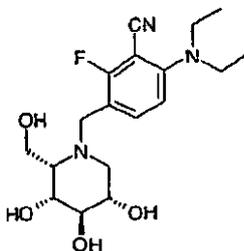
A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió quinolin-6-carbaldehído (240 mg, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M) y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (~1 ml) y se liofilizó, dando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1). Se cristalizó el producto en metanol/acetato de etilo, dando el compuesto del título (46 mg, 49%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 2,69 (2H, m), 3,12 (1H, m), 3,40 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,54 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J = 5,7; 8,9 Hz), 3,89-4,17 (4H, m), 7,52 (1H, dd, J = 4,2; 8,3 Hz), 7,86 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,80 (1H, dd, J = 1,7; 4,2 Hz). EM *m/z* 305,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 17 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3-Ciano-4-(dimetilamino)fenil)metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol**

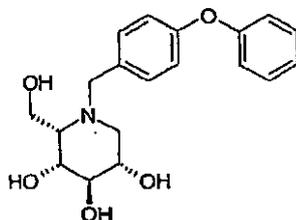


A una solución agitada de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (55 mg, 0,34 mmol) y 3-ciano-4-(dimetilamino)benzaldehído (150 mg, 0,89 mmol) en metanol (2 ml), cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (300 mg, 1,30 mmol), y se añadió ácido acético (0,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron 170 mg más (0,98 mmol) del aldehído y se agitó la reacción durante otras 20 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1 g), que había sido previamente lavada con metanol (10 ml). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) y luego con acetato de etilo (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/hidróxido de amonio (7:1) (25 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó. Se volvió a purificar el producto usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 g, elución en gradiente de MeOH/diclorometano del 0 al 20% y trietilamina al 0,2%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg, 9%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 2,54 (1H, dd, J = 12; 9,5 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 12,5 Hz), 2,96 (6H, s), 3,01 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,69 (1H, dd, J = 8,5; 5 Hz), 3,71-3,92 (4H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,5; 2 Hz), 7,49 (1H, d, 2 Hz). EM *m/z* 315,3 (M+H)<sup>+</sup>.

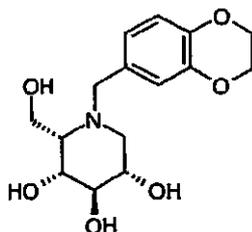
30 **Ejemplo 18 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(Hidroximetil)-1-[(3-ciano-4-(diethylamino)-2-fluorofenil)-metil]-3,4,5-piperidintriol**



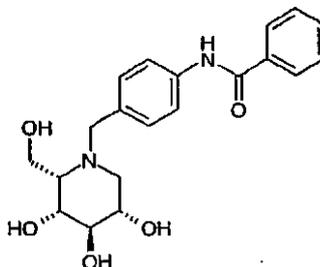
A una mezcla de 2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (178 mg, 0,76 mmol) en ácido acético al 10% en metanol (2 ml), se añadió 3-ciano-4-(diethylamino)-2-fluorobenzaldehído (168 mg, 0,76 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se purificó la mezcla de reacción usando un lecho corto de resina Dowex 50WX-12 ácida (3 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (84 mg, 75%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 1,2 (6H, t, J = 6,8 Hz), 2,64 (2H, m), 3,06 (1H, m), 3,32-3,53 (6H, m), 3,72 (1H, m), 3,83-3,93 (4H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,9; 8,9 Hz). EM *m/z* 367,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19 (2S,3R,4R,5S)-2-(Hidroximetil)-1-[(4-fenoxifenil)metil]-3,4,5-piperidintriol**

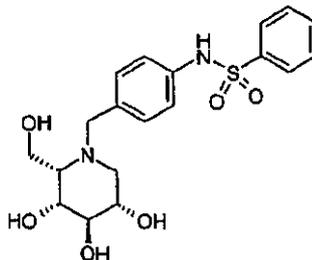
5 A una mezcla de (2S,3R,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (57 mg, 0,35 mmol), 4-fenoxibenzaldehído (200 mg, 1,01 mmol) y cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (200 mg, 0,87 mmol) en metanol (2 ml), se añadió ácido acético (0,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1 g), que había sido previamente lavada con metanol (10 ml). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/hidróxido de amonio (7:1) (25 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg, 71%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,60 (1H, dd, J = 12,5; 9,5 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 12,5; 5 Hz), 3,09 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,74-3,95 (5H, m), 6,91-6,99 (4H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 7,30-7,37 (4H, m). EM  $m/z$  346,3 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 20 (2S,3R,4R,5S)-1-[(3,4-Etilendioxifenil)metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol**

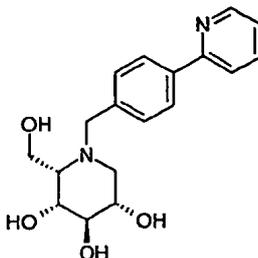
15 A una mezcla de (2S,3R,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (57 mg, 0,35 mmol), 1,4-benzodioxan-6-carboxaldehído (164 mg, 1,0 mmol) y cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (200 mg, 0,87 mmol) en metanol (2 ml), se añadió ácido acético (0,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1 g), que había sido previamente lavada con metanol (10 ml). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/hidróxido de amonio (7:1) (25 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (62 mg, 57%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,55 (1H, dd, J = 12,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 12; 5 Hz), 3,35 (1H, m), 3,39 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,50 (1H, m), 3,67-3,90 (5H, m), 4,21 (4H, s), 6,72-6,85 (3H, m).

**Ejemplo 21 N-[4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-Trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]-metil]fenil]-benzamida**

30 A una mezcla de (2S,3R,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (57 mg, 0,35 mmol), N-(4-formilfenil)benzamida (230 mg, 1,02 mmol) y cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (200 mg, 0,87 mmol) en metanol (2 ml), se añadió ácido acético (0,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1 g), que había sido previamente lavada con metanol (10 ml). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/hidróxido de amonio (7:1) (25 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (68 mg, 52%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  2,59 (1H, dd, J = 12; 9,5 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 12; 5 Hz), 3,09 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,77 (1H, dd, J = 8,5; 5 Hz), 3,81-3,97 (4H, m), 7,37 (2H, d, J = 7 Hz), 7,47-7,62 (3H, m), 7,64 (2H, d, J = 7 Hz), 7,90-7,95 (2H, m). EM  $m/z$

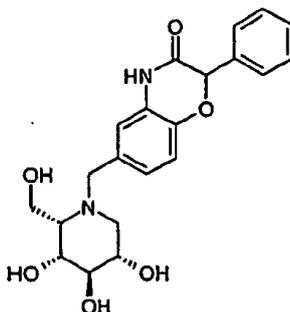
373,3 (M+H)<sup>+</sup>.**Ejemplo 22**  
**bencenosulfonamida*****N*-[4-[[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3,4,5-Trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-fenil]-**

- 5 A una mezcla de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol), *N*-(4-formilfenil) bencenosulfonamida (236 mg, 0,90 mmol) y cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (200 mg, 0,87 mmol) en metanol (2 ml), se añadió ácido acético (0,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1 g), que había sido previamente lavada con metanol (10 ml). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/hidróxido de amonio (7:1) (25 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (98 mg, 78%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 2,55 (1H, dd, J = 12,5; 9,0 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 12,5; 5,5 Hz), 3,03 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,70-3,94 (5H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, m), 7,73-7,78 (2H, m). EM *m/z* 409,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(Hidroximetil)-1-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3,4,5-piperidintriol**

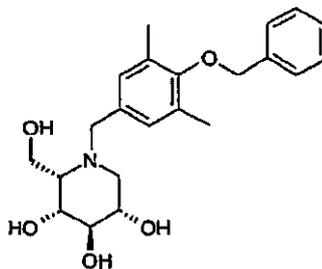
- 20 A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió 4-(2-piridil)benzaldehído (280 mg, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución hasta un volumen pequeño (~1 ml) y se liofilizó. Se cristalizó el residuo resultante en metanol/acetato de etilo, dando el producto del título (80 mg, 78%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 2,63 (1H, dd, J = 9,6; 12,2 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 5,1; 12,2 Hz), 3,11 (1H, m), 3,40 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,53 (1H, m), 3,78 (1H, dd, J = 5,3; 9,0 Hz), 3,88-4,03 (4H, m), 7,35 (1H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82-7,90 (4H, m), 8,59 (1H, d, J = 4,9 Hz). EM *m/z* 331,3 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 **Ejemplo 24** **(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(Hidroximetil)-1-[[2-fenilo-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-il]metil]-3,4,5-piperidintriol**



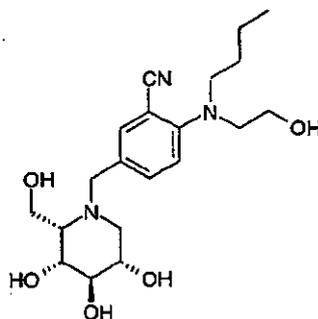
A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol (100 mg, 0,61 mmol) en metanol (4 ml), se añadió 2-fenilo-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-carbaldehído (675 mg, 2,67 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (400 mg, 1,73 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (3,5 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol. Se eluyó la resina con metanol (50 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (75 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (~1 ml) y se liofilizó, dando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1), dando el compuesto del título (100 mg, 41%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 2,56 (1H, dd, J = 9,8; 12,1 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 5,3; 12,1 Hz), 3,06 (1H, m), 3,39 (1H, t, J = 8,7 Hz), 3,51 (1H, m), 3,72-3,91 (5H, m), 5,66 (1H, s), 6,89-6,97 (3H, m), 7,33-7,43 (5H, m). EM *m/z* 401,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[3,5-Dimetil-4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol**

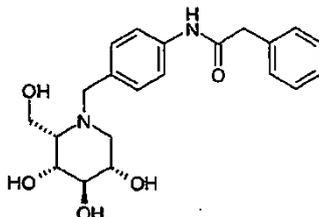


A una mezcla de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol (57 mg, 0,35 mmol), 3,5-dimetil-4-(fenilmetoxi)benzaldehído (240 mg, 1,0 mmol) y cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (200 mg, 0,87 mmol) en metanol (2 ml), se añadió ácido acético (0,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (1 g), que había sido previamente lavada con metanol (10 ml). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/hidróxido de amonio (7:1) (25 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (125 mg, 92%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 2,28 (6H, s), 2,56 (1H, dd, J = 12,5; 9,5 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 12,5; 5 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 5,5; 11 Hz), 3,40 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,69-3,94 (5H, m), 4,78 (2H, s), 7,01 (2H, s), 7,29-7,48 (5H, m). EM *m/z* 388,3 (M+H)<sup>+</sup>.

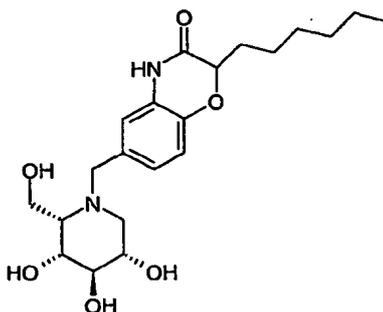
**Ejemplo 26 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[3-Ciano-4-[*N*-butil-4-*N*-(2-hidroxi)etil]amino]fenil]metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol**



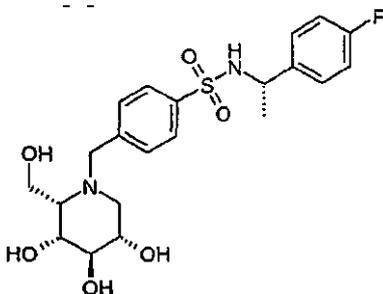
A una mezcla de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol) en HOAc al 10% en metanol (2 ml), se añadió 3-ciano-4-[*N*-butil-4-*N*-(2-hidroxi)etil]amino]benzaldehído (178 mg, 0,76 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se pasó la mezcla de reacción a través de un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 muy ácida (3 g), que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg, 8%). RMN de <sup>1</sup>H (MeOD) δ 0,9 (3H, t), 1,28-1,45 (2H, m), 1,5-1,65 (2H, m), 2,54-2,75 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,34-3,58 (6H, m), 3,65-3,92 (7H, m), 7,12 (1H, m), 7,45-7,56 (2H, m). EM *m/z* 394,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27** *N*-[4-[[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-Trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]fenil]-fenil]acetamida

A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (25 mg, 0,15 mmol) en metanol (2 ml), se añadió *N*-(4-formilfenil)feniloacetamida (180 mg, 6,70 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (200 mg, 0,86 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 muy ácida (1,5 g), (que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando un sólido blanco, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1) (14 mg, 24%) RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 2,56 (1H, dd, J = 9,8; 12,4 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 5,3; 12,4 Hz), 3,05 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,73-3,92 (5H, m), 7,24-7,38 (7H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,7 Hz). EM *m/z* 387,2 (M+H)<sup>+</sup>.

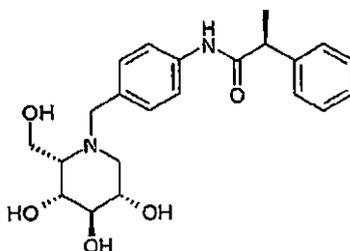
**Ejemplo 28** (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(Hidroximetil)-1-[[2-(hexil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-il)metil]-3,4,5-piperidintriol

A una mezcla de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (100 mg, 0,613 mmol), 2-hexil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-carbaldehído (480 mg, 1,83 mmol) y cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (500 mg, 2,5 mmol) en metanol (3,6 ml), se añadió ácido acético (0,4 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (2 g) (que había sido previamente lavada con metanol (10 ml)). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/hidróxido de amonio (7:1) (25 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó. Se purificó el sólido liofilizado mediante cromatografía de sílice (elución en gradiente de metanol/diclorometano del 10 al 30% y amoníaco al 1%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (121 mg, 48%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 0,92 (3H, m), 1,25-1,40 (6H, m), 1,56 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,61 (1H, m), 2,74 (1H, m), 3,1 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,70-3,98 (5H, m), 4,51 (1H, m), 4,64 (1H, s), 6,87-7,01 (3H, m). EM *m/z* 409,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29** *N*-[1-(*S*)-(4-Fluorofenil)etil]-4-[[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-bencenosulfonamida

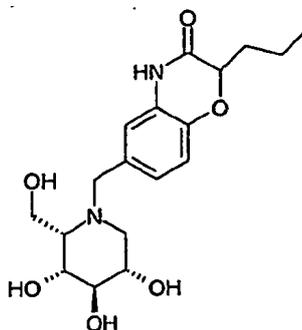
A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (100 mg; 0,61 mmol) en metanol (4 ml), se añadió *N*-[1-(*S*)-(4-fluorofenil)etil]-4-formilbencenosulfonamida (943 mg, 3,07 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (400 mg, 1,72 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se pasó la mezcla de reacción en bruto a través de un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 muy ácida (4,0 g), (que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol). Se eluyó la resina con metanol (35 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/diclorometano/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se evaporó la solución resultante hasta la sequedad, proporcionando un sólido blanco, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1). (130 mg, 47%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 1,32 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,56-2,67 (2H, m), 3,04 (1H, dd, J = 4,9; 11,3 Hz), 3,38 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,50 (1H, m), 3,75 (1H, dd, J = 5,3; 9,0 Hz), 3,85-3,99 (4H, m), 4,41 (1H, c, 7,2 Hz), 6,89 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,3 Hz). EM *m/z* 455,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 30** ***N*-[4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-Trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]fenil]-[2-(*S*-fenil]propionamida**



A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (30 mg, 0,18 mmol) en metanol (2 ml), se añadió *N*-(4-formilfenil)-2-(*S*)-fenilpropionamida (220 mg, 0,87 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se pasó la mezcla de reacción en bruto a través de un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 muy ácida (1,5 g), (que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando un sólido blanco, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1) (8 mg, 11%). RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 1,50 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,73-2,80 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,77-4,07 (6H, m), 7,21-7,41 (7H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz). EM *m/z* 401,2 (M+H)<sup>+</sup>.

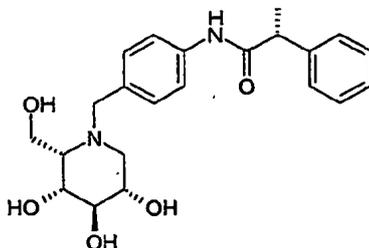
30 **Ejemplo 31** **(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(Hidroximetil)-1-[[2-propil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-il]metil]-3,4,5-piperidintriol**



A una mezcla de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (100 mg, 0,613 mmol), 2-propil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-carbaldehído (450 mg, 2,05 mmol) y cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (500 mg, 2,5 mmol) en metanol (3,6 ml), se añadió ácido acético (0,4 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se purificó la mezcla de reacción en bruto usando un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 ácida (2 g) (que había sido previamente lavada con metanol (10 ml)). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/hidróxido de amonio (7:1) (25 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó. Se purificó el sólido liofilizado mediante cromatografía de sílice (elución en gradiente de metanol/diclorometano del 10 al 30% y amoníaco al 1%), proporcionando el compuesto del título en

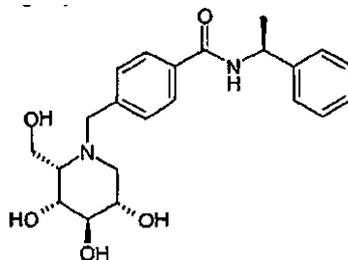
forma de un sólido blanco (109 mg, 48,5%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  0,99 (3H, m), 1,58 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,58 (1H, m), 2,71 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,7-4,0 (5H, m), 4,52 (1H, t), 6,87-7,01 (3H, m). EM  $m/z$  367,2 (M+H) $^+$ .

5 **Ejemplo 32** *N*-[4-[[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-Trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]fenil]-2-(*R*)-fenil]propionamida



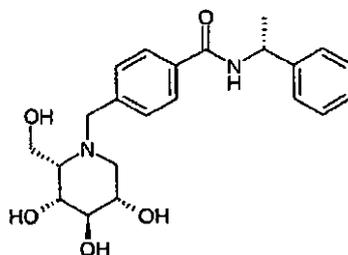
10 A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (30 mg, 0,18 mmol) en metanol (2 ml), se añadió *N*-(4-formilfenil)-2-(*R*)-fenilpropionamida (240 mg, 0,95 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (180 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se pasó la mezcla de reacción en bruto a través de un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 muy ácida (1,5 g), (que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol). Se lavó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1) (13 mg, 18%) RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  1,50 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,58 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J = 4,9; 12,1 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 5,7; 10,9 Hz), 3,38 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,50 (1H, m), 5,0 3,71-3,95 (6H, m), 7,23-7,49 (9H, m). EM  $m/z$  401,2 (M+H) $^+$ .

20 **Ejemplo 33** *N*-[1-(*S*)-Feniletíl]-4-[[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida



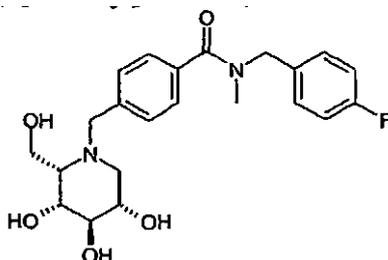
25 A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol (100 mg, 0,61 mmol) en metanol (4 ml), se añadió 4-formil-*N*-[1-(*S*)-feniletíl]benzamida (777 mg, 3,07 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min, y luego se añadió diclorometano (2 ml) para facilitar la disolución. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (400 mg, 1,72 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se pasó la mezcla de reacción en bruto a través de un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 muy ácida (4,0 g), (que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol). Se eluyó la resina con metanol (35 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/diclorometano/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se evaporó la solución resultante hasta la sequedad, se suspendió en agua y se liofilizó, proporcionando un sólido blanco (231 mg, 95%). RMN de  $^1\text{H}$  (d4-metanol)  $\delta$  1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,56-2,71 (2H, m), 3,07 (1H, m), 3,37 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,51 (1H, m), 3,75 (1H, dd, J = 5,3; 9,0 Hz), 3,85-4,02 (4H, m), 5,23 (1H, c, 7,0 Hz), 7,20-7,48 (7H, m), 7,79 (2H, d, J = 7,9 Hz).  $m/z$  401,2 (M+H) $^+$ .

30 **Ejemplo 34** *N*-[1-(*R*)-Feniletíl]-4-[[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida



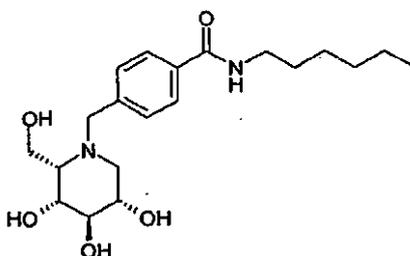
A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol (100 mg, 0,61 mmol) en metanol (4 ml), se añadió 4-formil-*N*-[1-(*R*)-feniletil]benzamida (777 mg, 3,07 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (400 mg, 1,72 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se pasó la mezcla de reacción en bruto a través de un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 muy ácida (4,0 g), (que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol). Se eluyó la resina con metanol (35 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/diclorometano/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se evaporó la solución resultante hasta la sequedad, proporcionando un sólido blanco (236 mg, 97%).  
 5 RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 1,56 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,56-2,71 (2H, m), 3,06 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,77-4,01 (4H, m), 5,22 (1H, c, J = 7,2 Hz), 7,29-7,48 (7H, m), 7,79 (2H, d, J = 7,9 Hz). EM *m/z* 401,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35 N-[(4-Fluorofenil)metil]-*N*-metil-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida**



A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol (100 mg, 0,61 mmol) en metanol (4 ml), se añadió *N*-[(4-fluorofenil)metil]-4-formil-*N*-metilbenzamida (832 mg, 3,07 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (400 mg, 1,72 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se pasó la mezcla de reacción en bruto a través de un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 muy ácida (4,0 g), (que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol). Se eluyó la resina con metanol (40 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/diclorometano/hidróxido de amonio (2:2:1) (100 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando un sólido blanco, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, elución en gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (79:20:1) (107 mg, 42%)  
 20 RMN de <sup>1</sup>H (d6-DMSO + D<sub>2</sub>O, 80°C) δ 2,33-2,46 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,78 (1H, dd, J = 5,3; 10,9 Hz), 3,13 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,46 (1H, dd, J = 4,9; 8,6 Hz), 3,54-3,76 (4H, m), 4,41 (2H, s), 6,98 (2H, m), 7,11-7,25 (6H, m). EM *m/z* 419,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 36 N-hexil-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida**



A una solución de (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol (50 mg, 0,31 mmol) en metanol (2 ml), se añadió 4-formil-*N*-(hexil)benzamida (357 mg, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min hasta que se disolvió por completo. Se ajustó el pH hasta 5 mediante la adición de HCl metanólico (1M), y luego se añadió cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (200 mg, 0,86 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h, tras lo que se añadió más 4-formil-*N*-(hexil)benzamida (200 mg, 0,86 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 24 h. Se pasó la mezcla de reacción en bruto a través de un lecho corto de resina Dowex 50X4-200 muy ácida (1,5 g), (que había sido previamente lavada con ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agua y luego de metanol). Se eluyó la resina con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. Luego se eluyó el compuesto deseado usando una solución de metanol/agua/hidróxido de amonio (2:2:1) (50 ml). Se concentró la solución resultante hasta un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó, proporcionando un sólido blanco. (115 mg, 97%).  
 35 RMN de <sup>1</sup>H (d4-metanol) δ 0,91 (3H, m), 1,29-1,44 (6H, m), 1,62 (2H, m), 2,57-2,71 (2H, m), 3,07 (1H, m), 3,34-3,41 (3H, m), 3,50 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,85-4,02 (4H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,3 Hz). EM *m/z* 381,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ensayos biológicos**

La actividad biológica de los compuestos de la invención se puede analizar en los siguientes ensayos:

**Inhibición de la GCS**

5 El ensayo de inhibición de la GCS se realizó esencialmente según lo descrito en Platt *et al.*, *J. Biol. Chem.*, (1994), 269, 27108, siendo la fuente enzimática la GCS recombinante humana expresada en células de insecto.

**Inhibición de  $\beta$ -glucocerebrosidasa no lisosomal**

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

La Tabla I muestra los datos de  $CI_{50}$  para los compuestos de la invención contra las enzimas GCS humana y  $\beta$ -glucocerebrosidasa no lisosomal.

**Tabla I**

Compuesto	Inhibición de la GCS ( $CI_{50}$ , $\mu$ M)	Inhibición de la $\beta$ -glucocerebrosidasa no lisosomal ( $CI_{50}$ , $\mu$ M)
Ejemplo 1	2,70	0,110
Ejemplo 3	1,80	0,750
Ejemplo 6	0,67	0,069
Ejemplo 7	0,28	0,084
Ejemplo 8	0,49	0,042
Ejemplo 10	0,32	0,005
Ejemplo 11	0,21	0,003
Ejemplo 13	0,29	0,002
Ejemplo 14	1,40	0,019
Ejemplo 18	0,55	0,120
Ejemplo 19	0,41	0,004
Ejemplo 20	2,50	0,055
Ejemplo 22	0,91	0,910

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

20 Se cultivaron células epiteliales mamarias humanas (MCF-7) durante 5-7 días, con concentraciones variables del compuesto de la invención que se iba a analizar (0; 0,01; 0,05; 0,25; 1,25 y 6,25 $\mu$ M). Se cosecharon las células y se extrajeron los lípidos celulares totales. Se separaron los glucolípidos neutros dividiéndolos en una suspensión de DIPE/1-butanol/solución salina, según procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica. A continuación, se separaron los extractos de glucolípidos neutros mediante cromatografía de capa fina de alta resolución (HPTLC) en las condiciones de TLC no polar (cloroformo: metanol:  $CaCl_2$  al 0,2%; 65:35:8), según procedimientos ampliamente conocidos por los expertos en la técnica. Se visualizaron bandas de GlcCer e, inmediatamente, se escanearon las placas de TLC. Entonces se usó un programa informático de imágenes Scion para cuantificar la GlcCer de las muestras con respecto a un patrón de GlcCer. Esto permitió el cálculo de una  $CI_{50}$  basada en las células de los compuestos de la invención relativa a la inhibición de la GCS, como se muestra en la Tabla II.

La Tabla II muestra los datos de la  $CI_{50}$  basada en células para los compuestos de la invención contra GCS humana.

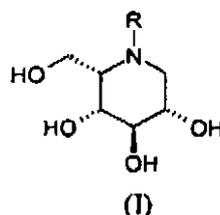
**Tabla II**

Compuesto	Inhibición de GCS ( $CI_{50}$ $\mu$ M) basada en células
Ejemplo 11	< 0,010

30

## REIVINDICACIONES

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



en la que

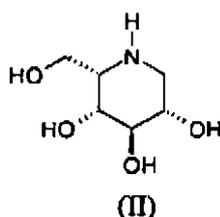
- 5 R es alquil C<sub>1-3</sub>-Ar<sup>1</sup>, en el que Ar<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 en la que el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>,  
 SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup>, N(R<sup>1</sup>)SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, alquil C<sub>0-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, alqueniil C<sub>2-6</sub>-Ar<sup>2</sup> y alquinil C<sub>3-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno o  
 más de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena de alquilo pueden estar sustituidos con un heteroátomo seleccionado  
 10 de cualquier otro átomo de O adicional de la cadena de alquilo; o dos sustituyentes adyacentes del Ar<sup>1</sup> fenilo  
 pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene  
 opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y NR<sup>4</sup>, y está opcionalmente sustituido con uno o  
 más sustituyentes seleccionados de un grupo oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>;  
 y el Ar<sup>1</sup> fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre F, Cl,  
 15 Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 y en la que piridilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>,  
 SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>2</sup>, N(R<sup>1</sup>)SO<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, alqueniil C<sub>2-6</sub>-  
 Ar<sup>2</sup> y alquinil C<sub>3-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena alquilo puede estar sustituido con un  
 heteroátomo seleccionado entre O, S y NR<sup>3</sup>, con la condición de que cuando el heteroátomo sea O, al menos  
 20 dos grupos -CH<sub>2</sub>- lo separen de cualquier otro átomo de O adicional de la cadena alquilo; o dos sustituyentes  
 adyacentes del Ar<sup>1</sup> piridilo pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros  
 condensado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y NR<sup>4</sup>, y está  
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquil  
 C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>;  
 25 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>, o el grupo N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> puede formar un  
 grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales  
 seleccionados entre O, S y NR<sup>3</sup>, y está opcionalmente sustituido con un grupo oxo;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>;  
 R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 30 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>;  
 R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con OH, Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>, o el grupo N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> puede formar un  
 grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales  
 seleccionados entre O, S y NR<sup>3</sup>, y está opcionalmente sustituido con un grupo oxo;  
 Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> son independientemente fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene hasta 3  
 35 heteroátomos seleccionados entre O, S y NR<sup>3</sup>, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más  
 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 Ar<sup>4</sup> es fenilo o piridilo, pudiendo estar cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más  
 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
 n = 0, 1 ó 2.

40 2. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1, en el que R es alquil C<sub>1</sub>-Ar<sup>1</sup>.

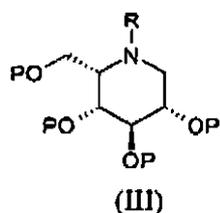
3. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar<sup>1</sup> es fenilo, en el que el fenilo está  
 sustituido según lo definido para la reivindicación 1.

4. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar<sup>1</sup>, en el que el fenilo  
 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y alquil C<sub>0-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que  
 45 uno o más de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena alquilo pueden estar sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre  
 O, S y NR<sup>3</sup>, con la condición de que cuando el heteroátomo sea O, al menos dos grupos -CH<sub>2</sub>- lo separen de  
 cualquier otro átomo de O adicional de la cadena alquilo; o dos sustituyentes adyacentes del Ar<sup>1</sup> fenilo pueden  
 formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros condensado que contiene opcionalmente 1  
 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O y NR<sup>4</sup>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  
 50 seleccionados entre un grupo oxo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>0-3</sub>-Ar<sup>4</sup>, y el Ar<sup>1</sup> fenilo está opcionalmente sustituido con uno  
 o más sustituyentes adicionales seleccionados entre F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>.

5. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones, en el que Ar<sup>1</sup> es fenilo que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y alquilo C<sub>0-6</sub>-Ar<sup>2</sup>, en el que uno o más de los grupos -CH<sub>2</sub>- de la cadena alquilo pueden estar sustituidos con O, con la condición de que al menos dos grupos -CH<sub>2</sub>- lo separen de cualquier átomo de O adicional introducido en la cadena alquilo y el Ar<sup>1</sup> fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>.
6. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar<sup>2</sup> es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, CN, CF, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 10 7. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R' es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>.
8. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>2</sup> es Ar<sup>3</sup> o alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>3</sup>.
- 15 9. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar<sup>3</sup> es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, CN, CF, CF<sub>3</sub>, OR<sup>3</sup> y alquilo C<sub>1-6</sub>.
10. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 20 11. Un compuesto de fórmula (I) según lo descrito en uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 36 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en medicina.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 25 14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende:
- a) aminación reductora de un aldehído de fórmula R<sup>5</sup>CHO, en la que R<sup>5</sup> es alquil C<sub>0-2</sub>-Ar<sup>1</sup>, en el que Ar<sup>1</sup> es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (II):



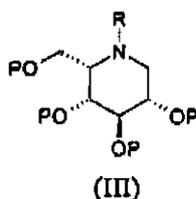
- 30 o  
b) desprotección de un compuesto de fórmula (III):



en la que R es como se define en la reivindicación 1, y los P, que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores de hidroxilo.

- 35 15. El uso de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para su uso como un inhibidor de la glucosilceramida sintasa.
16. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento de glucolípidos.

17. El uso según lo reivindicado en la reivindicación 16, en el que la enfermedad de almacenamiento de glucolípidos es la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Sandhoffs, la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Fabry o gangliosidosis GM1.
- 5 18. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, la mucopolisacaridosis de tipo I, la mucopolisacaridosis de tipo IIIA, la mucopolisacaridosis de tipo IIIB, la mucopolisacaridosis de tipo VI, la mucopolisacaridosis de tipo VII, la  $\alpha$ -mannosidosis o la mucopolisacaridosis de tipo IV.
19. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en el que la síntesis de glucolípidos sea anómala.
- 10 20. El uso según lo reivindicado en la reivindicación 19, en el que el cáncer en el que la síntesis de glucolípidos es anómala se selecciona entre cáncer cerebral, cáncer neuronal, neuroblastoma, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple y cáncer resistente a múltiples fármacos.
- 15 21. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, apoplejía, enfermedad de Parkinson o lesión de la médula espinal.
22. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades causadas por microorganismos infecciosos que utilizan glucolípidos de la superficie de las células como receptores, ya sea para el propio organismo o para toxinas producidas por el organismo, u organismos infecciosos para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante.
- 20 23. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la síntesis de glucolípidos anómala.
24. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección tratable mediante la administración de un gangliósido.
- 25 25. El uso según lo reivindicado en la reivindicación 24, en el que la afección es tratable mediante la administración de un gangliósido GM1.
26. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para usarlo en volver infértil reversiblemente a un mamífero de sexo masculino.
27. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.
- 30 28. El uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios asociados con el reclutamiento y la activación de macrófagos.
29. El uso según lo reivindicado en la reivindicación 28, en el que la enfermedad o el trastorno inflamatorio asociado con el reclutamiento y la activación de macrófagos se selecciona entre artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, asma y sepsis.
- 35 30. Un compuesto de fórmula (III):



- 40 en la que R es como se define en la reivindicación 1, y los P, que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores de hidroxilo seleccionados entre bencilo o bencilo sustituido.