

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 919**

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: **03764031 .5**
96 Fecha de presentación: **17.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1554245**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54

Título: **Derivados de PIPERIDINETRIOL como inhibidores de GLUCOSILCERAMIDA SINTASA**

30

Prioridad:

17.07.2002 GB 0216656
22.01.2003 GB 0301480
13.06.2003 GB 0313674

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

02.01.2013

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

02.01.2013

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 2 393 919 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 piperidinetriol como inhibidores de glucosilceramida sintasa

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina útiles como inhibidores de la glucosilceramida sintasa (GCS; UDP-glucosa: ceramida glucosil transferasa, UDP-glucosa: N-acilesfingosina D-glucosil transferasa, EC 2,4.1.80), a procedimientos para su preparación y a su uso en medicina, específicamente en el tratamiento y la prevención de estados de enfermedad mediados por 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 glucolípidos es anormal, enfermedades infecciosas causadas por organismos que usan los glucolípidos de la superficie celular como receptores, enfermedades infecciosas en las que la síntesis de glucosilceramida es esencial o importante, enfermedades en las que se da 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 ensamblado de uridina difosfato-glucosa y ceramida en el glucolípido, glucosilceramida. Se ha explorado el papel de GCS en la regulación de los niveles de ceramida, ya que esta molécula puede inducir la muerte celular por apoptosis (J. Biol. Chem., 2000, 275 (10), 7.138-43). También se ha investigado el papel de GCS en el mantenimiento de colesterol/balsas glucolípídicas, dominios de la membrana de la superficie celular de permeabilidad y funcionalidad especializadas que parecen estar implicados en una diversidad de eventos de transducción de señales (Nature, 1997, 387 (6633), 569-72).

La GCS se considera como un objetivo para el tratamiento de ciertas enfermedades humanas. La glucosilceramida y los glucolípidos estructuralmente relacionados se almacenan en los lisosomas de pacientes con enfermedades genéticas, resultantes de una mutación en una de las enzimas esenciales de degradación de glucolípidos (por ejemplo, enfermedad de Gaucher, de Tay Sachs, de Sandhoffs, gangliosidosis GM1 y de Fabry). El almacenamiento de glucolípidos se produce también como un efecto secundario en algunos tejidos (por ejemplo tejido neuronal) con enfermedades genéticas de almacenamiento, tales como enfermedad de Niemann-Pick C, mucopolisacaridosis, mucopolisidosis tipo IV (Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 1998, 26 de Mayo, 95 (11), 6.373-8) y α -manosidosis (Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 1991, 15 de Diciembre, 88(24), 11.330-4). Pueden aplicarse inhibidores de GCS para reducir la tasa de síntesis de glucolípidos en las células enfermas de manera que haya menos glucolípidos presentes para ser almacenados, un enfoque de tratamiento denominado privación de sustrato. Los estudios han demostrado que los inhibidores de GCS pueden ser usados para reducir la acumulación de glucolípidos observada en modelos celulares y animales de trastornos del almacenamiento de glucolípidos (Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 1999, 96 (11), 6.388-93; Science, 1997, 276 (5311), 428-31; J. Clin. Invest., 2000, 105 (11), 1.563-1.571). Además, los ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores de GCS, tales como N-butildesoxinojirimicina (NB-DNJ) son útiles en el tratamiento de pacientes humanos con la enfermedad de Gaucher (Lancet, 2000, 355 (9214), 1.481-5). El uso del imino azúcar NB-DNJ como un inhibidor de GCS se divulga en el documento EP-A-0698012. Los documentos EP-A-0536402 y EP-A-0698012 divulgan que los derivados de N-alquilo de desoxigalactonojirimicina, por ejemplo, N-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ), también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del almacenamiento de glucolípidos. El documento EP-A-0698012 divulga también que los correspondientes derivados N-butil 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 GCS en el tratamiento de tumores humanos malignos. Los tumores pueden sintetizar cantidades anormales de glucolípidos que están típicamente presentes/ausentes en los tejidos normales. Además, los glucolípidos o gangliósidos, en particular, son segregados por las células tumorales y son liberados al espacio extracelular y al torrente sanguíneo. Tanto las secreciones tumorales como los gangliósidos tumorales unidos a la superficie celular pueden influir en las interacciones de las células huésped tumorales, tales como contactos célula-célula o de adhesión (Methods Enzymol., 2000, 312, 447-58), motilidad celular (Mol. Chem. Neuropathol., 1995, 24 (2-3), 121-35), eventos de señalización del factor de crecimiento (J. Biol. Chem., 2000, 275 (44), 3.4213-23), angiogénesis estimulada por tumor (Acta. Oncol., 1997, 36 (4), 383-7) y respuestas inmunes específicas de tumor (J. Immunol., 1999, Octubre 1163 (7), 3.718-26). Todos estos eventos pueden afectar al desarrollo y a la progresión del tumor. Se sabe que los glucolípidos, en particular glucosilceramida, se acumulan en células tumorales resistentes a múltiples fármacos (RMF) (Anticancer Res., 1998, 18(1B), 475-80) y en un tratamiento *in vitro* de estas células con inhibidores de GCS puede revertir el fenotipo MDR (J. Biol. Chem., 1997, 272(3), 1.682-7; Br. J. Cancer, 1999, 81(3), 423-30).

Los glucolípidos de la superficie celular desempeñan también papeles en enfermedades infecciosas, sirviendo como receptores para la unión de bacterias patógenas (APMIS, 1990, Diciembre, 98 (12), 1.053-60, Review), hongos (Infect. Immun., 1990 Jul, 58 (7), 2.085-90) y virus (FEBS Lett., 1984, 7 de Mayo, 170 (1), 15-18). Además, los glucolípidos en la superficie de las células están unidos a toxinas bacterianas (Methods Enzymol., 2000, 312, 459-73), por ejemplo, la subunidad B de la toxina del cólera (gangliósido GM1) y verocitotoxina (globotriaosilceramida GB3) (J. Infect. Dis.,

2001, supl. 70-73,183).

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

5 El uso de inhibidores de GCS puede ser apropiado también en una serie de otras indicaciones clínicas que están asociadas con anomalías en la síntesis de 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 de gangliósidos en suero en pacientes ateroscleróticos son más altas que en los individuos normales (Lipids, 1994, 29 (1), 1-5). El tejido derivado de riñones de pacientes con enfermedad renal poliquística contiene altos niveles de glucosilceramida y lactosilceramida (J. Lipid. Res., 1996, Junio, 37 (6), 1.334-1.344). La hipertrofia renal en un modelo animal de diabetes se asocia con aumentos en la síntesis de glucolípidos, (J. Clin. Invest. , 1993, Mar, 91 (3), 797-803).

10 El metabolismo glucolípido desempeña también un papel crítico en los trastornos neuronales, tales como la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia. Por ejemplo, las neuronas de pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C (ENP) presentan ovillos fibrilares que recuerdan a la morfología observada en la enfermedad de Alzheimer.

15 La unión de la proteína beta-amiloide al gangliósido GM1 induce cambios conformacionales que apoyan su formación de polímeros fibrosos y la deposición fibrilar de esta proteína es un evento temprano en la enfermedad de Alzheimer (Yanagisawa et al., 1995, Nat. Med. 1, 1.062-6; Choo-Smith et al, 1997, Biol. Chem., 272, 22.987-90). De esta manera, la disminución de la síntesis de GM1 usando agentes tales como los inhibidores de GCS, por ejemplo, NB-DNJ, podría inhibir la formación de fibras observada en la enfermedad de Alzheimer.

20 En contraste, los ensayos clínicos preliminares han mostrado que los procesos neurodegenerativos observados en la enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y lesiones de la médula espinal parecen mejorar tratando los pacientes con gangliósido GM1 (Alter, (1998), Ann. NY Acad. Sci., 845, 391-4.011; 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 glucosilceramida proporcionara al personal clínico un mayor control sobre este curso de tratamiento. Los inhibidores de GCS, tales como NB-DNJ, limitarían las inconsistencias específicas del paciente bloqueando su síntesis de glucolípidos neuronales. Además, la inhibición de la síntesis de glucosilceramida limitaría el metabolismo de los glucolípidos administrados en otras formas, quizás improductivas. De esta manera, la capacidad de modular la síntesis de glucosilceramida con inhibidores de GCS puede ser útil en el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos neuronales.

30 Además, se ha mostrado también que los azúcares imino pueden inducir, de manera reversible, esterilidad masculina y, por lo tanto, pueden usarse como anticonceptivos masculinos. Además, los inhibidores de GCS podrían usarse para el tratamiento de la obesidad.

35 También se ha sugerido que los glucolípidos desempeñan un papel en algunos aspectos de las respuestas inflamatorias o inmunes. Después de un estímulo inflamatorio, tal como el obtenido con tioglicolato, el perfil de 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), 1.900-8. Además, la administración *in vivo* de un agente inflamatorio, por ejemplo, endotoxina bacteriana, resulta en una mayor expresión de dos enzimas, serina palmitoiltransferasa y glucosilceramida sintasa, que son clave para la síntesis de novo de los glucolípidos, véase Memon, R. A. et al., J. Biol. Chem., 1999, 274(28), 19.707-13; Memon, R. A. et al., J. Lipid. Res., 2001, 42 (3), 452-9.

40 Dicho un papel de los glucolípidos se ve apoyado además por la demostración de cambios en la expresión de glucolípidos en los animales con defectos genéticos que resultan en respuestas hiper o hipo-sensibles a los estímulos inflamatorios. Por ejemplo, tras un tratamiento de endotoxina en ratones C3N/HeJ, que tienen una mutación 4 del receptor similar a Toll y son hipo-sensibles a endotoxina bacteriana, se encontró que los macrófagos reclutados carecían de gangliósido G_{M1b}, que es un gangliósido importante encontrado en macrófagos reclutados en ratones normales, véase Yohe, H. C. et al., Immunol., 1991, 146(6), 1.900-8; Yohe, H. C. et al., Immunol., 1986, 137(12), 3.921-7.

De esta manera, los inhibidores de 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 limitarse a, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y sepsis.

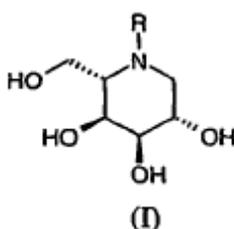
50 El documento WO02/055498, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, divulga derivados de piperidina útiles como inhibidores de GCS.

Gover dhan M. et al, Tetrahedron Lett., 41 (2000), 5.741-5.745 divulga azasygars que son, por ejemplo, útiles en el tratamiento de cáncer.

Dada la importancia de GCS en un amplio espectro de enfermedades, es esencial el desarrollo de nuevas herramientas que proporcionen medios para modular la función de esta enzima. Para conseguir esto, se ha identificado una clase de nuevos compuestos que son útiles en la inhibición de la actividad catalítica de GCS.

5 Los compuestos de la invención pueden exhibir potencia y/o selectividad mejoradas para GCS, en relación a la actividad β -glucocerebrosidasa no-lisosomal, sobre los derivados de piperidina hidroxilados conocidos.

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



10

en la que

R es alquilo C_{1-3} Ar^1 , en la que Ar^1 es fenilo o piridilo;

15

en la que el fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, $CON(R^1)_2$, SO_nR^2 , $SO_2N(R^1)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^1)COR^2$, $N(R^1)SO_nR^2$, alquilo C_{0-6} Ar^2 , alqueno C_{2-6} Ar^2 y alquino C_{3-6} Ar^2 , en las que uno o más de los grupos $-CH_2-$ de la cadena alquilo pueden ser remplazados con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y NR^3 , a condición de que cuando el heteroátomo es O, al menos dos grupos $-CH_2-$ lo separen de cualquier átomo de O adicional en la cadena alquilo; o dos sustituyentes contiguos en el fenilo Ar^1 pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, en el que el anillo contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR^4 y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{0-3} Ar^4 ;

20

y el fenilo Ar^1 está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de entre F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , OR^3 y alquilo C_{1-6} ;

25

y en el que el piridilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, $CON(R^1)_2$, SO_nR , $SO_2N(R^1)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^1)COR^2$, $N(R^1)SO_nR^2$, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , OR^3 , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} Ar^2 , alqueno C_{2-6} Ar^2 y alquino C_{3-6} Ar^2 , en las que uno de los grupos $-CH_2-$ de la cadena alquilo puede ser remplazado con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y NR^3 , a condición de que cuando el heteroátomo es O, al menos dos grupos $-CH_2-$ lo separen de cualquier átomo de O adicional en la cadena alquilo; o dos sustituyentes contiguos en el piridilo Ar^1 pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, en el que el anillo contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR^4 y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{0-3} Ar^4 ;

30

R^1 es H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por OH, Ar^3 o alquilo C_{1-6} Ar^3 o el grupo $N(R^1)_2$ puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y NR^3 y está sustituido opcionalmente por un grupo oxo;

35

R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente p OH, Ar^3 o alquilo C_{1-6} Ar^3 ;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^4 es H, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{0-3} Ar^4 ;

40

R^5 es H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por OH, Ar^3 o alquilo C_{1-6} Ar^3 o el grupo $N(R^5)_2$ puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y NR^3 y está sustituido opcionalmente con un grupo oxo;

Ar^2 y Ar^3 son independientemente fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR^3 , que pueden estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF_3 , OCF_3 , OR^3 y alquilo C_{1-6} ;

45

Ar^4 es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF_3 , OCF_3 , OR^3 y alquilo C_{1-6} ; y

n es 0, 1 ó 2.

Preferentemente, R es alquilo C₁ Ar¹.

Preferentemente, Ar¹ es fenilo, en la que el fenilo está sustituido tal como se define para la fórmula (I).

Preferentemente, el fenilo Ar¹ está sustituido en la posición para.

5 Más preferentemente Ar¹ es fenilo, en la que el fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, CON(R¹)₂, SO₂N(R¹)₂, N(R⁵)₂, N(R¹)COR², alquilo C₀₋₆ Ar² y alqueno C₂₋₆ Ar², en las que uno o más de los grupos -CH₂- de la cadena alquilo puede ser remplazado con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y NR³, a condición de que cuando el heteroátomo es O, al menos dos grupos -CH₂- lo separen de cualquier átomo de O adicional en la cadena alquilo; o dos sustituyentes contiguos en el fenilo Ar¹ pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, donde el anillo contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O y NR⁴ y está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₀₋₃ Ar⁴ y el Ar¹ está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de entre F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.

15 Aún más preferentemente Ar¹ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, CON(R¹)₂, N(R⁵)₂ y alquilo C₀₋₆ Ar², en las que uno o más de los grupos -CH₂- de la cadena alquilo pueden ser remplazados con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y NR³, a condición de que cuando el heteroátomo es O, al menos dos grupos -CH₂- lo separen de cualquier átomo de O adicional en la cadena alquilo; o dos sustituyentes contiguos en el fenilo Ar¹ pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, en el que el anillo contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O y NR⁴ y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₀₋₃ Ar⁴ y el Ar¹ está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de entre F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.

25 Aún más preferentemente, Ar¹ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, CON(R¹)₂, N(R⁵)₂ y alquilo C₀₋₆ Ar², en las que uno o más de los grupos -CH₂- de la cadena alquilo pueden ser reemplazados por O, a condición de que al menos dos grupos -CH₂- lo separen de cualquier átomo de O adicional introducido en la cadena alquilo, y el fenilo Ar¹ está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de entre F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.

30 Cuando Ar¹ es fenilo y tiene un sustituyente opcional adicional, tal como se ha definido para la fórmula (I) en la posición orto, el sustituyente es seleccionado preferentemente de entre OCH₃ y F. Más preferentemente, el sustituyente orto es F.

Cuando Ar¹ es fenilo sustituido por alquilo C₂ Ar², en la que uno de los grupos -CH₂- de la cadena alquilo está sustituido con O, preferentemente, el grupo -CH₂- ligado al fenilo Ar¹ está sustituido con O.

Preferentemente, R¹ es H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ Ar³. Más preferentemente, R¹ es H o alquilo C₁₋₆ Ar³.

Preferentemente, R² es Ar³ o alquilo C₁₋₆ Ar³. Más preferentemente, R² es alquilo C₁₋₆ Ar³.

35 Preferentemente, R³ es H.

Preferentemente, R⁴ es H o alquilo C₁₋₆. Más preferentemente, R⁴ es H.

Preferentemente, R⁵ es alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por OH o alquilo C₁₋₆ Ar³. Más preferentemente, R⁵ es alquilo C₁₋₆.

40 Para los grupos R¹, R² o R⁵, el grupo alquilo C₁₋₆ Ar³ es preferentemente alquilo C₁₋₃ Ar³, por ejemplo, alquilo C₁ Ar³ o alquilo C₂ Ar³.

Preferentemente, Ar² es fenilo que puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, Ar³ es fenilo que puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.

45 Preferentemente, Ar⁴ es fenilo que puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, n es 2.

En los grupos $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$ y $\text{N}(\text{R}^5)_2$, los grupos R^1 y R^5 pueden ser iguales o diferentes.

Cuando dos sustituyentes contiguos en el Ar^1 forman un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR^4 , los ejemplos de grupos bicíclicos que pueden formarse incluyen benzofurano, indol, benzoxazina, quinolina e isoquinolina.

- 5 Cuando $\text{N}(\text{R}^1)_2$ forma un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y NR^3 , los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, piperidina, piperizina, morfolina y quinolina.

- 10 Cuando $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 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 de entre O, S y NR^3 , los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidina, piperizina y morfolina.

Cuando Ar^2 o 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 pueden ser mencionados son aquellos en los que R es alquilarilo C_{1-3} , en los que arilo es fenilo o piridilo;

- 15 en los que fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, SO_2R^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$ y $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$, o dos sustituyentes contiguos en el fenilo pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N y O, y el fenilo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de entre F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 y OR^1 ;

- 20 y en los que el piridilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, SO_2R^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 y OR^1 o dos sustituyentes contiguos en el piridilo pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N y O;

R^1 es H o alquilo C_{1-6} ; y

R^2 es alquilo C_{1-6} .

- 25 Otro grupo específico de compuestos de fórmula (I) que pueden mencionarse son aquellos en los que R es alquilo C_{1-3} Ar^1 , en los que Ar^1 es fenilo o piridilo;

- 30 en los que el fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, SO_2R^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$ y alquilo C_{1-3} Ar^2 , en las que uno de los grupos $-\text{CH}_2-$ de la cadena alquilo pueden ser reemplazados por O y en los que Ar^2 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; o dos sustituyentes contiguos en el fenilo Ar^1 pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N y O;

- 35 y en los que el piridilo está sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre CN, $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, SO_2R^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , OR^3 y alquilo C_{1-3} Ar^2 , en las que uno de los grupos $-\text{CH}_2-$ de la cadena alquilo puede ser reemplazado por O y en los que Ar^2 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; o dos sustituyentes contiguos en el piridilo pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N y O;

y el fenilo Ar^1 o Ar^2 está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de entre F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 y OR^3 ;

- 40 R^1 es H, alquilo C_{1-6} , Ar^3 o alquilo C_{1-6} M en las que Ar^3 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 y OR^3 ;

- 45 R^2 es alquilo C_{1-6} , Ar^3 o alquilo C_{1-6} Ar^3 , en las que Ar^3 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 y OR^3 ; y

R^3 es H o alquilo C_{1-6} .

Todavía otro grupo específico de compuestos de fórmula (I) que pueden mencionarse son aquellos en los

R es alquilo C_{1-3} Ar^1 , en la que Ar^1 es fenilo o piridilo;

5 en los que el fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, SO_nR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_n\text{R}^2$, alquilo $\text{C}_{0-6}\text{Ar}^2$, alqueniilo $\text{C}_{2-6}\text{Ar}^2$ y alquinilo $\text{C}_{3-6}\text{Ar}^2$, en las que uno o más de los grupos $-\text{CH}_2-$ de la cadena alquilo pueden estar sustituidos con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y NR^3 , a condición de que cuando el heteroátomo es O, al menos dos grupos $-\text{CH}_2-$ lo separen de cualquier átomo de O adicional en la cadena alquilo; o dos sustituyentes contiguos en el fenilo Ar^1 pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, en el que el anillo contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O y NR^4 y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, alquilo C_{1-6} y alquilo $\text{C}_{0-3}\text{Ar}^4$;

10 y el fenilo Ar^1 está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de entre F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , OR^3 y alquilo C_{1-6} ;

15 y en los que el piridilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, SO_nR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_n\text{R}^2$, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , OR^3 , alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{0-6}\text{Ar}^2$, alqueniilo $\text{C}_{2-6}\text{Ar}^2$ y alquinilo $\text{C}_{3-6}\text{Ar}^2$, en las que uno de los grupos $-\text{CH}_2-$ de la cadena alquilo puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y NR^3 , a condición de que cuando el heteroátomo es O, al menos dos grupos $-\text{CH}_2-$ lo separen de cualquier átomo de O adicional en la cadena alquilo; o dos sustituyentes contiguos en el piridilo Ar^1 pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, en el que el anillo contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O y NR^4 y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, alquilo C_{1-6} y alquilo $\text{C}_{0-3}\text{Ar}^4$;

20 R^1 es H, alquilo C_{1-6} , Ar^3 o alquilo $\text{C}_{1-6}\text{Ar}^3$, o el grupo $\text{N}(\text{R}^1)_2$ puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre O y NR^3 ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , Ar^3 o alquilo $\text{C}_{1-6}\text{Ar}^3$, o el grupo $\text{N}(\text{R}^2)_2$ puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre O y NR^3 y está sustituido opcionalmente por un grupo oxo;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ,

25 R^4 es H, alquilo C_{1-6} o alquilo $\text{C}_{0-3}\text{Ar}^4$;

Ar^2 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR^3 , cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF_3 , OCF_3 , OR^3 y alquilo C_{1-6} ;

30 Ar^3 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5- a 10 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR^3 , cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF_3 , OCF_3 , OR^3 y alquilo C_{1-6} ; y

AR^4 es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF_3 , OCF_3 , OR^3 y alquilo C_{1-6} ; y

n es 0, 1 ó 2.

35 Preferentemente, los compuestos de la invención tienen un peso molecular de menos de 800, más preferentemente, de menos de 600.

40 El término "alquilo", tal 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 incluye también aquellos radicales en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por flúor. Los términos alqueniilo y alquinilo deben interpretarse consecuentemente.

45 La expresión "grupo heterocíclico", tal como se usa en la presente memoria, incluye, a menos que se defina de otra manera, anillos individuales y condensados, no aromáticos y aromáticos, que contienen uno o más, por ejemplo hasta tres, heteroátomos en cada anillo, cada uno de los cuales es seleccionado de entre O, S y N, cuyos anillos pueden ser no sustituidos o sustituidos. Cada anillo heterocíclico tiene, de manera adecuada, de 5 a 10, preferentemente 5, 6, 9 ó 10 átomos en el anillo. Un sistema anillo heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y sólo necesita incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de grupos heterocíclico, incluyendo sistemas anillo heteroaromático, son los siguientes: pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina, imidazolidina, pirazolidina, pirazol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirazina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiofeno, indol, furano, tiadiazol, triazol, imidazol, benzopirano, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazina y benzamidazol. El término "heteroarilo" debe interpretarse consecuentemente.

50 Los compuestos específicos de la invención incluyen los compuestos proporcionados en los Ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferentes de la invención incluyen:

N-[(4-fluorofenil)metil]-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida,
 (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidinetriol,
 N-[1-(R)-(fenil)etil]-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida;
 5 (2S,3S,4R,5S)-1-[(3-ciano-4-(dipropilamino)fenil)metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol,
 N-[1-(S)-(4-fluorofenil)etil]-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida,
 N-[1-(R)-(4-fluorofenil)etil]-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida;
 (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[(2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-il)metil]-3,4,5-piperidinetriol,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Un compuesto altamente preferente de la invención es:

(2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]- 3,4,5-piperidinetriol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se describe en la presente memoria, para todos los aspectos de la invención, la referencia a los compuestos de fórmula (I) incluye sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Tal como se describe en la presente memoria, los compuestos de la presente invención pueden ser usados para la inhibición de GCS. De esta manera, un aspecto de la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en medicina.

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

25 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser cristalizados o recristalizados a partir de disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En dichos casos pueden formarse solvatos. La presente invención incluye en su alcance solvatos estequiométricos, incluyendo hidratos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua, que pueden ser producidos mediante procedimientos tales como liofilización.

30 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 isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse, unas de las otras, mediante procedimientos convencionales o cualquier isómero determinado puede obtenerse mediante procedimientos sintéticos convencionales o mediante una síntesis estereoespecífica o asimétrica.

Los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros, por ejemplo, tautómeros ceto/enol, estando todos ellos incluidos en el alcance de la fórmula (I).

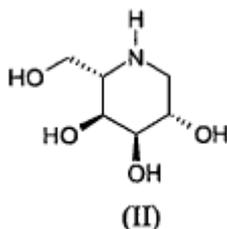
35 Debido a que los compuestos de fórmula (I) están destinados para su uso en composiciones farmacéuticas, se comprenderá fácilmente que se proporcionan preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos una pureza del 60%, más adecuadamente, al menos una pureza del 75% y, preferentemente, al menos del 85%, especialmente una pureza de al menos el 98% (los porcentajes están en peso por peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deberían contener al menos el 1%, de manera
 40 más adecuada, al menos el 5%, por ejemplo del 10 al 59%, de un compuesto de fórmula (I) o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

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

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

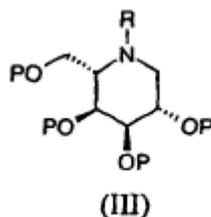
a) aminación reductora de un aldehído de fórmula R^5CHO , en la que R^5 es alquilo C_{0-2} Ar^1 , en la que Ar^1 es tal

como se ha definido en la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II):



la aminación reductora puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos por las personas con conocimientos en la materia, 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 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en un disolvente, tal como diclorometano; o

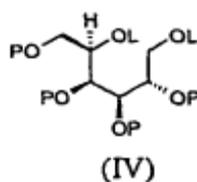
b) desprotección de un compuesto de fórmula (III):



en la que R es tal como se ha definido en la fórmula (I) y P, que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores 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 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 puede ser eliminado bajo estas condiciones para obtener compuestos de fórmula (II). De esta manera, los compuestos de fórmula (I), en la que R es bencilo sustituido, se producen, preferentemente, mediante el procedimiento a) anterior.

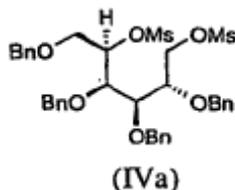
El compuesto de fórmula (II) es conocido, véase, por ejemplo Tet. Lett., 1997, 38(45), 8.009-12.

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



en la que OL, que pueden ser iguales o diferentes, son grupos salientes, tales como mesilo, y P es tal como se ha definido para la fórmula (III), con una amina de fórmula RNH_2 , en la que R es tal como se ha definido en la fórmula (I), bien puro o en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

El compuesto (IVa), en el que L es mesilo y P es bencilo, puede prepararse mediante reacción de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactitol con cloruro de mesilo en presencia de una base, tal como piridina, tal como se describe en el documento WO02/055498.



Cualquier compuesto intermedio nuevo según se describe en la presente memoria está comprendido también en el

alcance de la presente invención. De esta manera, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (III), tal como se ha definido anteriormente.

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

5 Durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I), los grupos funcionales lábiles en los compuestos intermedios, por ejemplo, grupos hidroxilo, carboxi y amino, pueden ser protegidos. Una descripción exhaustiva de las maneras en las que los diversos grupos funcionales lábiles pueden ser protegidos y los procedimientos para escindir los derivados protegidos resultantes se proporcionan, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (Wiley-Interscience, New York, 2ª Edición, 1991).

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse individualmente o como bibliotecas 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). Las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante una síntesis paralela múltiple usando química de fase de solución o de fase sólida, mediante procedimientos conocidos por las personas con conocimientos en la materia.

15 De esta manera, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por las personas con conocimientos en la materia.

20 Los compuestos farmacéuticamente efectivos de fórmula (I) pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de fórmula (I) ("ingrediente activo") con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticos estándar según procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada.

25 Según un aspecto adicional, 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 puede administrarse simultánea, separada o secuencialmente con otro tratamiento para el trastorno a tratar.

30 El ingrediente activo o la composición farmacéutica puede administrarse a un sujeto por cualquiera de las rutas usadas convencionalmente para la administración de fármacos, por ejemplo, pueden ser adaptadas para 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 ruta más adecuada para la administración, en cualquier caso determinado, dependerá del compuesto o la composición farmacéutica particular, el sujeto y la naturaleza y la gravedad de la enfermedad y la condición física del sujeto. Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el vehículo o vehículos, excipiente o excipientes y/o diluyente o diluyentes.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas aceite-en-agua o emulsiones líquidas agua-en-aceite.

40 Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables, tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden recubrirse según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, 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,

50 gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, apósitos impregnados, pulverizaciones, aerosoles o aceites y pueden contener aditivos convencionales apropiados, tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas. Dichas aplicaciones incluyen aquellas para los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, y las composiciones se aplican preferentemente como una pomada o una crema tópica. Cuando se formulan en un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse con una base de ungüento, parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema aceite-en-agua o una base agua-en-aceite. La composición puede contener también vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleílico para lociones.

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

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

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

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas que pueden ser generados por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados, con dosis medida.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o enemas. Los supositorios contendrán bases de supositorio convencionales, por ejemplo, manteca de cacao u otros glicéridos.

30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o composiciones de pulverización.

35 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables, estériles, acuosas y no acuosas, que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

40 Para la administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando el ingrediente activo y un vehículo estéril, por ejemplo, agua. El ingrediente activo, dependiendo del vehículo usado y de la concentración usada, puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el ingrediente activo puede disolverse en agua para una inyección y puede esterilizarse mediante filtración antes de rellenar un vial o ampolla adecuado y sellarlo.

45 De manera ventajosa, pueden disolverse agentes, tales como un anestésico local, conservantes y agentes tampón en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de llenar el vial y el agua puede retirarse bajo vacío. A continuación, el polvo liofilizado seco es sellado en el vial y puede suministrarse un vial adjunto de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el ingrediente activo se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no puede efectuarse mediante filtración. El ingrediente activo puede esterilizarse mediante exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en el vehículo estéril. De manera ventajosa, se incluye un agente tensoactivo o humectante en la composición para facilitar una distribución uniforme del ingrediente activo.

50 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas según la invención se adaptan para la administración oral.

Debería entenderse que además de los ingredientes particularmente indicados anteriormente, las composiciones

5 pueden incluir también otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes. Pueden contener también agentes terapéuticamente activos, además de los compuestos de la presente invención. Dichos vehículos pueden estar presentes desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 98% de la formulación. Más normalmente, representarán hasta aproximadamente el 80% de la formulación.

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

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

15 Un experto en la materia reconocerá que la cantidad óptima y la separación entre las dosis individuales de los ingredientes activos vendrán determinadas por la naturaleza y la extensión de la afección a tratar, la forma, la vía y el sitio de administración y el sujeto particular a tratar y que los valores óptimos pueden determinarse mediante técnicas convencionales. Una persona con conocimientos en la materia apreciará también que el curso óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de los ingredientes activos administradas por día durante un número de días definido, puede ser determinado por las personas con conocimientos en la materia usando ensayos convencionales de determinación de cursos de tratamiento.

20 No se indican efectos toxicológicos cuando los compuestos de fórmula (I) son administrados en el intervalo de dosificación indicado anteriormente.

25 Los compuestos de la invención son útiles en el sentido de que son capaces de inhibir la glucosilceramida sintasa. De esta manera, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de diversas enfermedades de almacenamiento de glucolípidos, tales como, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoffs, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Fabry, gangliosidosis GM1, etc. Además, los compuestos, tales como estos, pueden encontrar uso también en el tratamiento de afecciones en las que se produce una acumulación de glucolípidos, tales como, enfermedad de Niemann-Pick, mucopolisacaridosis (MPS I, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS VI y MPS VII, preferentemente MPS I), mucopolisacaridosis tipo IV y α -manosidosis.

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

35 Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en el tratamiento de enfermedades causadas por organismos infecciosos que usan los glucolípidos de la superficie celular como receptores, bien para el propio organismo infeccioso o bien para una toxina producida por el organismo infeccioso (por ejemplo, para la fijación y/o invasión a/en la célula huésped).

40 Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en el tratamiento de enfermedades causadas por organismos infecciosos para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante, tales como por ejemplo, hongos patógenos, por ejemplo, *Cryptococcus neoformans* o infecciones virales, por ejemplo, virus que requieren las enzimas de la célula huésped para sintetizar y plegar apropiadamente sus glicoproteínas 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 GCS puede resultar en glicoprocesamiento inapropiado o un plegado erróneo de una o más glicoproteínas de la envoltura viral, inhibición de la secreción viral o fusión viral inapropiada del virus con sus células objetivo. Las infecciones virales adecuadas para el tratamiento pueden ser causadas por, por ejemplo, pero sin limitarse a, los siguientes virus: flavivirus y pestivirus, por ejemplo, virus de hepatitis C, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue 1-4, 45 virus de encefalitis japonesa, virus de encefalitis Murray Valley, virus Rocio, virus de la fiebre del Nilo, virus de encefalitis de San Luis, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la enfermedad de Louping, virus Powassan, virus de la fiebre hemorrágica Omsk y virus de la enfermedad forestal Kyasanur; hepadnavirus, por ejemplo, virus de hepatitis B; paramixovirus, por ejemplo, virus respiratorio sincitial o retrovirus, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana.

50 Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en el tratamiento de enfermedades en las que se produce una síntesis excesiva de glucolípidos, tales como, pero sin limitarse a, aterosclerosis, enfermedad renal poliquística e hipertrofia renal diabética.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en el tratamiento de trastornos neuronales, tales como, enfermedad de Alzheimer o epilepsia; y enfermedades neuronales degenerativas, tales como la enfermedad de

Parkinson.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en el tratamiento de una lesión neuronal, tal como lesiones de la médula espinal o accidente cerebrovascular.

5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse también convertir en estéril, de manera reversible, un mamífero macho.

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

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

10 Por lo tanto, en aspectos adicionales, 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 glucosilceramida sintasa.

15 (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 no se limitan a, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoffs, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Fabry o 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, tipos A y C.

20 (iv) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I, mucopolisacaridosis tipo IIIA, mucopolisacaridosis tipo IIIB, mucopolisacaridosis tipo VI o mucopolisacaridosis tipo VII. Preferentemente, los compuestos se usan en el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I.

(v) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de α -manosidosis o mucopolisacaridosis tipo IV.

25 (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 es anormal, incluyendo pero sin limitarse a, cáncer de cerebro, cáncer neuronal, neuroblastoma, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple y cánceres resistentes a múltiples fármacos.

30 (vii) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, epilepsia o accidente cerebrovascular.

(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 de la médula espinal.

35 (x) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades causadas por microorganismos infecciosos que utilizan los glucolípidos en la superficie de las células como receptores, bien para el propio organismo o bien para toxinas producidas por el organismo.

40 (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, tal como, pero sin limitarse a, patologías asociadas con infecciones de hongos patógenos, por ejemplo, *Cryptococcus neoformans* o patologías asociadas con 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 una síntesis de glucolípidos anormal, incluyendo pero sin limitarse a, enfermedad renal poliquística, hipertrofia renal diabética y aterosclerosis.

45 (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. Ejemplos de dichas afecciones son la enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y lesiones de la médula espinal.

- (xiv) el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para convertir en estéril, de manera reversible, un mamífero macho.
- (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 supresor del apetito.
- 5 (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 limitarse a, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y sepsis.
- (xvii) Compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento glucolípido, por ejemplo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoffs, enfermedad de
10 Tay-Sachs o 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).
- 15 (xix) Compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I, mucopolisacaridosis tipo IIIA, mucopolisacaridosis tipo IIIB, mucopolisacaridosis tipo VI o mucopolisacaridosis tipo VII, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).
- (xx) Compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de α -manosidosis o mucopolisacaridosis tipo IV que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto
20 de fórmula (I).
- (xxi) Compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un cáncer en el que la síntesis de glucolípidos es anormal, incluyendo pero sin limitarse a cáncer de cerebro, cáncer neuronal, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple y cánceres resistentes a múltiples fármacos, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).
- 25 (xxii) Compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, epilepsia o accidente cerebrovascular, 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
30 (I).
- (xxiv) Compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una lesión de la médula 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 usan los glucolípidos en la superficie de las células como receptores, bien para el propio organismo o bien para las toxinas producidas por el organismo, que comprende la etapa de
35 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, virus u hongos patógenos, para los cuales la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante, tal como, pero sin limitarse a, patologías asociadas con infección por *Cryptococcus neoformans* o patologías asociadas con infecciones virales, que comprende la etapa
40 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 una síntesis de glucolípidos anormal, incluyendo pero sin limitarse a, 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) .
- 45 (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). Ejemplos de dichas afecciones son enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y lesiones de la médula espinal.
- 50

(xxix) Compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para convertir en estéril, de manera reversible, un mamífero macho, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

5 (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 limitarse a, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y sepsis, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

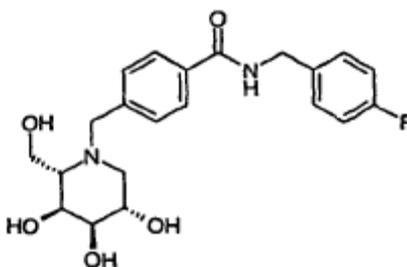
10 La invención permite también el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de las enfermedades y afecciones indicadas anteriormente.

Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, patentes y solicitudes de patentes, citadas en la presente memoria, se incorporan por referencia como si cada publicación individual estuviera indicada, de manera específica e individual, para ser incorporada por referencia a la presente memoria, como si se expusieran completamente.

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

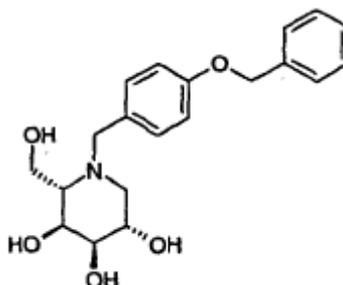
Ejemplos

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



20 A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (178 mg, 0,76mmol) en 10% de ácido acético en metanol (2 ml) se añadió N-[(4-fluorofenil)metil]-4-formilbenzamida (196 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina Dowex 50WX-12 ácida (3 g), que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La resina se eluyó con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. El compuesto deseado se eluyó con una solución 2:2:1 de metanol/agua/hidróxido de amonio (100 ml). La solución resultante se concentró a un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (70 mg, 57%). RMN ^1H (d4-metanol) δ 2,52 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,78 (1H, m), 3,60-4,16 (7H, m), 4,5-4,7 (2H, m), 7,06 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8 Hz). MS m/z 404,9 (M) $^+$.

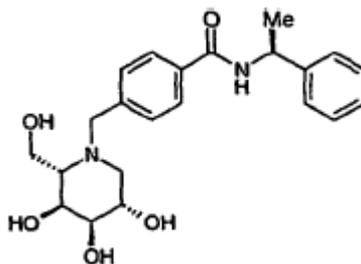
Ejemplo 2. (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidinetriol



40 A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (178 mg, 0,76 mmol) en 10% de ácido acético en metanol (2 ml) se añadió (4-fenilmetoxi) benzaldehído (162 mg, 0,76mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La

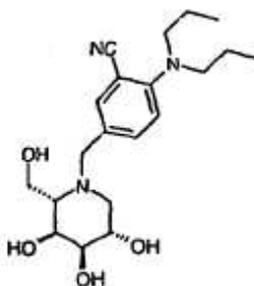
mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina Dowex 50WX-12 ácida (3 g), que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La resina se eluyó con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. El compuesto deseado se eluyó con una solución 2:2:1 de metanol/agua/hidróxido de amonio (100 ml). La solución resultante se concentró a un volumen pequeño (2 ml) y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (30 mg, 27%). RMN H^1 (d4-metanol) δ 2,52 (1H, m), 2,64 (1H, m), 2,75 (1H, m), 3,53-4,0 (7H, m), 5,15 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,48 (7H, m). MS m/z 360,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 3. N-[1-(S)-(fenil)etil]-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida

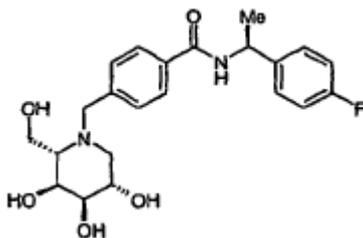


A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (178 mg, 0,76mmol) en 10% de ácido acético en metanol (2 ml) se añadió N-[1-(S)-(fenil)etil]-4-formilbenzamida (193 mg, 0,76mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina Dowex 50WX-12 ácida (3 g), que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La resina se eluyó con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. El compuesto deseado se eluyó con una solución 2:2:1 de metanol/agua/hidróxido de amonio (100 mol). La solución resultante se concentró a un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (10 mg, 8%). RMN H^1 (d4-metanol) δ 1,51 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 6,8 y 12,1 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 3,8 y 12,1 Hz), 2,79 (1H, m), 3,62-4,00 (6H, m), 4,13 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,25 (1H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,3-7,4 (4H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz). MS m/z 401,0 (M+1) $^+$.

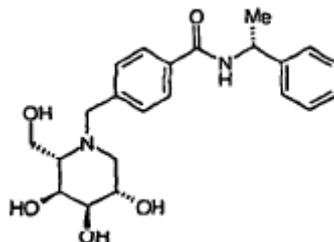
Ejemplo 4. (2S,3S,4R,5S)-1-[(3-ciano-4-(dipropilamino)fenil)metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol



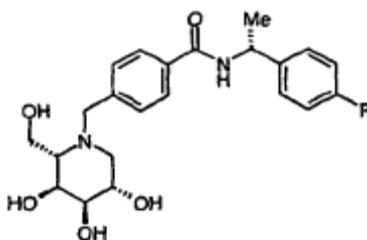
A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (178 mg, 0,76 mmol) en 10 % de ácido acético en metanol (2 ml) se añadió 3-ciano-4-(dipropilamino)benzaldehído (162 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina Dowex 50WX-12 ácida (3 g), que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico acuoso al 10%. A continuación, el compuesto deseado se eluyó usando una solución 2:2:1 de metanol/agua/hidróxido de amonio (100 ml). La solución resultante se concentró a un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (30 mg, 27%). RMN H^1 (d4-metanol) δ 0,93 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,6 (4H, m), 2,5-2,85 (3H, m), 3,34 (4H, m), 3,55-4,05 (7H, m), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5 (1H, dd, J = 1,9 y 9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz). MS m/z 378,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 5. N-[1-(S)-(4-fluorofenil)etil]-4-[[2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida

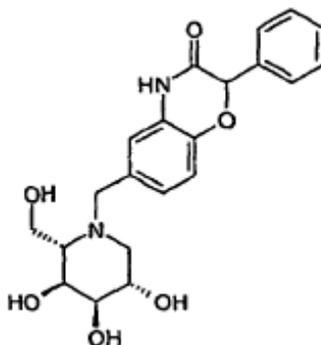
A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (178 mg, 0,76 mmol) en 10% de ácido acético en metanol (2 ml) se añadió N-[1-(S)-(4-fluorofenil)etil]-4-formilbenzamida (207 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina Dowex 50WX-12 ácida (3 g), que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico acuoso al 10%. La resina se eluyó con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, el compuesto deseado se eluyó usando una solución 2:2:1 de metanol/agua/hidróxido de amonio (100 ml). La solución resultante se concentró a un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco, 30 mg (24%). RMN H^1 (d4-metanol) δ 1,57 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 6,4 y 12,1 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 3,8 y 12,1 Hz), 2,79 (1H, m), 3,6-3,98 (6H, m), 4,12 (1H, d, J = 14 Hz), 5,23 (1H, q, J = 7,2 Hz), 7,06 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz). MS m/z 419,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 6. N-[1-(R)-(fenil)etil]-4-[[2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida

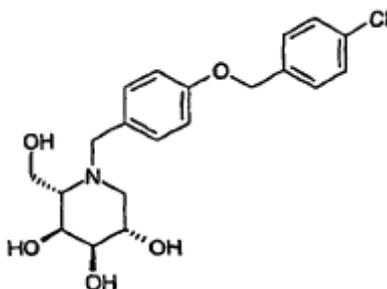
A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (150 mg, 0,92 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (540 mg, 2,3 mmol) en metanol (5 ml) se añadió N-[1-(R)-(fenil)etil]-4-formilbenzamida (910 mg, 3,59 mmol). Se añadió diclorometano (1 ml) para disolver el aldehído y la mezcla se calentó para disolver la amina. Se añadió ácido acético (0,1 ml, 1,75 mmol) a la mezcla de reacción, la cual se agitó, a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina Dowex 50WX-12 ácida (5 g) (que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico acuoso al 10%, agua y a continuación metanol). La resina se eluyó con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, el compuesto deseado se eluyó usando una solución 4:1 de metanol/hidróxido de amonio (50 ml), a continuación, 3:1:1 de metanol/diclorometano/hidróxido de amonio (50 ml). La solución resultante se concentró para obtener una goma que se disolvió en agua caliente, se enfrió y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (300 mg, 81%). RMN H^1 (d4-metanol) δ 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 6,8 y 12,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 3,8 y 12,0 Hz), 2,77 (1H, ddd, J = 4,5, 5,3 y 6,0 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 3,4 y 6,4 Hz), 3,67 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,73 (1H, ddd, J = 3,8, 6,4 y 6,8 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 5,3 y 11,7 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 4,5 y 11,7 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 3,4 y 6,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,24 (1H, q, J = 7,0 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,32 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,3 Hz). MS m/z 401,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 7. N-[1-(R)-(4-fluorofenil)etil]-4-[[2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida

A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (50 mg, 0,31 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (178 mg, 0,76 mmol) en 10% de ácido acético en metanol (2 ml) se añadió N-[1-(R)-(4-fluorofenil)etil]-4-formilbenzamida (207 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina Dowex 50WX-12 ácida (3 g) (que había sido lavada previamente con ácido clorhídrico acuoso al 10%). La resina se eluyó con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, el compuesto deseado se eluyó usando una solución 2:2:1 de metanol/agua/hidróxido de amonio (100 ml). La solución resultante se concentró a un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco, 40 mg (31%). RMN ^1H (d4-metanol) δ 1,55 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 6,8 y 12,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 3,8 y 12,0 Hz), 2,77 (1H, ddd, J = 4,5, 5,1 y 5,9 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 3,4 y 6,4 Hz), 3,67 (1H, d, J = 14 Hz), 3,74 (1H, ddd, J = 3,8, 6,4 y 6,8 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 5,1 y 11,5 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 4,5 y 11,5 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 3,4 y 6,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 14 Hz), 5,22 (1H, q, J = 7,1 Hz), 7,05 (2H, dd, J = 8,7 y 8,9 Hz), 7,41 (2H, dd, J = 5,6 y 8,7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,1 Hz). MS m/z 419,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8. (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[[2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-il]metil]-3,4,5-piperidinetriol

A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (50 mg, 0,31 mmol), 2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-carbaldehído (230 mg, 0,91 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (300 mg, 1,31 mmol) en metanol (2 ml) se añadió ácido acético (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se purificó usando un tapón de resina Dowex 50X4-200 ácida (1 g) (que había sido lavada previamente con metanol (10 ml)). La resina se eluyó con metanol (25 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. A continuación, el compuesto deseado se eluyó usando una solución de 7:1 de metanol/hidróxido de amonio (25 ml). La solución resultante se concentró a un volumen pequeño (1 ml) y se liofilizó. El liofilizado sólido se purificó adicionalmente usando cromatografía sobre sílice (gradiente de elución 10 a 30% de metanol/diclorometano y 1% de amoníaco) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (34 mg, 27%). RMN ^1H (d4-metanol) δ 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,87 (1H, m), 3,66-4,11 (7H, m), 5,69 (1H, s), 6,94-7,05 (3H, m), 7,32-7,45 (5H, m). MS m/z 401,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9. (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[[4-[(4-clorofenil)metoxi]fenil]metil]-3,4,5-piperidinetriol

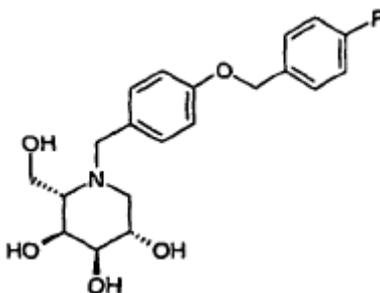
5

10

15

20

A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (57 mg, 0,35 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (253 mg, 1,08mmol) en 10% de ácido acético en metanol (2 ml) se añadió 4-[(4-clorofenil)metoxi]benzaldehído (280 mg, 1,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina Dowex 50WX-12 ácida (1 g), que había sido lavada previamente con metanol. La resina se eluyó con metanol (25 ml) y acetona (100 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. El compuesto deseado se eluyó con una solución 7:1 de metanol/hidróxido de amonio (50 ml). La solución resultante se concentró, se volvió a disolver en metanol y se absorbió previamente en gel de sílice. A continuación, el producto se eluyó a través de una columna de gel de sílice usando metanol como disolvente, se concentró a una goma y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (64 mg, 46%). RMN ^1H (d4-metanol) δ 2,51 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,74 (1H, m), 3,53-4,0 (7H, m), 5,05 (2H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,5 Hz). MS m/z 394,1, 396,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 10. (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[[4-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metil]-3,4,5-piperidinetriol

25

30

35

40

A una mezcla de (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol (57 mg, 0,35 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil) trimetilamonio (250 mg, 1,07mmol) en 10% de ácido acético en metanol (2 ml) se añadió 4-[(4-fluorofenil)metoxi]benzaldehído (250 mg, 1,08mmol.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se purificó usando un tapón de resina Dowex 50WX-12 ácida (1 g), que había sido lavada previamente con metanol. La resina se eluyó con metanol (25 ml) y acetato de etilo (100 ml) para eliminar todos los productos secundarios no básicos. El compuesto deseado se eluyó con una solución 7:1 de metanol/hidróxido de amonio (100 ml). La solución resultante se concentró, se volvió a disolver en metanol y se absorbió previamente en gel de sílice. A continuación, el producto se eluyó a través de una columna de gel de sílice usando metanol como disolvente, se concentró a una goma y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (56 mg, 42%). RMN ^1H (d4-metanol) δ 2,57 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,80 (1H, m), 3,60-4,10 (7H, m), 5,05 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (2H, m). MS m/z 378,1 (M+H) $^+$.

Ensayos Biológicos

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su actividad biológica en los ensayos siguientes:

Inhibición de GCS

El ensayo para la inhibición de GCS se realizó esencialmente tal como se describe en Platt et al., J. Biol. Chem., (1994), 269,27.108, siendo la fuente de enzima GCS humana recombinante expresada en células de insecto.

45

Inhibición de β -glucocerebrosidasa no lisosomal

El ensayo para la inhibición de la β -glucocerebrosidasa no lisosomal se llevó a cabo esencialmente tal como se describe en Overkleeft, H. S. et al. , J. Biol. Chem. , (1998) 273, 26.522-26.527 con las diferencias siguientes: se usaron extractos de células enteras de MCF7 (línea celular de carcinoma de mama humano) como la fuente de la enzima en lugar de suspensiones de membrana esplénica; se usó 4-MU β -glucósido, 5 mM en lugar de 3 mM, como sustrato y citrato/fosfato 0,2 M (pH 5,8) en lugar de tampón de McIlvaine.

La Tabla I muestra los datos IC_{50} para los compuestos de la invención contra GCS humana y enzimas β -glucocerebrosidasa no lisosomales.

Tabla I

Compuesto	Inhibición de GCS (IC_{50} μ M)	Inhibición de β -glucocerebrosidasa no lisosomal (IC_{50} μ M)
Ejemplo 1	2,20	100,0
Ejemplo 2	0,66	9,40
Ejemplo 3	7,20	14,90
Ejemplo 4	0,62	1,93
Ejemplo 7	4,70	> 100,00

Estimación del valor IC_{50} basado en células para la inhibición de GCS midiendo la reducción de glucosilceramida (GlcCer)

Se cultivaron células epiteliales mamarias humanas (MCF-7) durante 5-7 días, con concentraciones variables de un compuesto de la invención a ensayar (0; 0,01; 0,05; 0,25; 1,25 y 6,25 μ M). Las células se cosecharon y se extrajeron los lípidos celulares totales. Se separaron los glucolípidos neutros en particiones en DIPE/1- butanol/suspensión salina, según procedimientos bien conocidos por las personas con conocimientos en la materia. A continuación, los extractos de glucolípidos neutros se separaron mediante cromatografía de alta resolución en capa fina (HPTLC), usando condiciones TLC no polares (cloroformo:metanol: 0,2% $CaCl_2$; 65:35:8), según procedimientos bien conocidos por las personas con conocimientos en la materia. Se visualizaron bandas de GlcCer y las placas de TLC se escanearon inmediatamente. A continuación, se usó el Software de tratamiento de imágenes Scion para cuantificar GlcCer en las muestras con respecto a un estándar de GlcCer. Esto permitió el cálculo de un valor IC_{50} basado en células para los compuestos de la invención para la inhibición de GCS, tal como se muestra en la Tabla II.

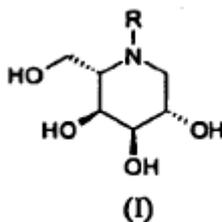
La Tabla II muestra los datos IC_{50} basados en células para los compuestos de la invención contra GCS humana.

Tabla II

Compuesto	Inhibición de GCS basada en células (IC_{50} μ M)
Ejemplo 2	< 0,10
Ejemplo 6	1,00

REIVINDICACIONES

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



en la que

R es alquilo C₁₋₃ Ar¹, en la que Ar¹ es fenilo o piridilo;

10 en la que fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, CON(R¹)₂, SO_nR², SO₂N(R¹)₂, N(R⁵)₂, N(R¹)COR², N(R¹)SO_nR², alquilo C₀₋₆ Ar², alqueno C₂₋₆ Ar² y alquino C₃₋₆ Ar², en las que uno o más de los grupos -CH₂- de la cadena alquilo puede ser remplazado con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y NR³, a condición de que cuando el heteroátomo es O, al menos dos grupos -CH₂- lo separen de cualquier átomo de O adicional en la cadena alquilo; o dos sustituyentes contiguos en el fenilo Ar¹ pueden formar juntos un

15 anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, en el que el anillo contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR⁴ y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₀₋₃ Ar⁴;

y el fenilo Ar¹ está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de entre F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆;

20 y en la que piridilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, CON(R¹)₂, SO_nR², SO₂N(R¹)₂, N(R⁵)₂, N(R¹)COR², N(R¹)SO_nR², F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR³, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆ Ar², alqueno C₂₋₆ Ar² y alquino C₃₋₆ Ar², en las que uno de los grupos -CH₂- de la cadena alquilo puede ser remplazado con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y NR³, a condición de que cuando el heteroátomo es O, al menos dos grupos -CH₂- lo separen de cualquier átomo de O adicional en la cadena alquilo; o dos sustituyentes contiguos en el piridilo Ar¹ pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, en el que el

25 anillo contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR⁴ y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₀₋₃ Ar⁴;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por OH, Ar³ o alquilo C₁₋₆ Ar³ o el grupo N(R¹)₂ puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales

30 seleccionados de entre O, S y NR³ y está sustituido opcionalmente por un grupo oxo;

R² es alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por OH, Ar³ o alquilo C₁₋₆ Ar³;

R³ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₀₋₃ Ar⁴;

35 R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por OH, Ar³ o alquilo C₁₋₆ Ar³ o el grupo N(R⁵)₂ puede formar un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y NR³ y está sustituido opcionalmente con un grupo oxo;

Ar² y Ar³ son independientemente fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR³, que pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆;

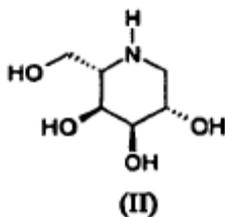
40 Ar⁴ es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆; y

n es 0, 1 ó 2.

2. Compuesto según se ha definido en la reivindicación 1, en el que R es alquilo C₁ Ar¹.

45 3. Compuesto según se ha definido en la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar¹ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido según se ha definido en la reivindicación 1.

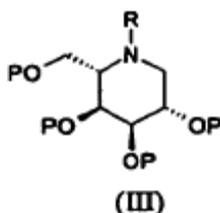
4. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar¹ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, CON(R¹)₂, N(R⁵)₂ y alquilo C₀₋₄ Ar², en las que uno o más de los grupos -CH₂- de la cadena alquilo pueden estar sustituidos con un heteroátomo seleccionado de entre O, S y NR³, a condición de que cuando el heteroátomo es O, al menos dos grupos -CH₂- lo separen de cualquier átomo de O adicional en la cadena alquilo, o dos sustituyentes contiguos en el piridilo Ar¹ pueden formar juntos un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, en el que el anillo contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre O y NR⁴ y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo oxo, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₀₋₃ Ar⁴ y el fenilo Ar¹ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de entre F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.
5. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar¹ es fenilo, en el que el fenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre CN, CON(R¹)₂, N(R¹)₅ y alquilo C₀₋₆ Ar², en las que uno o más de los grupos -CH₂- de la cadena alquilo pueden ser remplazados con O, a condición de que al menos dos grupos -CH₂- lo separen de cualquier átomo de O adicional introducido en la cadena alquilo y el fenilo Ar¹ está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.
6. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar² es fenilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.
7. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es H o alquilo C₁₋₆ Ar³.
8. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es H o alquilo C₁₋₆.
9. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar³ es fenilo que puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OR³ y alquilo C₁₋₆.
10. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆.
11. Compuesto de fórmula (1) según se define en la reivindicación 1, que es seleccionado de entre
- N-[(4-fluorofenil)metil]-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida;
 - (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-3,4,5-piperidinetriol;
 - N-[1-(S)-(fenil)etil]-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida;
 - (2S,3S,4R,5S)-1-[(3-ciano-4-(dipropilamino)fenil)metil]-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol,
 - N-[1-(S)-(4-fluorofenil)etil]-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida,
 - N-[1-(R)-(4-(fenil)etil)-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida,
 - N-[1-(R)-(4-fluorofenil)etil]-4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]metil]-benzamida;
 - (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[(2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-il)metil]-3,4,5-piperidinetriol;
 - (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[[4-[(4-clorofenil)metoxi]fenil]metil]-3,4,5-piperidinetriol; y
 - (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-[[4-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metil]-3,4,5-piperidinetriol;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho un compuesto.
12. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en medicina.
13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende:
- a) aminación reductora de un aldehído de fórmula R⁵CHO, en la que R⁵ es alquilo C₀₋₂ Ar¹ en la que Ar¹ es según se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (II):



5

o

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



10

en la que R es según se define en la reivindicación 1 y P, que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores hidroxi seleccionados de entre bencilo y bencilo sustituido.

15

15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para su uso como un inhibidor de glucosilceramida sintasa.

16. Uso de un compuesto según se define 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.

20

17. Uso según se reivindica en la reivindicación 16, en el que la enfermedad de almacenamiento de glucolípidos es enfermedad de Gaucher, enfermedad de Sandhoffs, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Fabry o gangliosidosis GM1.

25

18. Uso de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, mucopolisacaridosis de tipo I, mucopolisacaridosis tipo IIIA, mucopolisacaridosis tipo IIIB, mucopolisacaridosis tipo VI, mucopolisacaridosis Tipo VII, α -manosidosis o mucopolisacaridosis tipo IV.

19. Uso de un compuesto según se define 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 es anormal.

30

20. Uso según se reivindica en la reivindicación 19, en el que el cáncer en el que la síntesis de glucolípidos es anormal se selecciona de entre cáncer cerebral, cáncer neuronal, neuroblastoma, adenocarcinoma renal, melanoma maligno, mieloma múltiple y cáncer resistente a múltiples fármacos.

21. Uso de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson o lesión de la columna vertebral.

35

22. Uso de un compuesto según se define 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 los glucolípidos en la superficie de las células como receptores, bien para el propio organismo o bien para las toxinas producidas por el organismo, u organismos infecciosos para los que la síntesis de glucosilceramida es un proceso esencial o importante.

40

23. Uso de un compuesto según se define 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 una síntesis anormal de glucolípidos.

24. Uso de un compuesto según se define 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. Uso según se reivindica en la reivindicación 24, en el que la enfermedad es tratable mediante la administración de un gangliósido GM1.

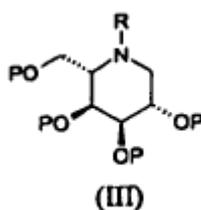
26. Uso de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para su uso para convertir en estéril, de manera reversible, un mamífero macho.

27. Uso de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

5 28. Uso de un compuesto según se define 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.

10 29. Uso según se reivindica en la reivindicación 28, en el que el trastorno o la enfermedad inflamatoria asociada con el reclutamiento y la activación de macrófagos se selecciona de entre artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y sepsis.

30. Compuesto de fórmula (III):



15

en la que R es según se define en la reivindicación 1 y P, que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores hidroxí seleccionados de entre bencilo y bencilo sustituido.