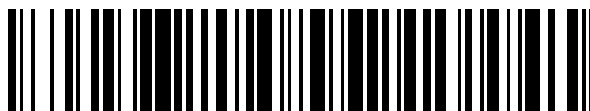


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 843**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2015 PCT/NL2015/050188**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15147639**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2015 E 15719845 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3122726**

54 Título: **Iminoazúcares N-(5-((aril o heteroril)metiloxi)pentil)-sustituidos como inhibidores de glucosilceramida sintasa**

30 Prioridad:

27.03.2014 EP 14162104

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2018

73 Titular/es:

**ACADEMISCH MEDISCH CENTRUM (50.0%)
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam Zuidoost , NL y
UNIVERSITEIT LEIDEN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**OVERKLEEF, HERMAN STEVEN;
VAN BOECKEL, STAN;
AERTS, JOHANNES MARIA FRANCISCUS
GERARDUS;
GHISAIDOOBE, AMAR y
VAN DEN BERG, RICHARD**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 687 843 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

Iminoazúcares N-(5-((aril o heteroril)metiloxi)pentil)-sustituidos como inhibidores de glucosilceramida sintasa

5

Introducción

La glucosilceramida es el producto de condensación de UDP-glucosa y ceramida y su formación es catalizada por la glucosilceramida sintasa (GCS, EC 2.4.1.80).

10

Las enzimas implicadas en la biosíntesis de ceramida se localizan en la cara citosólica del retículo endoplásmico. La biosíntesis comienza con la condensación del aminoácido serina con una palmitoil coenzima A por serina palmitoil transferasa para producir 3-cetoesfingánina. A continuación, esto se reduce a D-eritro-esfingánina mediante 3-cetoesfingánina reductasa y posteriormente se acila a dihidroceramida mediante una N-aciltransferasa. La dihidroceramida es desaturada en gran medida a ceramida por la acción de la dihidroceramida desaturasa.

15

La glucosilceramida está formada por glucosilceramida sintasa (GCS) que se encuentra en la cara citosólica del aparato de Golgi. La enzima utiliza UDP-glucosa como co-sustrato y cataliza el enlace β -glicosídico de la glucosa a la posición 1 de la ceramida. La glucosilceramida posteriormente se transloca a través de la membrana de Golgi para alcanzar la cara interna. Desde aquí, puede alcanzar la membrana plasmática o puede modificarse mediante una glicosilación adicional en el aparato de Golgi.

20

La glucosilceramida es la más simple en la familia de los glicoesfingolípidos, y forma el punto de partida para la biosíntesis de una multitud de glicoesfingolípidos más complejos, al agregar secuencialmente varios azúcares a la molécula básica de glucosilceramida. La degradación de los glicoesfingolípidos también se produce secuencialmente, mediante la eliminación enzimática de los diversos azúcares, hasta que se devuelve la variante más básica, la glucosilceramida. Como todos estos son procesos lisosomales, las irregularidades en la biosíntesis y la biodegradación de los glicoesfingolípidos, incluida la glucosilceramida, se denominan trastornos de almacenamiento lisosómico.

25

30

En circunstancias normales, el glicoesfingolípido central, la glucosilceramida, es degradado en los lisosomas por la glucosilceramidasa ácida (también llamada glucocerebrosidasa o GBA1, EC 3.2.1.45). En caso de trastornos de almacenamiento lisosómico, se producen defectos en la biosíntesis o degradación de glicoesfingolípidos, lo que da como resultado niveles irregulares de glucosilceramida y/u otros glicoesfingolípidos.

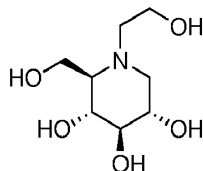
35

En la enfermedad de Gaucher, el Síndrome de Mioclonías de Acción con Insuficiencia Renal y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, causados por deficiencia primaria heredada y secundaria en GBA1, la acumulación de niveles de glucosilceramida lisosómica conduce finalmente a un aumento de la glucosilceramida en el citosol. Recientemente, se ha descubierto que esta glucosilceramida citosólica puede ser degradada por la glucosilceramidasa neutra (GBA2, familia GH116, que todavía no tiene asignado el número EC), que reside en el citosol. Aunque su papel fisiológico sigue sin estar claro, GBA2 está implicada en los efectos neuropatológicos observados en varios trastornos de almacenamiento lisosómico.

40

Los derivados de desoxinojirimicina N-sustituidos son una clase importante de moléculas en la química médica y el descubrimiento de fármacos con un efecto inhibitor sobre las glucosidasas. La N-(hidroxietil)-desoxinojirimicina

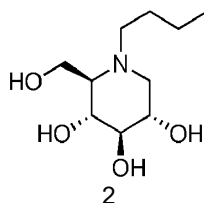
45



se comercializa como Miglitol como agente antidiabético (diabetes tipo 2) y actúa como un inhibidor de amplio espectro de varias glucosidasas intestinales (maltasa, sacarasa, lactasa). Un grave inconveniente del Miglitol es que la inhibición de las glucosidasas intestinales produce una incomodidad física grave, inherente a su acción inhibitoria.

50

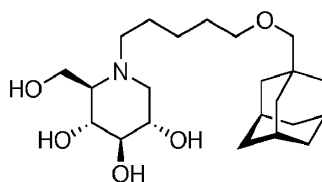
La N-butil-desoxinojirimicina (Zavesca)



2

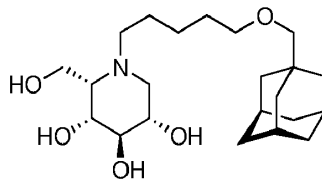
fue desarrollada como un inhibidor de glucosilceramida sintasa (inhibidor de GCS) y se utiliza clínicamente para tratar el trastorno de almacenamiento lisosomal de la enfermedad de Gaucher. Una desventaja de este fármaco es que también se inhiben las glucosidasas intestinales, lo que conduce a un nivel considerable de efectos secundarios adversos. En los últimos años han aparecido diversos informes sobre derivados de desoxinojirimicina que portan otros varios N-sustituyentes, véanse por ejemplo Yu, W.; Gill, T.; Du, Y.; Ye, H.; Qu, X.; Guo, J.T.; Cuconati, A.; Zhao, K.; Block, T. M.; Xu, X.; Chang, J. Design, synthesis and biological evaluation of N-alkylated desoxinojirimycin (DNJ) derivatives for the treatment of dengue virus infection. J. Med. Chem. 2012, 55, 6061-6075; o Aedes-Guisot, N.; Alonzi, D. S.; Reinkensmeier, G.; Butters, T. D.; Norez, C.; Becq, F.; Shimada, Y.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Bleriot, Y.; Sollogoub, M.; Vauzeilles, B. Selection of the biological activity of DNJ neoglycoconjugates through click length variation of the side chain. Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 5373-5388.

AMP-DNM (compuesto 1)



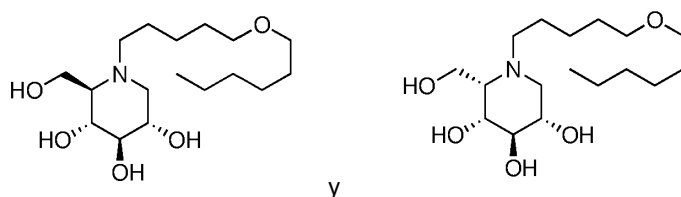
es un inhibidor de GCS superior en comparación con Zavesca. Sin embargo, AMP-DNM también inhibe GBA1, GBA2 y glicosidasas intestinales tales como, por ejemplo, lactasa, sacarasa e isomaltasa; la inhibición en particular de GBA1 y de las glucosidasas intestinales está asociada con efectos secundarios adversos como se describió anteriormente. Además, se debe aumentar la potencia de AMP-DNM para una aplicación terapéuticamente más eficaz.

El epímero C5 de AMP-DNM, (adamantanometiloxipentil)-L-ido-desoxinojirimicina (*ido*-AMP-DNM, compuesto 2)



inhibe GCS y GBA2 con aproximadamente igual potencia que el compuesto 1 pero con poca o ninguna actividad inhibitoria contra las glucosidasas intestinales. Sin embargo, también para *ido*-AMP-DNM la potencia inhibitoria se considera baja.

La sustitución del grupo adamantano en el compuesto 2, pero no en el compuesto 1, con sustituyentes alcano lineales (propilo hasta nonilo, ilustrados por los derivados de desoxinojirimicina sustituidos con hexilo



conduce a una ventana terapéutica considerablemente mejorada. Considerando que la actividad GCS de ambos congéneres *D-gluco* y *L-ido* sigue siendo esencialmente la misma, la actividad contra GBA1 cae significativamente para el compuesto *L-ido*, pero no en la serie *D-gluco* (véase Ghisaidoobe, A.; Bikker, P.; de Bruijn, A. C. J.; Godschalk, F. D.; Rogaar, E.; Guijt, M. C.; Hagens, P.; Halma, J. M.; van't Hart, S. M.; Luitjens, S. B.; van Rixel, V. H. S.; Wijzenbroek, M.; Zweegers, T.; Donker-Koopman, W. E.; Strijland, A.; Boot, R.; van der Marel, G.; Overkleeft, H. S.; Aerts, J. M. F. G.; van den Berg, R.J. B. H. N. Identification of potent and selective glucosylceramide synthase inhibitors from a library of N-alkylated iminosugars, ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, 119-123).

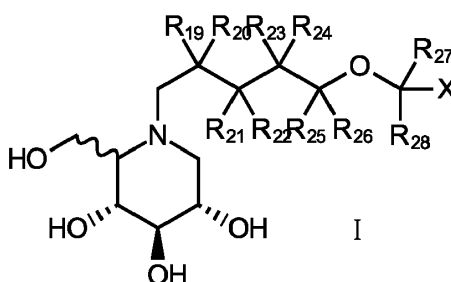
Previamente, se han descrito derivados de desoxinojirimicina sustituidos con adamantano, colesterol, fenantreno y colestanol (véase el documento WO2005/040118). Un inconveniente de estos compuestos es que la potencia inhibitoria es baja, y que su especificidad no está suficientemente mejorada en comparación con las desoxinojirimicinas N-alkiladas.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de desoxinujirimicina sustituidos con un grupo aromático bicíclico no fusionado, o una sal, éster, hidrato, y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un grupo aromático bicíclico no fusionado en este contexto es un grupo en el que dos anillos aromáticos están conectados a través de un enlace sencillo C-C, y en donde ningún otro enlace conecta directa o indirectamente los dos anillos aromáticos.

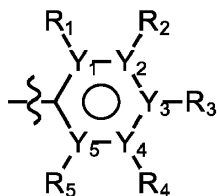
Los derivados de desoxinujirimicina de acuerdo con la presente invención son N-alkilados *D-gluco-* o *L-ido-*desoxinujirimicina con un grupo metiloxipentilo lineal que porta diversos grupos laterales y un grupo aromático bicíclico no fusionado ("X") en el metiloxi-carbono. Los grupos laterales en el radical pentilo lineal pueden ser H, F, metilo ("Me") o etilo ("Et"), y los grupos laterales en el grupo metiloxi-carbono distinto del grupo aromático bicíclico no fusionado pueden ser H, F, CF₃ o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado.

En particular, los derivados de desoxinujirimicina de acuerdo con la presente invención son compuestos de estructura general I:

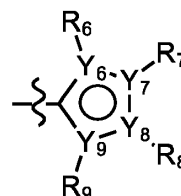


en donde:

- cada uno de R₁₉-R₂₆ se selecciona independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- X es



II

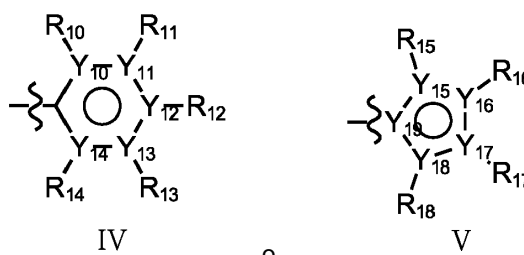


III

o

en donde

- Y₁-Y₅ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁-Y₅ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁-Y₅ es un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N está vacío;
- Y₆-Y₉ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y₆-Y₉ comprenda como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- uno de R₁-R₉ es



y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
 en donde

- Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁₀-Y₁₄ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁₀-Y₁₄ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
- Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado u oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilandioxi fusionado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈;

o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La sustitución de un derivado de desoxinojirimicina con un grupo aromático bicíclico no fusionado tiene un efecto inesperado sobre el nivel de glucosilceramida citosólica o lisosómica y/o glicoesfingolípidos superiores, con respecto a los derivados de desoxinojirimicina conocidos, tales como derivados de desoxinojirimicina sustituidos con un grupo alquilo lineal, colesterol, fenantreno o adamantilo. El grupo de glicoesfingolípidos, para el alcance de la presente invención, consiste en el glicoesfingolípidos más simple, la glicosilceramida, y los glicoesfingolípidos superiores, que son variantes glicosiladas adicionalmente de glucosilceramida.

El nivel celular de glucosilceramida citosólica o lisosomal y/o glicoesfingolípidos superiores, para el alcance de la presente invención, está determinado por la acción colectiva de la enzima sintetizadora glucosilceramida citosólica humana glucosilceramida sintasa ("GCS", EC 2.4.1.80), la enzima que degrada glucosilceramida lisosomal humana glucosilceramidasa ácida (glucocerebrosidasa, "GBA1", EC 3.2.1.45) y la enzima que degrada glucosilceramida citosólica humana glucosilceramidasa neutra ("GBA2"), así como por la acción de las enzimas para la biosíntesis y degradación de glicoesfingolípidos superiores.

El nivel de glucosilceramida citosólica o lisosomal y/o glicoesfingolípidos superiores se ve alterado por los compuestos de la presente invención, debido a que estos compuestos muestran un aumento de la potencia inhibidora frente a GCS, y/o un aumento de la potencia inhibidora frente a GBA2, y/o una disminución de la potencia inhibidora frente a GBA1, con respecto a derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*). Debido a que la formación de glucosilceramida mediada por GCS es la primera etapa clave en la formación de glicoesfingolípidos (véase la Figura 1), cualquier enfermedad asociada con niveles irregulares de glucosilceramida citosólica o lisosómica y/o glicoesfingolípidos superiores es un objetivo adecuado para los compuestos de la presente invención.

Este cambio en la potencia inhibidora es beneficioso para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con un nivel irregular de glucosilceramida citosólica o lisosómica y/o glicoesfingolípidos superiores. Tales enfermedades a menudo se asocian con una mayor actividad relativa de GCS y/o GBA2, ya sea por una disminución de la actividad de GBA1 o por una mayor presencia de ceramida a través de otras rutas bioquímicas, como se resume en la Figura 1. Las enfermedades que están asociadas con un nivel irregular de glucosilceramida citosólica o lisosomal y/o otros glicoesfingolípidos se pueden clasificar en cuatro grupos:

- 1) Los trastornos de almacenamiento lisosomal, entre ellos la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Sandhoff, la gangliosidosis GM1, la sialidosis, la enfermedad de Niemann Pick tipo C y el AMRF ("Síndrome de Mioclonias de Acción con Insuficiencia Renal"),

muestran acumulación de glucoesfingolípidos y, por lo tanto, se tratan adecuadamente con los compuestos de la presente invención.

2) Los síntomas de enfermedades clasificadas colectivamente como síndrome metabólico (obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad renal poliquística e inflamación crónica) se asocian con niveles elevados de glucosilceramida citosólica o lisosomal y/u otros glucoesfingolípidos, debido a la interacción excesiva del receptor de insulina con glucoesfingolípidos sialilados, denominados gangliósidos, inhiben la señalización de la insulina. Esto está asociado con la diabetes tipo II, por lo que los compuestos de la presente invención son adecuados para tratar los síntomas del síndrome metabólico y/o prevenir la diabetes tipo II.

3) Los trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy son dianas viables para los compuestos de la presente invención, debido a que estas enfermedades están asociadas con el deterioro de GBA1.

4) Aterosclerosis

El cambio en la potencia inhibidora de los compuestos de la presente invención es beneficioso para el tratamiento del conjunto de enfermedades definidas anteriormente debido a que el aumento de inhibición de GCS reduce la producción de glucosilceramida, que disminuye el nivel de glucoesfingolípidos, incluyendo glucosilceramida, en los lisosomas o el citosol.

Alternativa o adicionalmente, los compuestos de la presente invención presentan inhibición de GBA2 no lisosomal, cuya actividad anormalmente alta durante la degradación lisosómica alterada de la glucosilceramida es patógena en las neuronas.

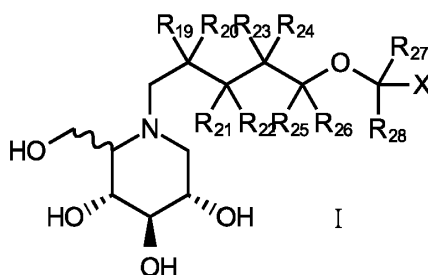
Estos efectos separados contribuyen individualmente en grado variable, dependiente del compuesto, a un efecto único y general de todos los compuestos de acuerdo con la presente invención sobre el nivel de glucosilceramida citosólica o lisosómica y/o esfingolípidos superiores. Por lo tanto, estos compuestos tienen un efecto beneficioso en el tratamiento de enfermedades asociadas con niveles irregulares de glucosilceramida citosólica o lisosomal y/o glucoesfingolípidos superiores.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Visión de conjunto esquemática de la biosíntesis y biodegradación de glucoesfingolípidos, y una selección de trastornos de almacenamiento lisosómico asociados con defectos enzimáticos en este sistema bioquímico.

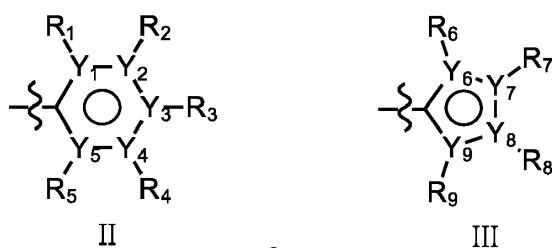
Descripción detallada

De acuerdo con la presente invención, los compuestos con aumento del efecto beneficioso sobre un nivel irregular de glucosilceramida citosólica o lisosomal y/o glucoesfingolípidos superiores, que se pueden utilizar adecuadamente en el tratamiento de enfermedades, son compuestos de estructura general I:



en donde:

- cada uno de R₁₉-R₂₆ se selecciona independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- X es

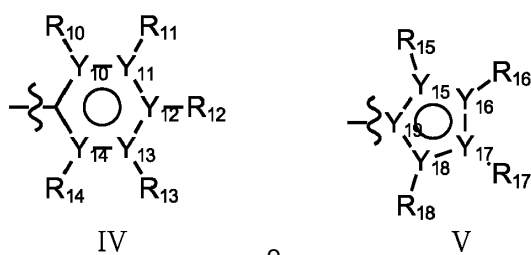


en donde

◦ Y₁-Y₅ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁-Y₅ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁-Y₅ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;

◦ Y₆-Y₉ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y₆-Y₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;

◦ uno de R₁-R₉ es



y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;

▪ Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁₀-Y₁₄ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁₀-Y₁₄ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;

▪ Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;

▪ R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado u oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈;

o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

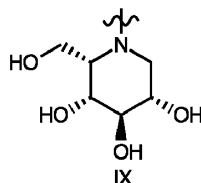
En esta definición, "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado define grupos que consisten en un máximo de 8 átomos de C, que pueden estar conectados linealmente o ramificados, incluyendo cíclicamente ramificados, y el número apropiado de átomos de hidrógeno para alcanzar un grupo saturado. Un grupo se designa como "vacío" cuando este grupo está ausente, como en el caso en que un grupo R unido a un átomo definido de manera variable "Y" está ausente para cierto "Y" como se definió anteriormente. "Seleccionado independientemente" es aplicable a la situación en la que existen múltiples alternativas para más de una opción, y tiene el significado de que cada elección de la lista de alternativas para un grupo en una posición no está influenciada de ninguna manera por una elección de la misma lista de alternativas para un grupo en otra posición.

Alquilo u oxialquilo C₁-C₈ en todos los casos pueden ser lineales o ramificados, incluso si no se mencionan

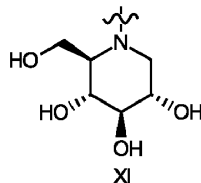
expresamente, y son grupos saturados a menos que se mencione lo contrario. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ lineales o ramificados son metilo ("Me" o CH₃), etilo ("Et" o CH₂CH₃), iso-propilo (*i*Pr o CH(CH₃)₂), y otros grupos alquilo saturados lineales o ramificados conocidos en la técnica.

5 Oxialquilo indica un grupo alquilo que comprende uno o más enlaces éter C-O-C, en donde al menos uno de los átomos de C es parte de un grupo alquilo saturado, y en donde el otro átomo de C es parte de un grupo alquilo saturado, o forma parte del átomo sobre el cual el grupo alquilo está sustituido. Los ejemplos de grupos oxialquilo C₁-C₈ lineales o ramificados son metoxi (-OMe), etoxi (-OEt), *n*-propiloxi (-O*n*Pr), *iso*-propiloxi (-O*i*Pr), -OCH₂OCH₃, O-*t*-butilo (-O*t*Bu) y otros grupos saturados lineales o ramificados que comprenden enlaces éter como se conoce en la técnica.

La definición de compuesto general I se refiere a derivados de desoxinojirimicina de configuración L-ido IX:



15 o configuración *D*-gluco XI:



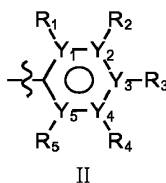
20 Los derivados de desoxinojirimicina preferidos (estructura general I) son derivados de desoxinojirimicina de configuración L-ido.

25 El grupo metiloxipentilo lineal que porta diversos grupos laterales está situado en el átomo de nitrógeno del radical desoxinojirimicina como se define en las estructuras generales I. Los diversos grupos laterales seleccionados independientemente R₁₉ - R₂₆ pueden ser H, F, metilo ("Me") o etilo ("Et"). Preferiblemente, los grupos laterales son H o F o Me, y más preferiblemente, los grupos laterales son H o F.

30 Los diversos grupos laterales seleccionados independientemente en el carbono de metiloxi, R₂₇ y R₂₈, se seleccionan del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado. Preferiblemente, R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, más preferiblemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, e incluso más preferiblemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización muy preferida, R₂₇ y R₂₈ son diferentes, dando como resultado un carbono metiloxi quiral de configuración R o S.

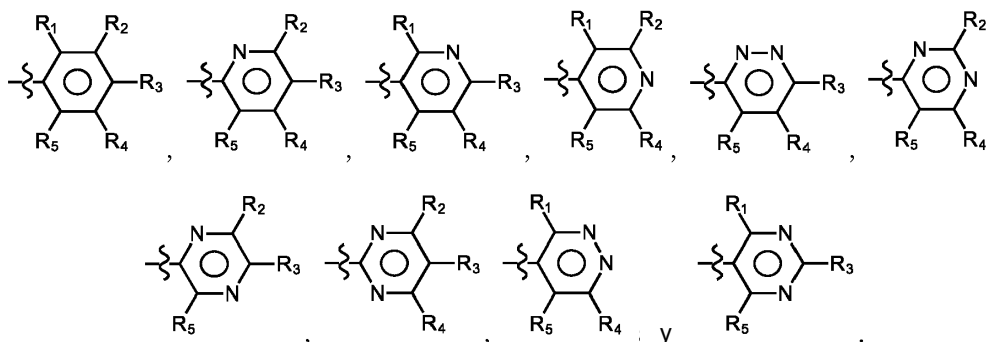
35 El grupo "X" es un grupo aromático bicíclico no fusionado con varios grupos laterales seleccionados independientemente. El grupo "X" comprende dos anillos aromáticos o heteroaromáticos, el primero de los cuales se encuentra en el metiloxicarbono junto con los grupos laterales R₂₇ y R₂₈. El segundo anillo aromático del grupo "X" se acopla a través de un enlace sencillo al primer anillo, dando como resultado un grupo aromático bicíclico no fusionado.

El primer anillo del grupo X puede ser un anillo de seis miembros de estructura general II

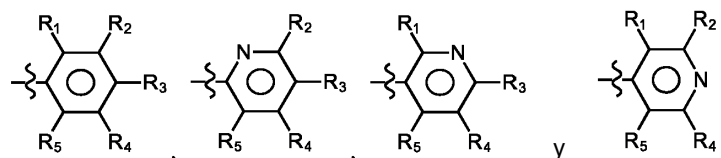


45 en donde Y₁-Y₅ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁-Y₅ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁-Y₅ son un átomo de N, el grupo R

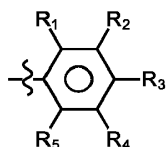
anclado a ese átomo de N esté vacío. Por lo tanto, la estructura general II puede ser cualquiera del grupo que consiste en



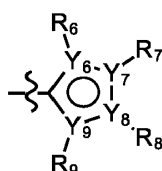
Preferiblemente, sin embargo, en la estructura general II no más de uno de Y₁-Y₅ son un átomo de N, con la condición de que si uno de Y₁-Y₅ es un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío, de modo que un primer anillo aromático preferido es uno del grupo que consiste en



Sin embargo, lo más preferido es un primer anillo aromático de estructura general II que es un anillo de benceno,



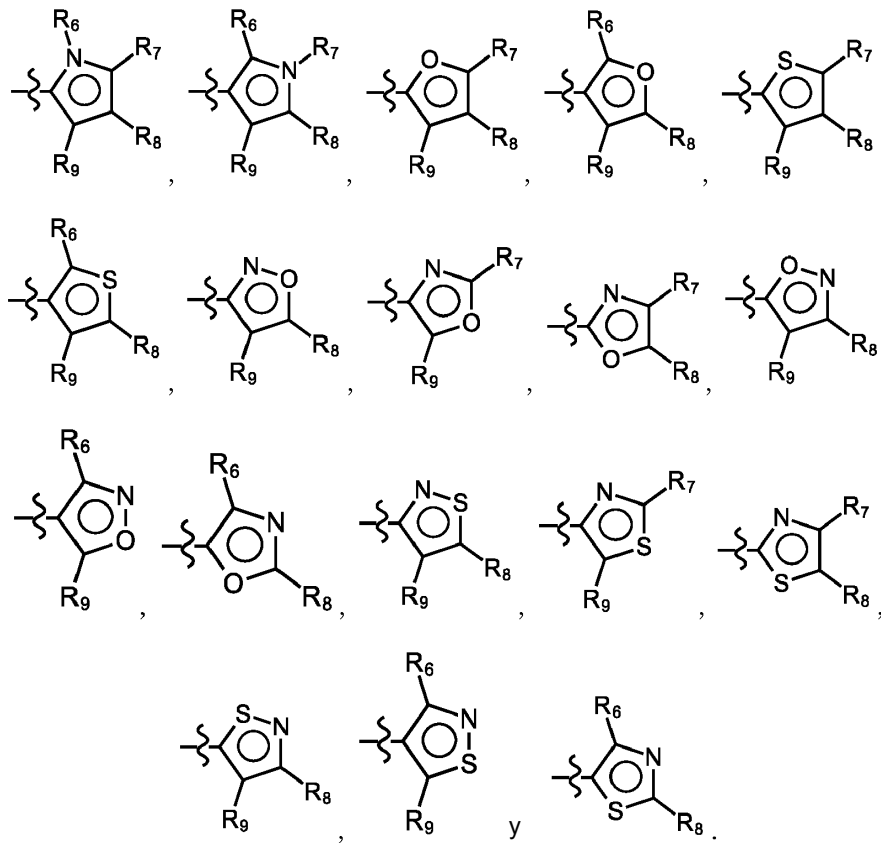
Alternativamente, el primer anillo aromático del grupo X puede ser un anillo de cinco miembros de estructura general III



III

en donde Y₆-Y₉ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y₆-Y₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente.

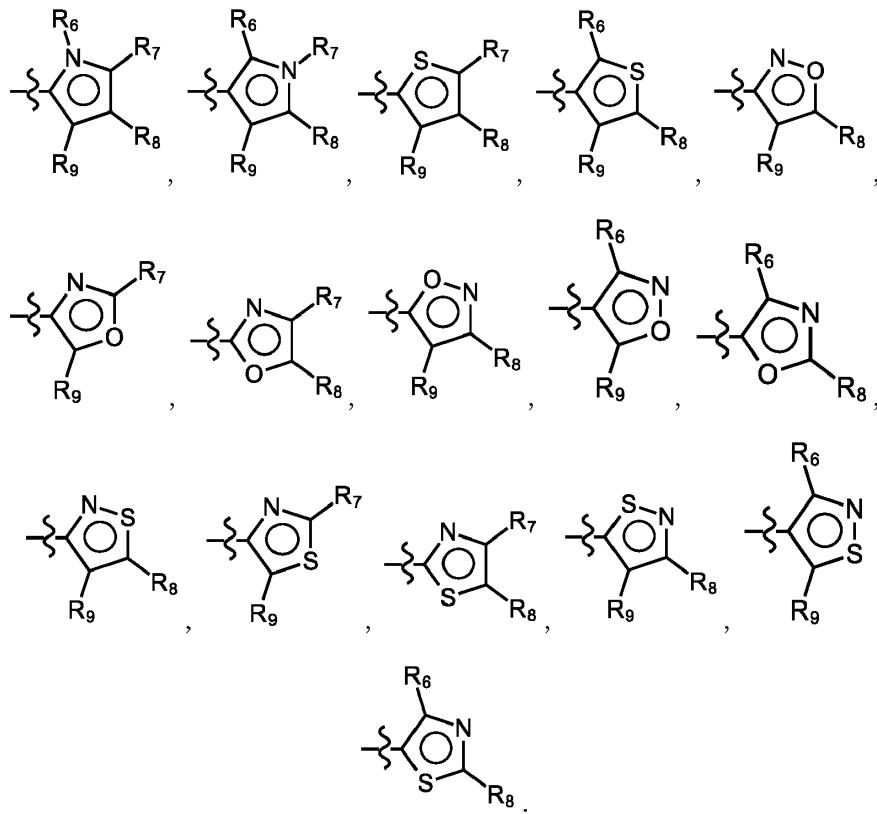
No presente simultáneamente en este contexto significa que los átomos de O y S no están presentes en el mismo anillo aromático (III o V, véase a continuación) al mismo tiempo. Esta definición equivale a sistemas anulares de cinco miembros aromáticos en los que están presentes uno o dos heteroátomos de S, N u O, pero con la condición de que si están presentes dos heteroátomos, los heteroátomos deben ser diferentes, de modo que sean o bien un átomo de S y un átomo de N, o un átomo de O y un átomo de N. Se deduce que un anillo aromático de estructura general III puede ser cualquiera del grupo que consiste en



5

Preferiblemente, si el primer anillo del grupo X es una estructura de estructura general III, preferiblemente es uno del grupo que consiste en

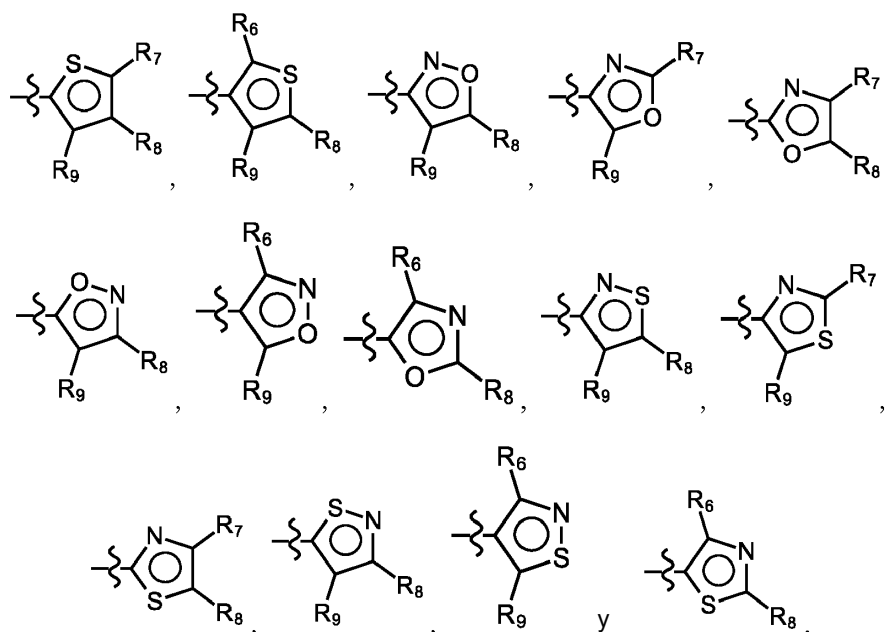
10



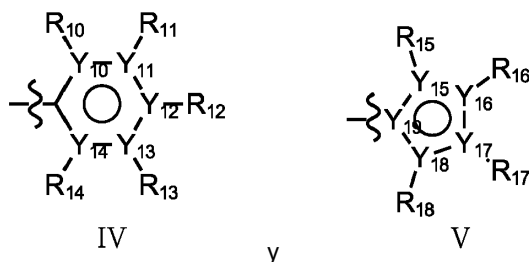
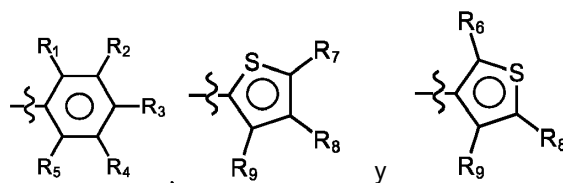
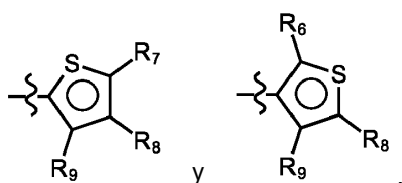
15

y

Más preferiblemente, si el primer anillo del grupo X es una estructura de estructura general III, preferiblemente es uno del grupo que consiste en



Más preferiblemente, sin embargo, si el primer anillo del grupo X es una estructura de estructura general III, preferiblemente es uno del grupo que consiste en

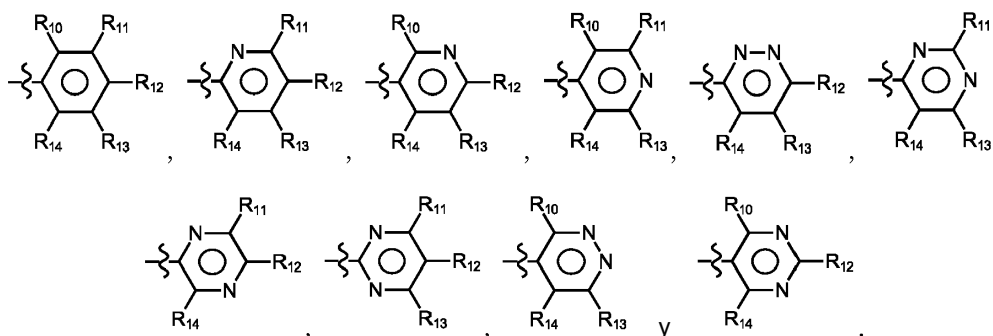


C₁-C₈ lineal o ramificado.

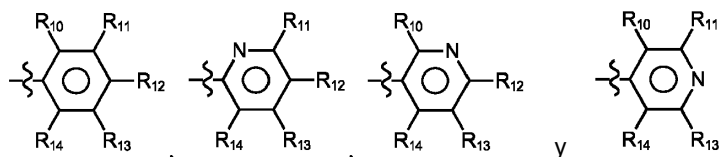
Preferiblemente, el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, incluso más preferiblemente el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃, metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, *iso*-propiloxi y *terc*-butilo, y más preferiblemente el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F y CF₃.

En una alternativa, el segundo anillo del grupo X se selecciona del grupo representado por la estructura general IV, en la que Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁₀-Y₁₄ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁₀-Y₁₄ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío.

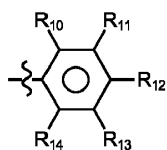
Por lo tanto, la estructura general IV puede ser cualquiera del grupo que consiste en



Preferiblemente, sin embargo, en la estructura general IV no más de uno de Y₁-Y₅ son un átomo de N, con la condición de que si uno de Y₁-Y₅ es un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío, de modo que un segundo anillo aromático preferido en el grupo X, en el caso de un grupo de estructura general IV, es uno del grupo que consiste en

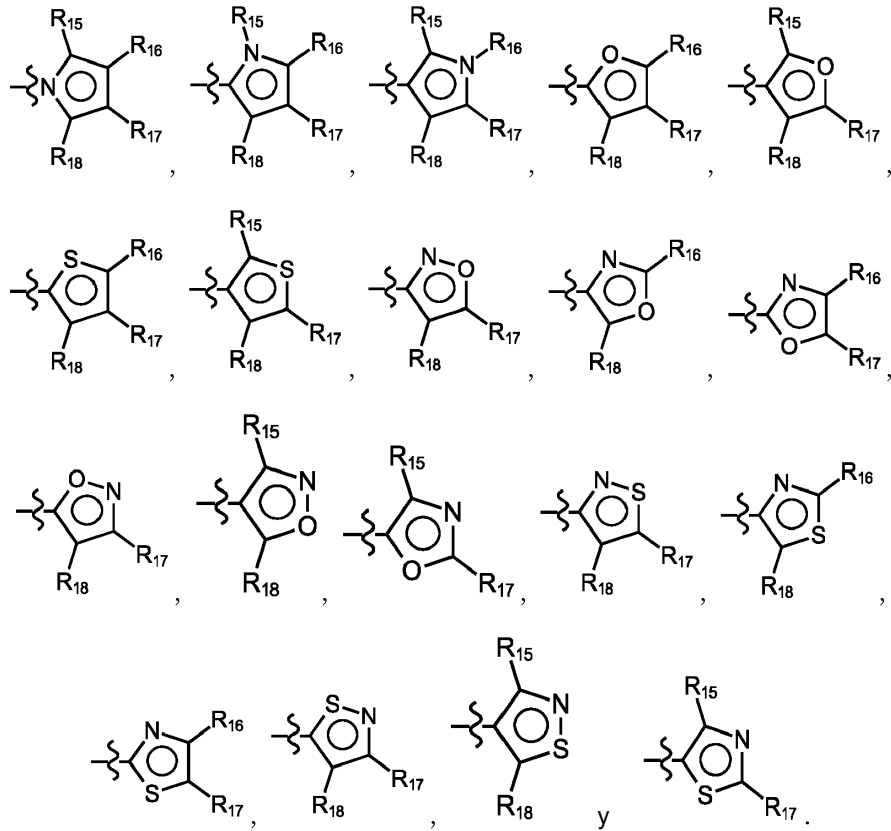


Sin embargo, lo más preferido en el caso de un grupo de estructura general IV es un segundo anillo aromático que es un anillo de benceno,



En otra alternativa, el segundo anillo del grupo X se selecciona del grupo representado por la estructura general V, en donde Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente.

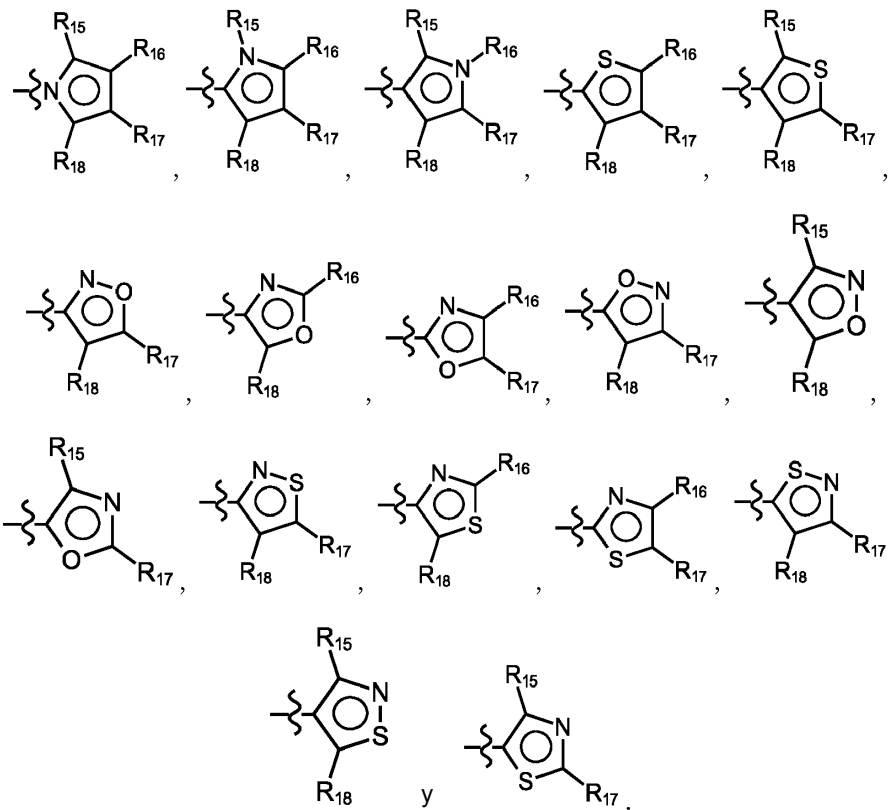
No presente simultáneamente también en este contexto significa que los átomos O y S no están presentes en el mismo anillo aromático (III o V) al mismo tiempo. Esta definición equivale a sistemas anulares aromáticos de cinco miembros en los que están presentes uno o dos heteroátomos de S, N u O, pero con la condición de que si están presentes dos heteroátomos, los heteroátomos deben ser diferentes, de modo que son o bien un átomo de S y un átomo de N, o un átomo de O y un átomo de N. Se deduce que los anillos aromáticos de estructura general V pueden ser cualquiera del grupo que consiste en



5

Preferiblemente, si el segundo anillo del grupo X es una estructura de estructura general V, preferiblemente es uno del grupo que consiste en

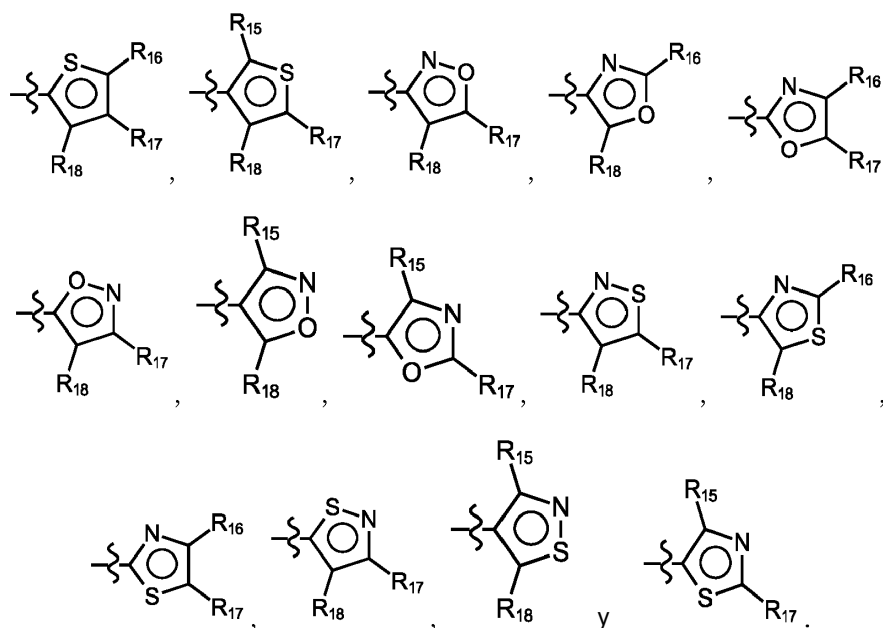
10



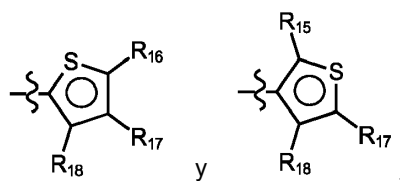
15

Más preferiblemente, si el segundo anillo del grupo X es una estructura de estructura general V, preferiblemente es uno del grupo que consiste en

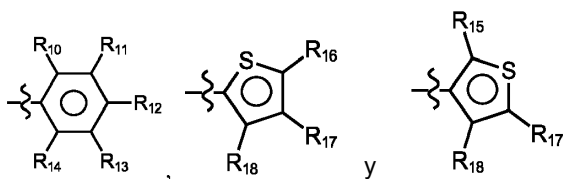
5



10 Más preferiblemente, sin embargo, si el segundo anillo del grupo X es una estructura de estructura general V, preferiblemente es uno del grupo que consiste en



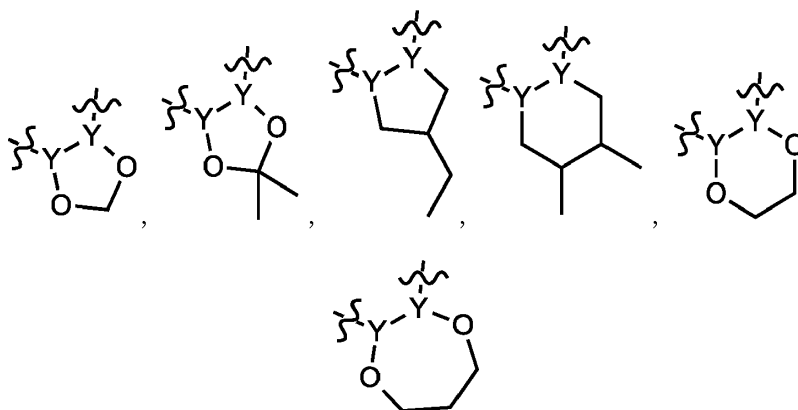
15 Para el segundo anillo aromático del grupo X, es muy preferido si el anillo aromático es uno del grupo que consiste en



20 Los grupos R₁₀-R₁₈ (R₁₀-R₁₄ en el caso de un segundo anillo aromático de estructura general IV y R₁₅-R₁₈ en el caso de un segundo anillo aromático de estructura general V) se seleccionan de manera que R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado o oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈.

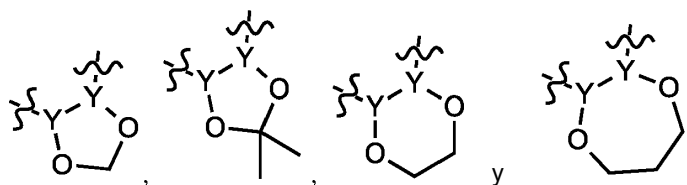
25 Se entiende que un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes significa un anillo exterior cíclico fusionado en el segundo anillo aromático mediante dos átomos adyacentes Y₁₀-Y₁₁, Y₁₁-Y₁₂, Y₁₂-Y₁₃, Y₁₃-Y₁₄, Y₁₅-Y₁₆, Y₁₆-Y₁₇ o Y₁₇-Y₁₈. Este grupo cíclico puede ser una estructura anular de de cuatro, cinco, seis o siete miembros, que se fusiona a través de dos átomos de O en los átomos adyacentes Y_n-Y_{n+1}, o a través de átomos de C. Los átomos de C en los anillos exteriores cíclicos pueden estar ramificados por una porción alquímica C₁-C₈, alquímica ramificada o cicloalquímica, como se conoce en la técnica. Sin limitar la invención a solo estas estructuras, unos pocos ejemplos de un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes Y_n-Y_{n+1} son:

30



y

- 5 donde Y representa dos átomos adyacentes de $Y_{10} - Y_{18}$ como se define más arriba. Preferiblemente, un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado es uno del grupo que consiste en



- 10 Más preferiblemente, el resto de $R_{10}-R_{18}$ que no son un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF_3 , alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, y oxialquilo C_1-C_8 lineal o ramificado. Aún más preferiblemente $R_{10}-R_{18}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF_3 , metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, *iso*-propiloxi y *terc*-butiloxi.
- 15 Más preferiblemente, sin embargo, $R_{10}-R_{18}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F y CF_3 .

20 Para todos los compuestos de estructura general I de acuerdo con la presente invención, una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable se deben considerar generalmente aplicables igualmente como estructura general I. La selección de una sal, éster, hidrato o solvato apropiados, como se conoce en la técnica, puede ser una oportunidad para modular las propiedades farmacéuticas de compuestos de estructura general I, por ejemplo mejorando la biodisponibilidad, la estabilidad, la capacidad de fabricación y/o la conformidad del paciente. Las sales, ésteres, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables son sales que comprenden un ion cargado positivamente y negativamente, en donde uno de los iones cargados positiva y negativamente es una forma iónica de estructura general I, y en donde el otro de los iones cargados positivamente y negativamente es un contraión farmacéuticamente aceptable. Un contraión farmacéuticamente aceptable es una especie iónica orgánica o inorgánica, que no tiene un efecto sustancial sobre el organismo cuando se administra en forma de un medicamento. Un contraión farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, acetato, bromuro, camsilato, cloruro, formiato, fumarato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, amonio, arginato, dietilamonio, etilendiamina protonada o piperazonio.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden estar basadas en un complejo de un compuesto de estructura general I con un ácido o base farmacéuticamente aceptables, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido adípico, ácido 4-aminosalicílico, ácido araquídico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido behénico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caprónico, ácido caprílico, ácido cerótico, ácido cinámico (trans), ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láurico, ácido lignocérico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mirístico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido fosfórico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido piroglutámico, ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico o ácido tartárico, amoniaco, betaína, colina, diolamina, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, 1H-imidazol, piperazina o trolamina.

45 Una sal farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un sólido, pero también puede presentarse en solución.

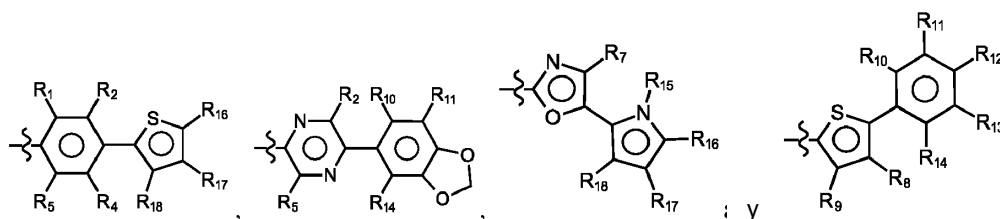
Los ésteres farmacéuticamente aceptables son compuestos de estructura general I, en donde al menos un grupo

hidroxilo libre se ha esterificado con un ácido farmacéuticamente aceptable, como se conoce en la técnica. Los ácidos farmacéuticamente aceptables adecuados son, por ejemplo, ácido acético, ácido adípico, ácido 4-aminosalicílico, ácido araquídico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido behénico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido capríco, caprílico ácido, ácido cerótico, ácido cinámico (trans), ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láurico, ácido lignocérico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mirístico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido fosfórico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido piroglutámico, ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, succínico ácido, ácido sulfúrico o ácido tartárico.

Los hidratos farmacéuticamente aceptables son cristales que comprenden compuestos de estructura general I que incorporan agua a la estructura cristalina sin alteración química de compuestos de estructura general I. Los hidratos adecuados pueden ser hidratos en los que la razón molar de compuestos de estructura general I a agua es 1:1 - 1:20, preferiblemente 1:1 - 1:10, más preferiblemente 1:1 - 1:6. Por lo tanto, un hidrato preferido puede ser, por ejemplo, un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato, hexahidrato, heptahidrato, octahidrato, nonahidrato o decahidrato.

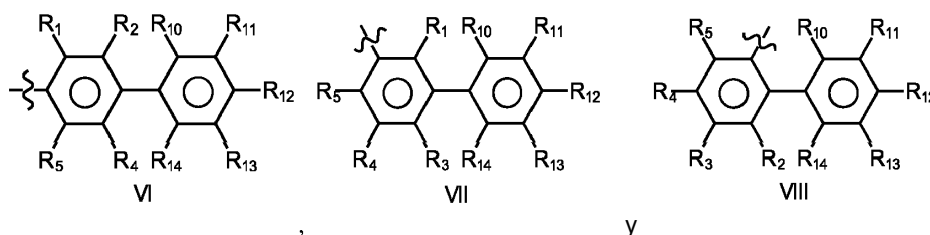
Los solvatos farmacéuticamente aceptables son compuestos de estructura general I como soluto en una solución farmacéuticamente aceptable, que se complejan con una o más moléculas de disolvente. Los disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados para formar solvatos son, por ejemplo, ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, terc-butilmetiléter, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo o agua.

Los ejemplos adecuados de un grupo X que es adecuado en el contexto de la presente invención son



pero debe entenderse que todas las permutaciones posibles de los grupos II y III, y IV y V, tal como se definieron anteriormente para la estructura general I, se consideran parte de la invención.

Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, en donde X es un bifenílo de acuerdo con las estructuras generales VI, VII o VIII como en:

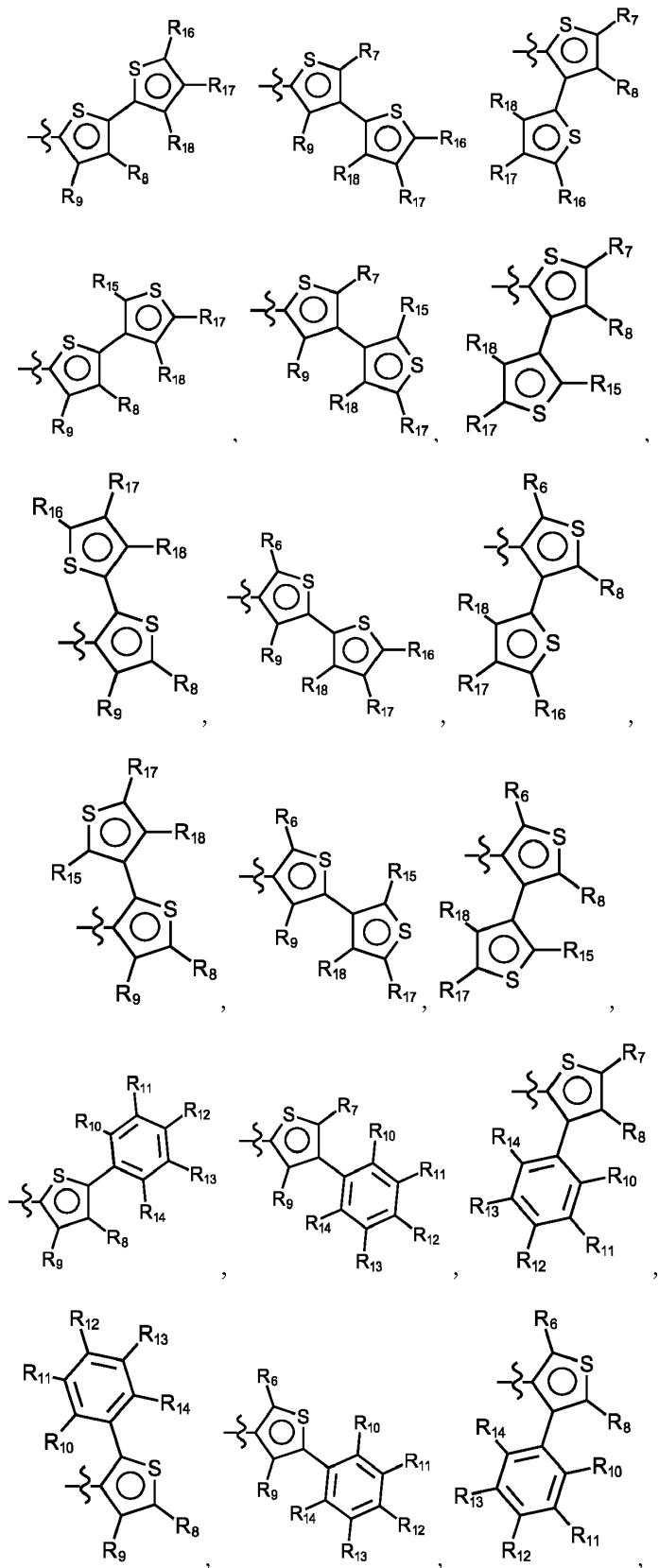


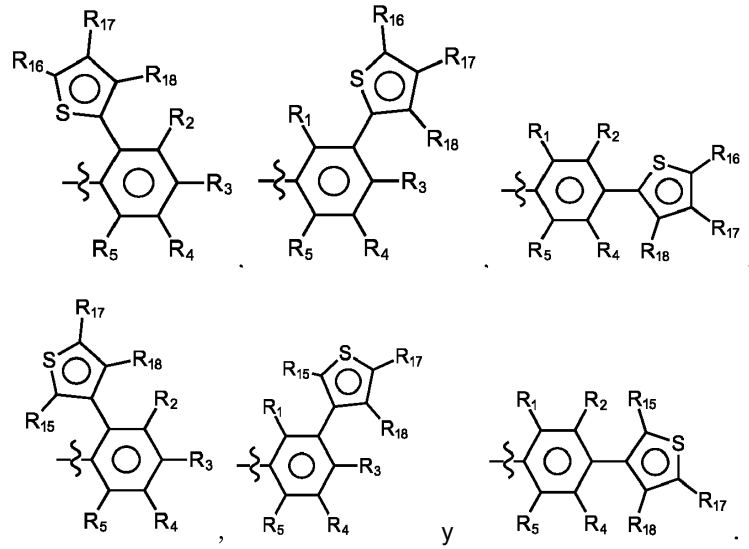
en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y/o en donde dos de los grupos que consisten en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes.

Preferiblemente para los bifenilos VI, VII y VIII, o bien todos los R₁-R₄ o bien todos los R₁₀-R₁₄ se seleccionan del grupo que consiste en C, H y CF₃, y más preferiblemente, todos los R₁-R₄ y R₁₀-R₁₄ se seleccionan del grupo que consiste en C, H y CF₃.

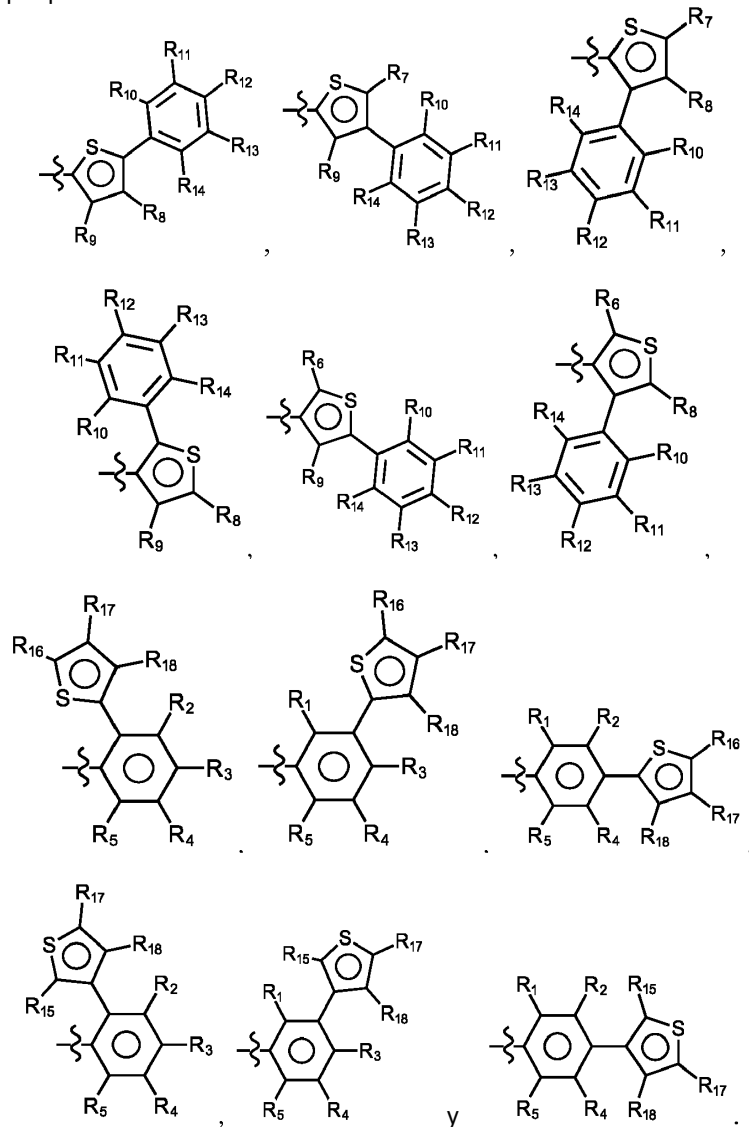
Entre los bifenilos, se prefieren particularmente bifenilos de estructura general VI como se definió anteriormente.

Los compuestos preferidos adicionalmente son los compuestos de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, en donde X es uno del grupo que consiste en

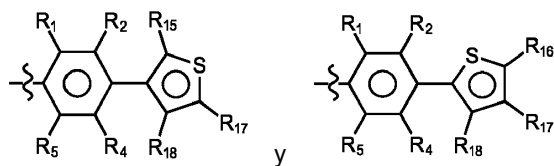




5 Otros compuestos preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, en donde X es uno del grupo que consiste en

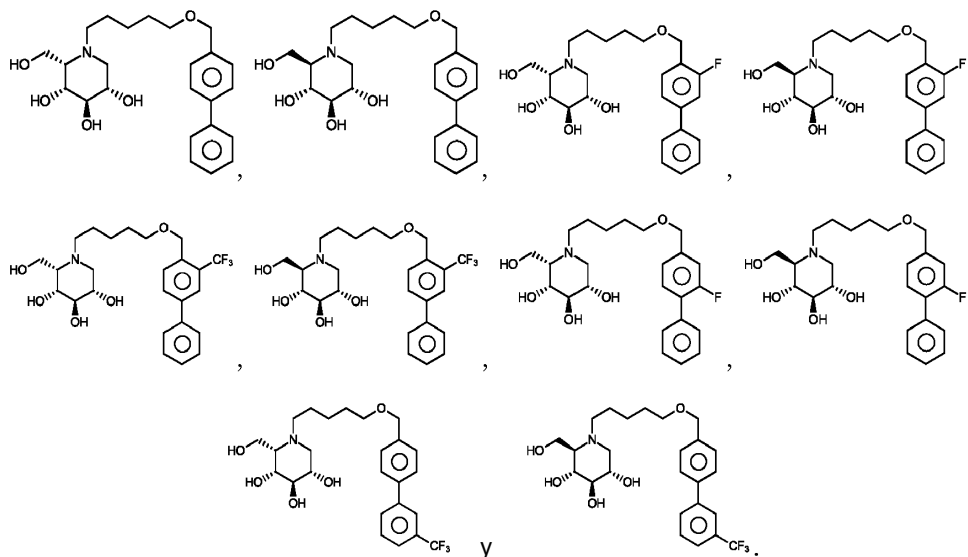


Otros compuestos preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, en donde X es uno del grupo que consiste en

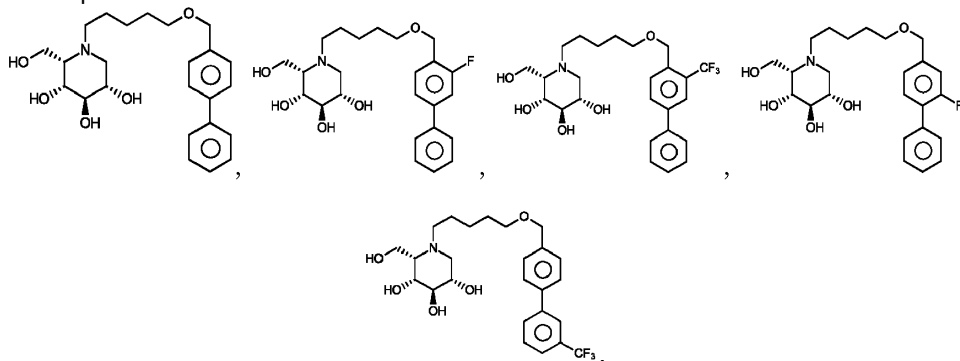


5 Alternativamente, los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, en donde R₂₇ es H y R₂₈ es metilo.

10 Los compuestos altamente preferidos de la presente invención son compuestos seleccionados del grupo que consiste en



15 Como se ha mencionado anteriormente, y como es válido para todos los compuestos de la presente invención, también dentro de este grupo es particularmente preferido el derivado de desoxinojirimicina con una configuración *L-ido*, es decir los compuestos



25 **Síntesis de compuestos de estructura general I**

Los compuestos de estructura general I pueden sintetizarse siguiendo procedimientos establecidos usando diferentes sustancias de partida. Brevemente, se pueden preparar cantidades de desoxinojirimicina desprotegida de la configuración *D-gluco* como describen Wennekes, T.; Lang, B.; Leeman, M.; van der Marel, G. A.; Smits, E.; Weber, M.; van Wiltenburg, J.; Wolberg, M.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. en "Large-scale synthesis of the glucosylceramide synthase inhibitor N-[5-(adamantan-1-yl-methoxy)-pentyl]-1-deoxynojirimycin" Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 414-423 y Wennekes, T.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Donker, W.; van der Marel, G. A.; Strijland, A.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. en "Development of adamantan-1-yl-methoxy-functionalized 1-deoxynojirimycin derivatives as selective inhibitors of glucosylceramide metabolism in man", J. Org. Chem. 2007, 72, 1088-1097.

Se pueden preparar cantidades de desoxinojirimicina desprotegida de la configuración *L-ido* como describen Wenekes, T.; Meijer, A. J.; Groen, A. K.; Boot, R. G.; Groener, J. E.; van Eijk, M.; Ottenhoff, R.; Bijl, N.; Ghauharali, K.; Song, H.; O'Shea, T. J.; Liu, H.; Yew, N.; Copeland, D.; van den Berg, R. J.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Aerts, J. M. en "Dual-action lipophilic iminosugar improves glycemic control in obese rodents by reduction of visceral glycosphingolipids and buffering of carbohydrate assimilation", J. Med. Chem. 2010, 53, 689-698.

Los respectivos sustituyentes en N con un grupo eliminable en el carbono primario (el carbono entre los grupos que llevan carbono R₁₉ y R₂₀, y el átomo de N de desoxinojirimicina) se pueden preparar mediante procedimientos químicos convencionales. Un procedimiento ilustrativo adecuado se proporciona como Ruta A, que proporciona un protocolo sintético para compuestos de estructura general XII, en la que todos los Y₁-Y₁₉ y R₁-R₂₈ se definen como en otra parte a menos que se indique lo contrario. Esta estructura general XII puede reaccionar por sustitución nucleófila con desoxinojirimicina de la configuración *D-gluco* o *L-ido* (IX o XI) para proporcionar compuestos de estructura general I. En los ejemplos se proporciona un protocolo sintético general para la ruta A. Posteriormente, el producto de reacción se purifica mediante procedimientos químicos convencionales, tales como, por ejemplo, cromatografía en columna o cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento.

Los compuestos preferidos de estructura general XII tienen un grupo Z que es un haluro, en particular bromuro o yoduro, o un mesilato, tosilato o triflato. Preferiblemente, Z es I o Br. Los compuestos de estructura general XII se pueden purificar mediante cromatografía utilizando, por ejemplo, acetato de etilo y éter de petróleo, y deben tener preferiblemente una pureza de al menos 80%, más preferiblemente al menos 90% y lo más preferiblemente al menos 95%.

Se proporciona una ruta alternativa a compuestos de estructura general I como ruta B, que se describe en detalle en los ejemplos. En la ruta B, los compuestos aromáticos XXII o XXIII, en los que Y₁-Y₉, R₁-R₉ y R₁₉-R₂₈ se definen como en otra parte a menos que se indique lo contrario, están acoplados al radical espaciador de pentilo XIX o XX. La desprotección proporciona el compuesto XXV, que puede reaccionar con desoxinojirimicina de la configuración *D-gluco* o *L-ido* (XI o XI) para proporcionar el compuesto XXVI. El posterior acoplamiento de Suzuki con ácido borónico o compuestos éster de los segundos radicales anulares aromáticos XV o XVI, en el que todos los Y₁₀-Y₁₉ y R₁₀-R₁₈s se definen como en otra parte a menos que se indique lo contrario, proporciona de este modo el compuesto I.

Tanto para la ruta A como para la ruta B, los grupos protectores adecuados "Q" son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, metoximetilo, p-metoxibencilo, p-metoxibenciloximetilo, metoxietoximetilo, tetrahidropiranol, tetrahidrofuranilo, alilo, p-metoxifenilo, naftilo, metoxifenildifenilmetilo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, trifenilmetilo, y se eligen preferiblemente entre naftilo, p-metoxibencilo, metoxidifenilmetilo, trifenilmetilo.

Tanto para la ruta A como para la ruta B, los grupos eliminables adecuados "Z" son conocidos en la técnica y comprenden preferiblemente haluros, en particular bromuro o yoduro, mesilatos, tosilatos y triflatos. Más preferiblemente, se utiliza bromuro o yoduro como grupo eliminable, lo más preferiblemente bromuro.

La química de acoplamiento cruzado de Suzuki (etapa 1 en la ruta A o etapa 9 en la ruta B) se puede llevar a cabo adecuadamente bajo una atmósfera protectora, tal como argón o nitrógeno. Los compuestos Z-sustituídos XIII, XIV o XXVI, ácido borónico o éster XV o XVI y un compuesto de paladio, tal como por ejemplo Pd(PPh)₃₄, se combinan en presencia de una base fuerte, tal como NaOMe, y se les permite reaccionar. El producto bruto se puede aislar y purificar, preferiblemente mediante cromatografía.

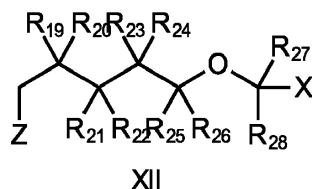
La alquilación de desoxinojirimicina IX o XI desprotegida (etapa 5 en la ruta A o etapa 8 en la ruta B) se puede llevar a cabo adecuadamente revolviendo la desoxinojirimicina desprotegida a una temperatura entre 20 y 154°C, preferiblemente 80 - 85°C, en presencia de un compuesto de estructura general XII o XXV en un disolvente polar no prótico, por ejemplo DMF. Una concentración adecuada está entre 0,01 y 2 M, preferiblemente 0,1-0,5 M. Además, preferiblemente, se usan cantidades aproximadamente estequiométricas de reactivos. La presencia de base es altamente preferida. Preferiblemente, se utiliza un exceso de base, tal como un exceso de dos veces, un exceso de tres veces, o una cantidad en exceso incluso mayor. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, diazobicycloundeceno, diazobicycloneno.

La Etapa 3 en la ruta A y la etapa 6 en la ruta B son sustituciones nucleofílicas bien conocidas en la técnica, que pueden efectuarse por desprotonación de un grupo hidroxilo del compuesto XVII, XX o XXII y posterior reacción con el compuesto XVIII, XIX o XXIII sustituido en Z.

La etapa 2 en la ruta A es opcional, y se puede utilizar en caso de que se use un compuesto de estructura XX para incluir el radical espaciador de pentilo. Se puede lograr mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo/cloruro de toluenosulfonilo o transfiriendo OH en un halógeno utilizando, p.ej. tetrabromometano/trifenilfosfina.

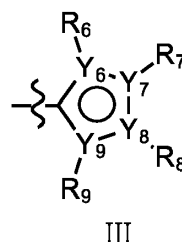
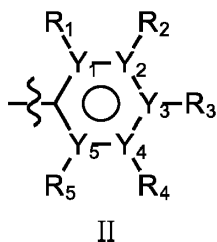
La etapa 4 en la ruta A y el etapa 7 en la ruta B son conversiones bien conocidas en la técnica, cuyo procedimiento depende de la identidad del grupo protector Q.

5 Por lo tanto, la invención también proporciona un método para preparar un derivado de desoxinojirimicina de estructura general I como se define anteriormente, que comprende la alquilación de *D-gluco* o *L-idodesoxinojirimicina* con un haluro de alquilo de estructura



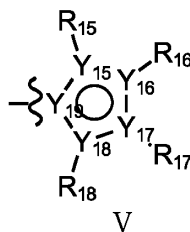
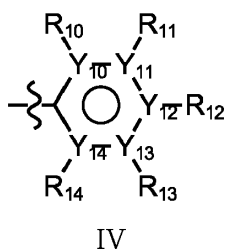
en donde

- 10
- Z = mesilato, tosilato, triflato o haluro, preferiblemente Br o I
 - cada uno de R₁₉-R₂₆ se selecciona independientemente entre H, F, Me o Et;
 - R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
 - X es
- 15



en donde

- 20
- Y₁-Y₅ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁-Y₅ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁-Y₅ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
 - Y₆-Y₉ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y₆-Y₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
 - uno de R₁-R₉ es
- 25



y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;

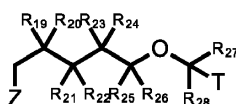
35 en donde

- 40
- Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁₀-Y₁₄ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁₀-Y₁₄ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
 - Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉

comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;

• R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado u oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxo fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈.

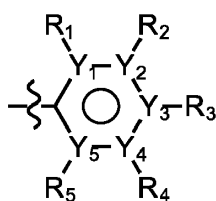
Alternativamente, la invención proporciona un método para preparar un derivado de desoxinujirimicina de estructura general I como se define anteriormente, que comprende la alquilación de *D-gluc*o o *L-idodesoxinujirimicina* con un haluro de alquilo de estructura



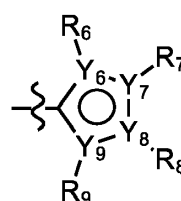
XXV

en donde

- Z = mesilato, tosilato, triflato o haluro, preferiblemente Br o I
- cada uno de R₁₉-R₂₆ se selecciona independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- T es



II



III

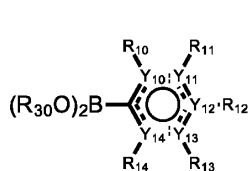
en donde

◦ Y₁-Y₅ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁-Y₅ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁-Y₅ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;

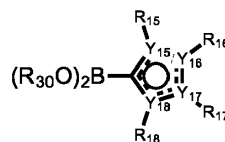
◦ Y₆-Y₉ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y₆-Y₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;

◦ uno de R₁-R₉ es un haluro, preferiblemente bromuro o yoduro, o un mesilato, tosilato o triflato, y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;

y posteriormente comprende una reacción de acoplamiento con un ácido o éster borónico del grupo que consiste en



XV



XVI

en donde

◦ Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁₀-Y₁₄ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁₀-Y₁₄ son un

átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;

◦ Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;

◦ R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado u oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxo fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈;

◦ R₃₀ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo lineal o ramificado, y un grupo aromático de acuerdo con la estructura general IV o V.

15 Los compuestos de estructura general I que se deben aplicar en la presente invención son preferiblemente tan puros como sea posible, lo que significa una pureza de al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, más preferiblemente al menos 99% y lo más preferiblemente al menos 99,5%.

La potencia inhibidora de los compuestos de estructura general I

20 El efecto de la sustitución en el anillo aromático bicíclico no fusionado como se proporciona por la presente invención se determina midiendo la concentración inhibidora media máxima (CI₅₀), y comparando el efecto de sustitución con respecto a los derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*)

25 La presente invención describe derivados de *D-gluco* desoxinojirimicina y derivados de *L-ido* desoxinojirimicina, sustituidos con un grupo aromático bicíclico no fusionado, que está anclado al radical desoxinojirimicina a través de un grupo metiloxipentilo lineal que porta diversos grupos laterales, como se definió anteriormente. La comparación de la potencia inhibidora debe realizarse dentro de una serie *D-gluco*- o *L-ido*-desoxinojirimicina sustituida dado, para permitir una comparación apropiada del efecto del sustituyente. El sustituyente, en este contexto, es el grupo anclado al átomo de nitrógeno de desoxinojirimicina, es decir el sustituyente es un grupo que comprende un grupo metiloxipentilo lineal y un grupo X como se definió anteriormente.

30 La CI₅₀ es una medida de la eficacia de una sustancia para inhibir una función biológica o bioquímica específica. Por lo tanto, la CI₅₀ de un compuesto para la inhibición de GCS generalmente es diferente la CI₅₀ de ese compuesto para la inhibición de GBA1, GBA2 o glicosidasa intestinal. La inhibición de la glicosidasa intestinal se determina determinando la CI₅₀ para determinar la inhibición de sacarasa (EC 3.2.1.48), lactasa (EC 3.2.1.23) y/o maltasa (EC 3.2.1.20).

35 Los valores de CI₅₀ se determinaron exponiendo células o preparaciones enzimáticas a un intervalo apropiado de derivados de desoxinojirimicina a diversas concentraciones, para diversas enzimas, como se explica en detalle en el Ejemplo 2.

40 A continuación, se discutirán las diferentes contribuciones de los compuestos de estructura general I a la alteración del nivel de glucosilceramida citosólica o lisosomal y/o glicosfingolípidos superiores.

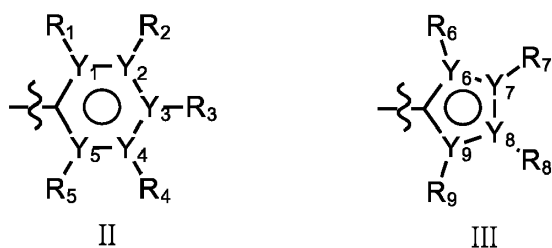
Aumento de la potencia inhibidora frente a GCS

45 En una primera realización, los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran aumento de la potencia inhibidora frente a GCS, con respecto a los derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*). La potencia inhibidora frente a GCS de los compuestos de la invención representada por la estructura general I, expresada como CI₅₀, generalmente está entre 1 y 200 nM. En comparación, derivados de desoxinojirimicina sustituidos con adamantilo **3** (*D-gluco*) y **4** (*L-ido*) conocidos tienen valores de CI₅₀ para GCS, medidos de la misma manera, de 200 nM y 100 nM, respectivamente.

50 Preferiblemente, los compuestos con aumento de la potencia inhibidora frente a GCS son compuestos de la fórmula general I definida anteriormente, en donde

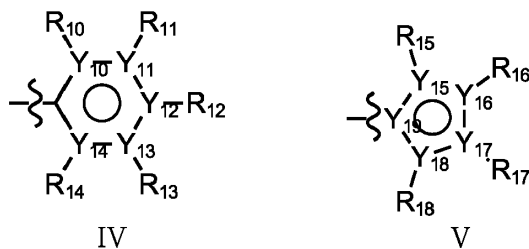
- cada uno de R₁₉ y R₂₀ es H, y en donde cada uno de R₂₁-R₂₆ se selecciona independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- X es

60



en donde

- Y₁-Y₅ son átomos de C;
- Y₆-Y₉ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y₆-Y₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- uno de R₁-R₉ es



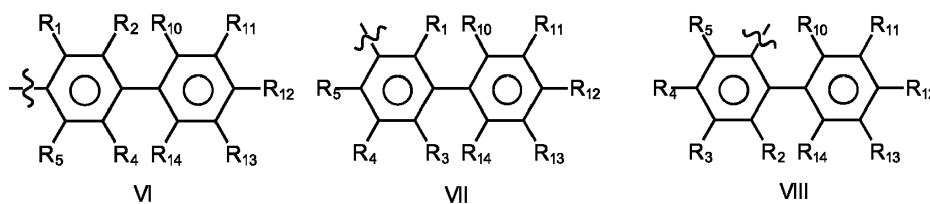
y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;

en donde

- Y₁₀-Y₁₄ son átomos de C;
- Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado u oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈;

o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos de acuerdo con esta definición tienen una potencia inhibitora frente a GCS de entre 1 y 200 nM, preferiblemente entre 1 y 150 nM.

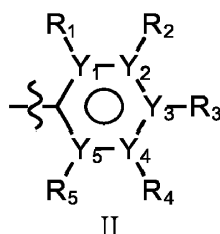
Alternativamente, los compuestos preferidos de la presente invención con aumento de la potencia inhibitora frente a GCS son compuestos de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, en donde X es un bifenilo de acuerdo con la estructura general VI, VII o VIII como en:



5 en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y/o en donde dos del grupo que consiste en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileno o alquilandioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes como se define en términos generales anteriormente. Entre los bifenilos, se prefieren particularmente bifenilos de estructura general VI como se definió anteriormente.

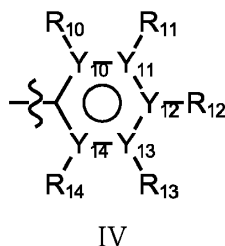
10 Más preferiblemente, los compuestos que muestran aumento de la potencia inhibidora frente a GCS con respecto a los derivados de desoxinójirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*) son compuestos de fórmula general I en donde

- cada uno de R₁₉ y R₂₀ es H, y en donde cada uno de R₂₁-R₂₆ se selecciona independientemente entre H, F, Me o Et;
- 15 • R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, preferiblemente metilo;
- X es



20 en donde

- Y₁-Y₅ son átomos de C;
- uno de R₁-R₅ es



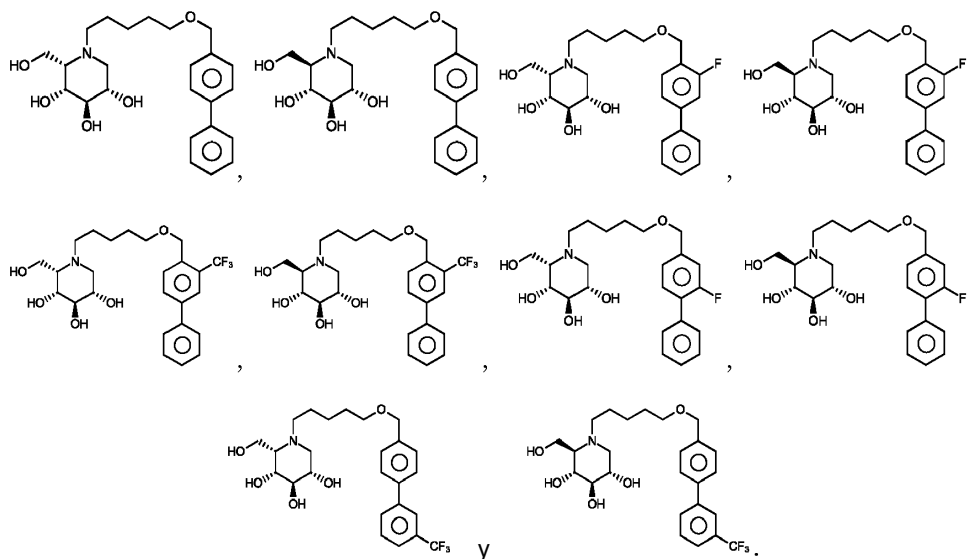
25 y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
en donde

- Y₁₀-Y₁₄ son átomos de C;
- R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;

35 o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con esta definición generalmente tienen una potencia inhibidora frente a GCS de 1-150 nM, preferiblemente de 1-100 nM.

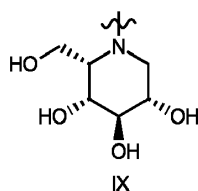
40 Más preferiblemente, los compuestos que muestran un aumento de la potencia inhibidora frente a GCS con respecto a los derivados de desoxinójirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*) son compuestos de fórmula



5

Los compuestos de acuerdo con esta definición generalmente tienen una potencia inhibidora frente a GCS de 1-100 nM, preferiblemente 1-50 nM, más preferiblemente 1-40 nM.

10 Lo más preferiblemente, compuestos que exhiben aumento de la potencia inhibidora frente a GCS con respecto a derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*) son compuestos de fórmula general I como en todas las definiciones anteriores donde la porción azúcar tiene la configuración *L-ido*, IX:

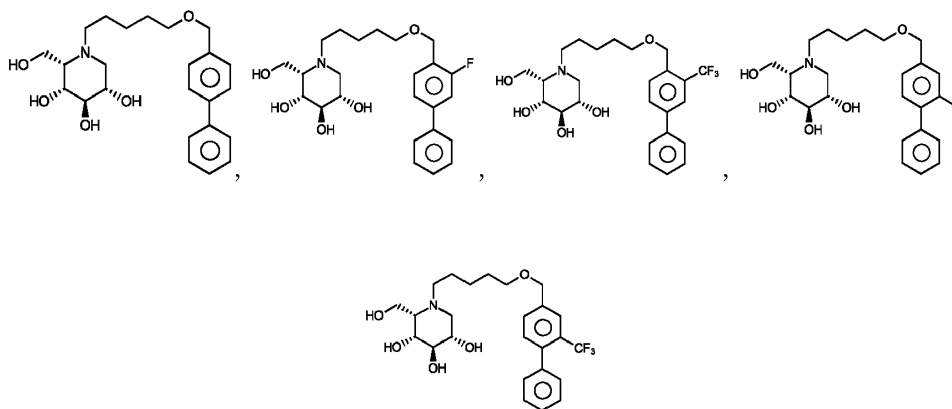


15

Los derivados de desoxinojirimicina de acuerdo con la presente invención que tienen la configuración *L-ido* generalmente tiene una potencia inhibidora frente a GCS de 1-100 nM, preferiblemente de 1-50 nM, más preferiblemente de 1-40 nM, incluso más preferiblemente de 1-30 nM, incluso más preferiblemente de 1-10 nM, y lo más preferiblemente de 1-5 nM.

20

Los compuestos preferidos que muestran un aumento de la potencia inhibidora frente a GCS con respecto a los derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*) son compuestos con configuración *L-ido* de la estructura



25

y

30

Los compuestos de acuerdo con esta definición generalmente tienen una potencia inhibidora contra GCS de 1-10 nM, preferiblemente 1-5 nM.

Los compuestos que muestran una mayor potencia inhibitora frente a GCS son beneficiosos en el tratamiento de enfermedades en las que se necesita disminuir la actividad de GCS. Este es el caso de enfermedades en las que existe aumento de los niveles de GCS y/o se potencia la actividad de GCS mediante el exceso de presencia de ceramida como sustrato. Alternativamente, tales enfermedades son enfermedades en las que disminuye la degradación de glucosilceramida, tal como por una deficiencia funcional en GBA1 y/o en GBA2.

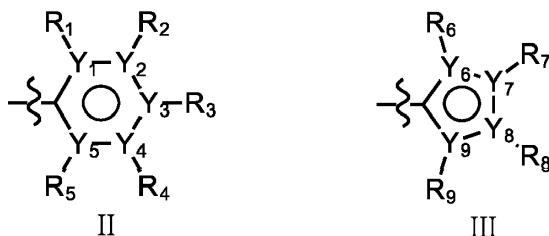
Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que muestran aumento de la potencia inhibitora frente a GCS son adecuados para el tratamiento de enfermedades de los grupos 1-3 definidos anteriormente, es decir, trastornos de almacenamiento lisosómico, entre los que se incluyen enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff. Gangliosidosis GM1, Sialidosis, enfermedad de Niemann Pick tipo C y AMRF ("Síndrome de Mioclonía de acción con Insuficiencia Renal"), los síntomas de enfermedades clasificadas colectivamente como síndrome metabólico, entre ellos obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad renal poliquística e inflamación crónica, así como el tratamiento y/o prevención de la diabetes tipo II y trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. Preferiblemente, estos son la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Nieman-Pick tipo C y el síndrome metabólico.

Potencia inhibitora frente a GBA2

En una segunda realización, los compuestos de la presente invención muestran una potencia inhibitora frente a GBA2, que proporciona un efecto adicional beneficioso para la mejora de la inhibición de GCS en ciertas enfermedades. La potencia inhibitora frente a GBA2 del conjunto de compuestos de acuerdo con la presente invención definida en general en la fórmula I anterior, expresada como CI_{50} , generalmente se encuentra entre 0,001 y 25 nM. En comparación, conocidos derivados de desoxinojirimicina sustituidos con adamantilo **3** (*D-gluco*) y **4** (*L-ido*) tienen valores de CI_{50} para GBA2, medidos de la misma manera, de 2 nM y 1 nM, respectivamente, que permiten seleccionar compuestos de la presente invención con aumento o disminución de GBA2 además de aumento de inhibición de GCS, de acuerdo con sea apropiado para la enfermedad en cuestión.

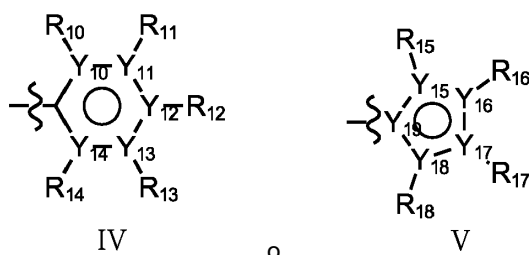
Preferiblemente, los compuestos de la presente invención con potencia inhibitora frente a GBA2 son compuestos de la fórmula I anterior en donde:

- cada uno de R_{19} - R_{26} se seleccionan independientemente entre H, F, Me o Et;
- R_{27} y R_{28} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF_3 y alquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado;
- X es



donde

- Y_1 - Y_5 se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de uno de Y_1 - Y_5 sea un átomo de N, y con la condición de que si uno de Y_1 - Y_5 es un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío, y con la condición de que al menos un átomo de Y adyacente a ese átomo de N contenga un grupo $R_n = F$;
- Y_6 - Y_9 se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y_6 - Y_9 comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y_6 - Y_9 es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y_6 - Y_9 es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- uno de R_1 - R_9 es

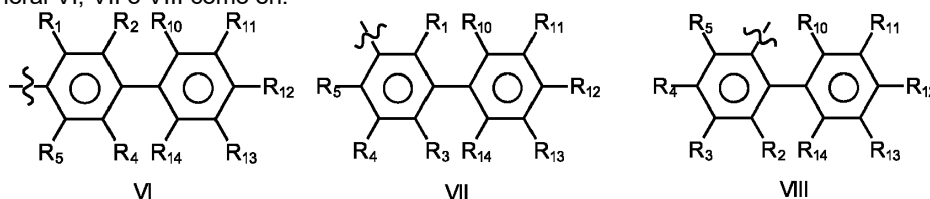


y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; en donde

- Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de uno de Y₁-Y₅ sea un átomo de N, y con la condición de que si uno de Y₁-Y₅ es un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío, y con la condición de que al menos un átomo de Y adyacente a ese átomo de N contenga un grupo R_n = F;
- Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, con la condición de que no más de uno de R₁₀-R₁₈ sea CF₃;

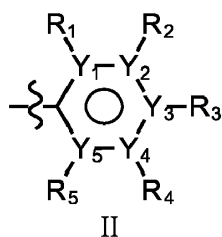
o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos de acuerdo con esta definición tienen una potencia inhibitoria frente a GBA2 generalmente de 0,001 - 25 nM, preferiblemente de 0,001 - 10 nM.

Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención con potencia inhibitoria frente a GBA2 son compuestos de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, en donde X es un bifenilo de acuerdo con la estructura general VI, VII o VIII como en:



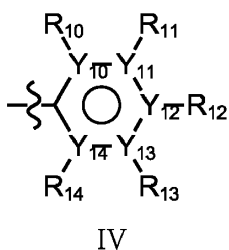
en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y/o en donde dos del grupo que consiste en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes como se define en términos generales anteriormente. Más preferiblemente, los compuestos que muestran potencia inhibitoria frente a GBA2 son compuestos de fórmula general I anterior en donde:

- cada uno de R₁₉-R₂₆ es H;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, preferiblemente metilo;
- X es



en donde

- cada uno de Y₁-Y₅ es un átomo de C;
- R₃ es

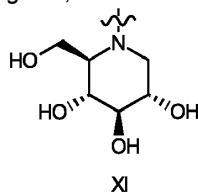


y el resto de R₁-R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F y CF₃;
en donde

- cada uno de Y₁₀-Y₁₄ es un átomo de C;
- R₁₀, R₁₁, R₁₃ y R₁₄ son H y R₁₂ es H o F; o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

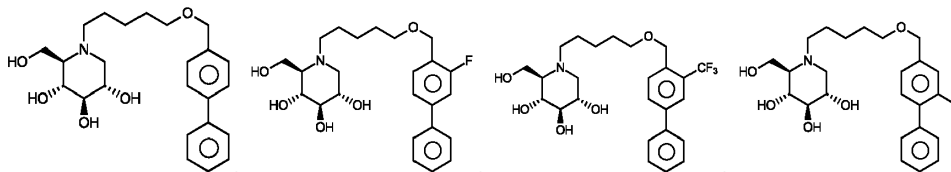
Los compuestos de acuerdo con esta definición generalmente tienen una potencia inhibidora frente a GBA2 de 0,001-10 nM, preferiblemente 0,001 - 5 nM, más preferiblemente 0,001 - 2 nM, y lo más preferiblemente en el intervalo subnanomolar tal como 0,001 - 1 nM.

Lo más preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran un aumento de la potencia inhibidora frente a GBA2 con respecto a los derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración, que son compuestos de fórmula general I como se ha definido de forma diversa anteriormente en donde la porción azúcar tiene la configuración *D-gluco*, XI:

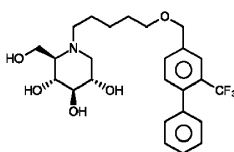


Los derivados de desoxinojirimicina de acuerdo con la presente invención que tienen la configuración *D-gluco* generalmente tiene una potencia inhibidora frente a GBA2 de 0,001 - 5 nM, preferiblemente de 0,001 - 1 nM, más preferiblemente de 0,001 - 0,7 nM.

Los compuestos preferidos muestran un aumento de la potencia inhibidora frente a GBA2 con respecto a los derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco*) son



y



Los compuestos de acuerdo con esta definición generalmente tienen una potencia inhibitora frente a GBA2 de 0,001 - 1 nM, preferiblemente de 0,001 - 0,7 nM.

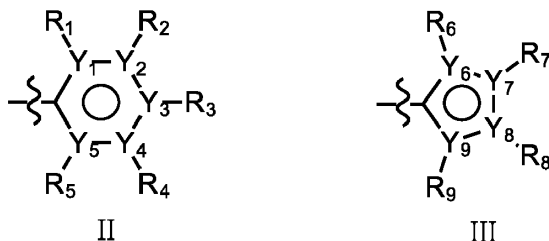
Los compuestos que muestran potencia inhibitora frente a GBA2 además de mostrar potencia inhibitora frente a GCS son beneficiosos en el tratamiento de enfermedades en las que la actividad tanto de GBA2 como de GCS necesita disminuirse. Estos son trastornos de almacenamiento lisosómico con la excepción de la enfermedad de Fabry, es decir, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, gangliosidosis GM1, Sialidosis, enfermedad de Niemann Pick tipo C y AMRF ("Síndrome de Mioclonías de Acción con Insuficiencia Renal") y trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. Preferiblemente, estos son la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

Potencia inhibitora frente a GBA1

En una tercera realización, los compuestos de la presente invención muestran una potencia inhibitora variable frente a GBA1, con respecto a los derivados de desoxinujirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*). La potencia inhibitora frente a GBA1 de los compuestos de acuerdo con la presente invención se define en general en la fórmula I, expresada como CI_{50} , generalmente está entre 50 y 100.000 nM, preferiblemente entre 70 y 60000 nM, más preferiblemente entre 70 y 50000 nM. En comparación, la CI_{50} de los derivados de desoxinujirimicina sustituidos con adamantilo 3 (*D-gluco*) y 4 (*L-ido*) son 100 nM y 2000 nM, respectivamente.

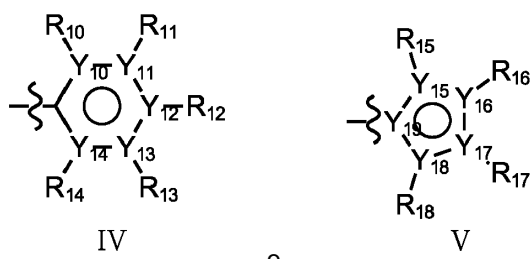
Preferiblemente, los compuestos de la presente invención con potencia inhibitora variable frente a GBA1 con respecto a los derivados de desoxinujirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*) son compuestos de fórmula I anterior en donde:

- cada uno de R_{19} - R_{26} se seleccionan independientemente entre H, F, Me o Et;
- R_{27} y R_{28} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF_3 y alquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado;
- X es



en donde

- Y_1 - Y_5 se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y_1 - Y_5 sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y_1 - Y_5 son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
- Y_6 - Y_9 se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y_6 - Y_9 comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y_6 - Y_9 es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y_6 - Y_9 es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- uno de R_1 - R_9 es



y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; en donde

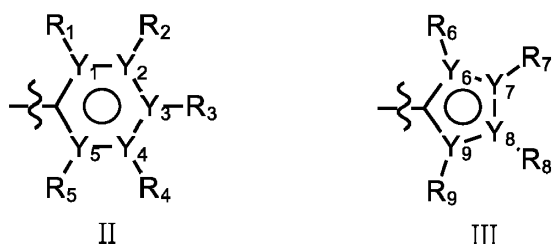
- Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁₀-Y₁₄ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁₀-Y₁₄ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
- Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alqueno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈;

o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Generalmente, los compuestos de acuerdo con esta definición tienen una potencia inhibidora frente a GBA1 de más de 100 nM, preferiblemente más de 500 nM, más preferiblemente más de 1000 nM, incluso más preferiblemente más de 5000 nM, y lo más preferiblemente más de 10000 nM.

Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención con potencia inhibidora variable frente a GBA1 con respecto a los derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración (D-*gluco* o L-*ido*) son compuestos de la fórmula anterior en donde:

- cada uno de R₁₉-R₂₆ se seleccionan independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- X es

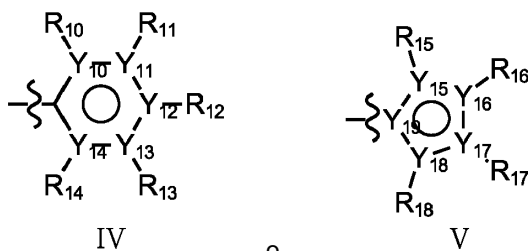


en donde

- Y₁-Y₅ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁-Y₅ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁-Y₅ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
- Y₆-Y₉ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y₆-Y₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se

selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;

o uno del grupo que consiste en R₁, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ es



5

y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; en donde

10

- Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁₀-Y₁₄ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁₀-Y₁₄ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;

15

- Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;

20

- R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈;

25

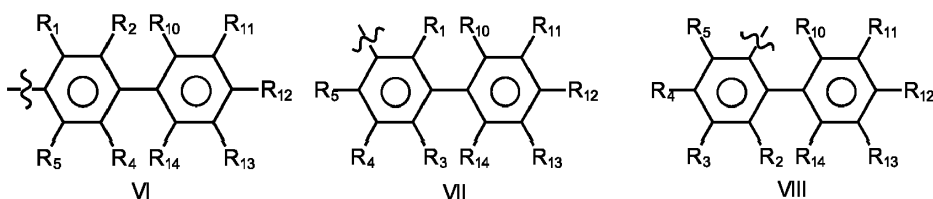
o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de esta definición generalmente tienen una potencia inhibidora frente a GBA1 de más de 500 nM, preferiblemente más de 1000 nM. La potencia inhibidora frente a GBA1 generalmente no será superior a 50.000 nM, preferiblemente 75.000 nM, más preferiblemente 100.000 nM.

30

Los compuestos preferidos de la presente invención con potencia inhibidora variable frente a GBA1 son compuestos de acuerdo con la fórmula general I en la que X es un bifenilo de acuerdo con las estructuras generales VI, VII o VIII como en:

35

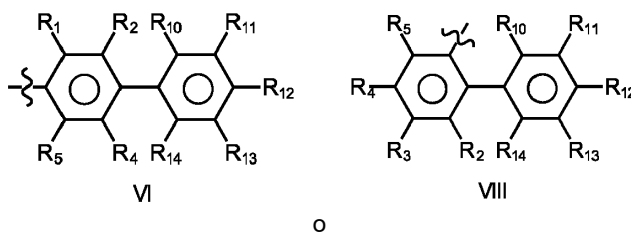


en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y/o en donde dos del grupo que consiste en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes.

40

En una alternativa, los compuestos de la presente invención con disminución de la potencia inhibidora frente a GBA1 son compuestos de acuerdo con la estructura general I definida anteriormente, en donde X es un bifenilo de acuerdo con la estructura general VI u VIII como en:

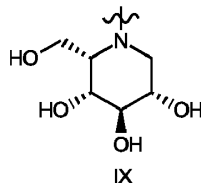
45



en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de H y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos del grupo que consiste en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes como se define en términos generales anteriormente.

Los más preferidos entre los bifenilos son un grupo X de estructura general VI.

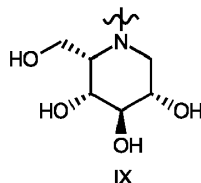
Más preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran una disminución de la potencia inhibidora frente a GBA1 con respecto a los derivados de desoxnojirimicina conocidos de la misma configuración (*L-ido*) son compuestos de fórmula general I de acuerdo con se ha definido de forma diversa anteriormente en donde la porción azúcar tiene la configuración *L-ido*, IX



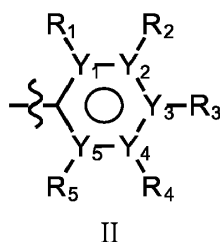
Los compuestos de acuerdo con esta definición generalmente tienen una potencia inhibidora frente a GBA1 de más de 3000 nM, preferiblemente más de 5000 nM, más preferiblemente más de 10.000 nM.

Los compuestos más preferidos que muestran una disminución de la potencia inhibidora frente a GBA1 con respecto a los derivados de desoxnojirimicina conocidos de la misma configuración (*D-gluco* o *L-ido*) son compuestos de estructura general I definida anteriormente, en donde

- la desoxnojirimicina tiene la configuración *L-ido* IX

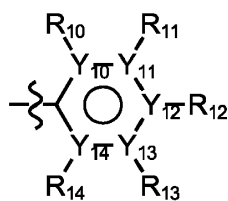


- cada uno de R₁₉-R₂₆ se seleccionan independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- X es



en donde

- Y₁-Y₅ son todos átomos de C;
- uno de R₁-R₉ es



IV

y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; en donde

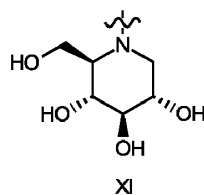
- Y₁₀-Y₁₄ son todos átomos de C;
- R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CN, CF₃, oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₄;

o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Generalmente, los compuestos de acuerdo con esta definición tienen una potencia inhibitoria frente a GBA1 de más de 3000 nM, preferiblemente más de 5000 nM, más preferiblemente más de 10.000 nM.

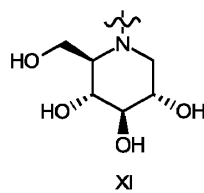
Los compuestos que muestran una disminución de la potencia inhibitoria frente a GBA1 son beneficiosos en el tratamiento de enfermedades en las que GBA1 debe conservar su función natural tanto como sea posible. Generalmente, esto significa que los compuestos de la presente invención no afectan significativamente al funcionamiento de GBA1, aunque los compuestos de la presente invención pueden tener un efecto inhibitorio sobre otras enzimas, lo que puede ser beneficioso en el tratamiento de ciertas enfermedades (véase más arriba). En enfermedades en las que la inhibición de GBA1 afecta negativamente a los tratamientos, por ejemplo induciendo efectos secundarios, o disminuyendo adicionalmente una vía de degradación de glucosilceramida ya deteriorada, pero donde la inhibición de otras enzimas puede ayudar a restaurar un nivel irregular de glucosilceramida lisosomal o citosólica, la administración de suplementos de los compuestos de la presente invención da como resultado un tratamiento más eficaz. Una enfermedad particularmente preferida donde éste es el caso es la enfermedad de Gaucher y el Parkinson.

Alternativamente, los compuestos con una potencia inhibitoria moderada a alta frente a GBA1 de acuerdo con la presente invención también se pueden aplicar adecuadamente. En general, tales compuestos tienen una potencia inhibitoria de 10-400 nM, preferiblemente 10-200 nM. Tales compuestos son preferiblemente compuestos de la estructura general I definida anteriormente, en donde el derivado de desoxinojirimicina tiene la configuración *D-gluco*,



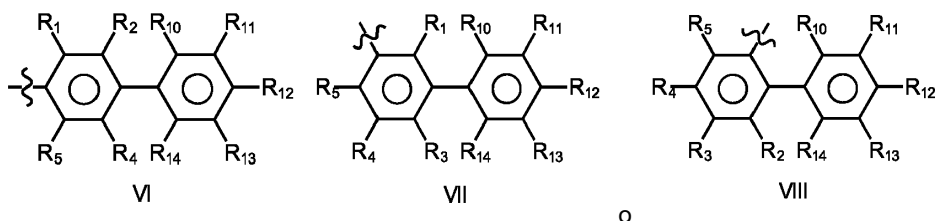
XI

Más preferiblemente, los compuestos con potencia inhibitoria moderada a alta frente a GBA1 tienen la estructura general I en la que el derivado desoxinojirimicina tiene la configuración *D-gluco*



XI

y en donde X =



en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y/o en donde dos del grupo que consiste en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes.

Los compuestos de acuerdo con esta definición generalmente tienen una potencia inhibidora frente a GBA1 de 10-10000 mM, preferiblemente 10-3000 nM, más preferiblemente 10-1000 nM.

Inhibición de la glicosidasa intestinal

Una segunda ventaja de los derivados de desoxinojirimicina de acuerdo con la presente invención es que su potencia inhibidora frente a las glucosidasas intestinales es baja, con respecto a los derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración (D-*gluco* o L-*ido*). La inhibición de las glucosidasas intestinales se asocia con la aparición de efectos secundarios adversos durante la administración de suplementos terapéuticos de derivados de la desoxinojirimicina (véase, por ejemplo, Wennekes T, van den Berg RJ, Boot RG, van der Marel GA, Overkleeft HS, Aerts JM. Glycosphingolipids nature, function and pharmacological modulation. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2009; 48 (47): 8848-69. doi: 10.1002/anie.200902620).

En particular, los derivados de desoxinojirimicina de la configuración L-*ido*- sustituidos con un grupo aromático tienen poca potencia inhibidora frente a las glucosidasas intestinales. La potencia inhibidora de los derivados de desoxinojirimicina de la configuración L-*ido* para las glucosidasas intestinales generalmente es superior a 1 μM. La reducción de la inhibición de las glucosidasas intestinales es deseable para cualquier enfermedad mencionada anteriormente, ya que mejorará la observancia debido a la ausencia de incomodidad intestinal.

Efectos sobre los niveles de glucosilceramida

El efecto combinado de los compuestos de la presente invención sobre la actividad de GCS, GBA1 y/o GBA2 se puede aplicar para tratar enfermedades que se caracterizan por un nivel irregular de glucosilceramida citosólica o lisosomal y/o glicoesfingolípidos superiores. Los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse para tratar una enfermedad apropiada, basándose en el nivel requerido de potencia inhibidora frente a GCS, GBA1 y/o GBA2.

La selección de los compuestos definidos anteriormente con aumento de la potencia inhibidora frente a GCA y/o GBA2, y/o con disminución de la potencia inhibidora frente a GBA1 y/o glucosidasas intestinales, con respecto a los derivados de desoxinojirimicina conocidos de la misma configuración (D-*gluco* o L-*ido*) se realiza seleccionando compuestos con una CI₅₀ apropiada para GCS, GBA2, GBA1 y/o glucosidasas intestinales como se definió anteriormente. Los compuestos seleccionados se pueden aplicar terapéuticamente en un tratamiento de una enfermedad para la cual son apropiados los valores de CI₅₀.

Aplicación terapéutica en trastornos de almacenamiento lisosómico

En una realización, los compuestos de la presente invención se aplican en el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico, tales como la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sach, gangliosidosis GM1, sialidosis, Sialidosis, AMFR o enfermedad de Niemann Pick tipo C, preferiblemente enfermedad de Gaucher y enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

Los trastornos de almacenamiento lisosómico Gangliosidosis GM1, enfermedad de Tay-Sach, Sialidosis, enfermedad de Sandhoff y enfermedad de Fabry se caracterizan por acumulación de glicoesfingolípidos superiores en el lisosoma, y por lo tanto se tratan adecuadamente mediante compuestos de la presente invención mediante inhibición de la formación de glucosilceramida por GCS. Los trastornos de almacenamiento lisosomal enfermedad de Gaucher y enfermedad de Niemann-Pick tipo C se asocian con defectos en la enzima GBA1 y muestran la acumulación del glicoesfingolípidos glucosilceramida en el lisosoma. La inhibición farmacológica de GCS por los compuestos de la presente invención evita la acumulación lisosómica de glucosilceramida y/o glicoesfingolípidos superiores y, por lo tanto, también es adecuada en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención en el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico son compuestos que muestran una alta potencia inhibidora frente a GCS, como se definió anteriormente. Por lo tanto, todos los compuestos de estructura general I son adecuados para tratar trastornos de almacenamiento lisosómico.

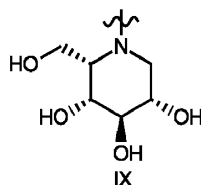
5 Preferiblemente, en el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico, GBA1 debería verse afectada lo menos posible, para retener la degradación lisosómica de glucosilceramida natural tanto como sea posible, lo que significa que GBA1 debe inhibirse lo menos posible. La diferente potencia inhibidora frente a GCS y frente a GBA1 de los compuestos de acuerdo con la presente invención da como resultado una ventana terapéutica atractiva, en la que la alta potencia inhibidora de GCS se combina con una baja potencia inhibidora de GBA1. La ventana terapéutica GCS/GBA1 se mejora claramente para los compuestos de la presente invención. El experto en la técnica puede, basándose en lo anterior, seleccionar compuestos adecuados de acuerdo con la presente invención que tengan una mayor potencia inhibidora frente a GCS que los derivados de desoxinójirimicina conocidos, y que también muestren baja potencia inhibidora frente a GBA1, y estas combinaciones se deben considerar parte del presente invención.

Más preferiblemente, generalmente se reconoce que la inhibición de GBA2 es beneficiosa en el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico neuronopático. Por lo tanto, se seleccionan preferiblemente los compuestos con una mayor potencia inhibidora frente a GBA2, en relación con los derivados de desoxinójirimicina conocidos de la misma configuración.

El experto en la técnica puede, basándose en lo anterior, seleccionar compuestos adecuados de acuerdo con la presente invención que tengan una mayor potencia inhibidora frente a GCS que los derivados de desoxinójirimicina conocidos, y que también presenten una mayor potencia inhibidora frente a GBA2 que los derivados de desoxinójirimicina conocidos, y los compuestos seleccionados deben ser considerados parte de la invención.

Muy preferida en el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico es la selección de compuestos que tienen una baja potencia inhibidora frente a GBA1, y una mayor potencia inhibidora tanto frente a GCS como a GBA2. La aplicación de tales compuestos en el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico da como resultado un aumento de la eficacia terapéutica y con menos efectos secundarios, con respecto a la aplicación de derivados de desoxinójirimicina conocidos.

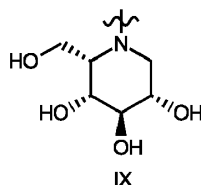
En los trastornos de almacenamiento lisosómico, tales como la enfermedad de Gaucher, AMRF, enfermedad de Fabry, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sach, gangliosidosis GM1, Sialidosis o enfermedad de Niemann Pick tipo C, la potencia inhibidora frente a GBA1 es preferiblemente baja. Por esta razón, los compuestos preferidos en el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico neuronopático son compuestos de fórmula general I como se ha definido de diversas formas anteriormente, en donde el derivado desoxinójirimicina tiene la configuración *L-ido* IX



40 Preferiblemente para tales enfermedades, la potencia inhibidora tanto frente a GCS como a GBA2 es alta, mientras que la potencia inhibidora frente a GBA1 es baja.

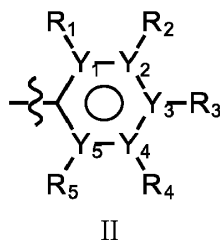
Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la presente invención en el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico son compuestos de estructura general I, en donde

- la desoxinójirimicina tiene la configuración *L-ido* IX



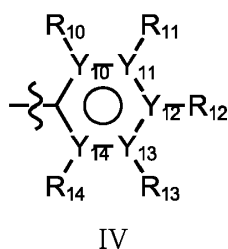
- cada uno de R₁₉-R₂₆ se seleccionan independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;

- X es



5 en donde

- Y₁-Y₅ son todos átomos de C;
- uno de R₁-R₅ es



10

y el resto de R₁-R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;

15 en donde

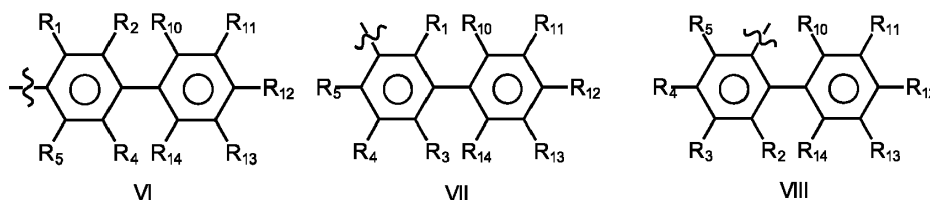
- Y₁₀-Y₁₄ son todos átomos de C;
- R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CN, CF₃, oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₄;

20

o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De forma similar, los compuestos preferidos son compuestos de estructura general I en los que X es un bifénilo de acuerdo con la estructura general VI, VII o VIII como en:

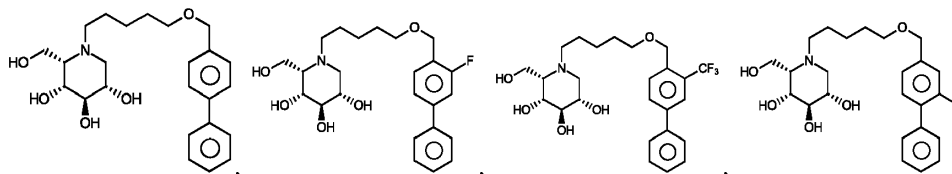
25



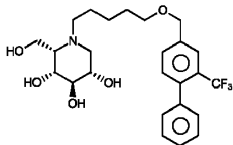
30

en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y/o en donde dos del grupo que consiste en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes como se define en términos generales anteriormente. Entre los bifénilos, los compuestos de estructura general VI con R₁ - R₁₄ = H, F de CF₃ son particularmente preferidos. Los compuestos particularmente preferidos para el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosomal son

35



y



Aplicación terapéutica en el síndrome metabólico

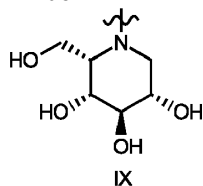
5 En otra realización, los compuestos de la presente invención se aplican en el tratamiento de síntomas del síndrome metabólico, incluida la diabetes de tipo II. La diabetes tipo II es una enfermedad caracterizada por resistencia a la insulina. La presencia excesiva de glicoesfingolípidos en las células se asocia con una reducción de la sensibilidad a la insulina. Cabe de destacar que otros aspectos del síndrome metabólico, tales como la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, el hígado graso (hepatosteatosi) también se mejoran mediante la reducción de glucoesfingolípidos excesivos a través de la inhibición de GCS.

10 La diabetes de tipo II y los otros síntomas característicos del Síndrome Metabólico pueden por lo tanto tratarse eficazmente mediante la aplicación terapéutica de compuestos de acuerdo con la presente invención que muestran una alta potencia inhibidora frente a GCS, como se definió anteriormente. Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la presente invención también muestran una alta potencia inhibidora de las glucosidasas intestinales.

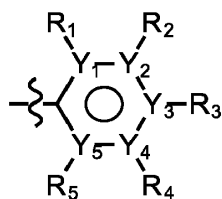
15 Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención para el tratamiento de los síntomas del síndrome metabólico muestran poca potencia inhibidora para GBA1. La potencia para GBA2 es irrelevante para el tratamiento de los síntomas del síndrome metabólico.

20 Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de síntomas presentados por el síndrome metabólico son compuestos de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, en donde

- 25 • la desoxinojirimicina y tiene la configuración *L-ido* IX



- 30 • cada uno de R₁₉-R₂₆ se seleccionan independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- X es

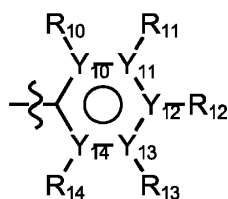


II

35 en donde

- Y₁-Y₅ son todos átomos de C;
- uno de R₁-R₅ es

40



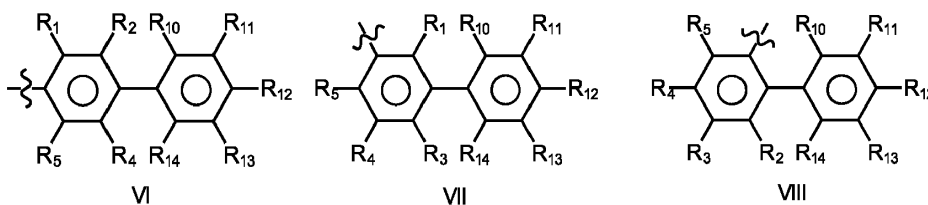
IV

y el resto de R₁-R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; en donde

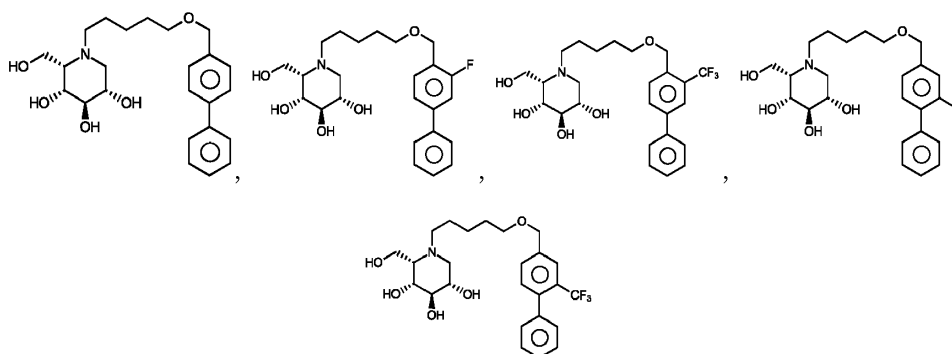
- Y₁₀-Y₁₄ son todos átomos de C;
- R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CN, CF₃, oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₄;

o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De forma similar, los compuestos preferidos son compuestos de estructura general I en los que X es un bifenilo de acuerdo con la estructura general VI, VII o VIII como en:



en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y/o en donde dos del grupo que consiste en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes como se define en términos generales anteriormente. Entre los bifenilos, los compuestos de estructura general VI con R₁ - R₁₄ = H, F de CF₃ son particularmente preferidos. Los compuestos particularmente preferidos para el tratamiento de los síntomas del síndrome metabólico son

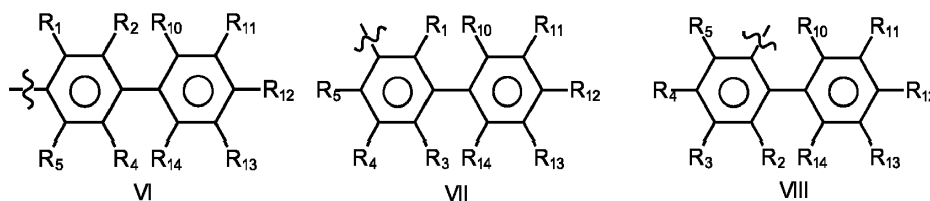


Aplicación terapéutica en trastornos neurológicos

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden utilizar eficazmente en el tratamiento de trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy.

Los trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Parkinson, se pueden tratar mediante compuestos de acuerdo con la presente invención que tienen alta inhibición de GCS y de GBA2, como se definió anteriormente. Preferiblemente, GBA1 se inhibe lo menos posible.

Por lo tanto, los compuestos de estructura general I definidos anteriormente para el tratamiento de trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy, son preferiblemente compuestos en los que X es un bifénilo de acuerdo con las estructuras generales VI, VII o VIII como en:



5

en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y/o en donde dos del grupo que consiste en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileo o alquiledioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes.

10

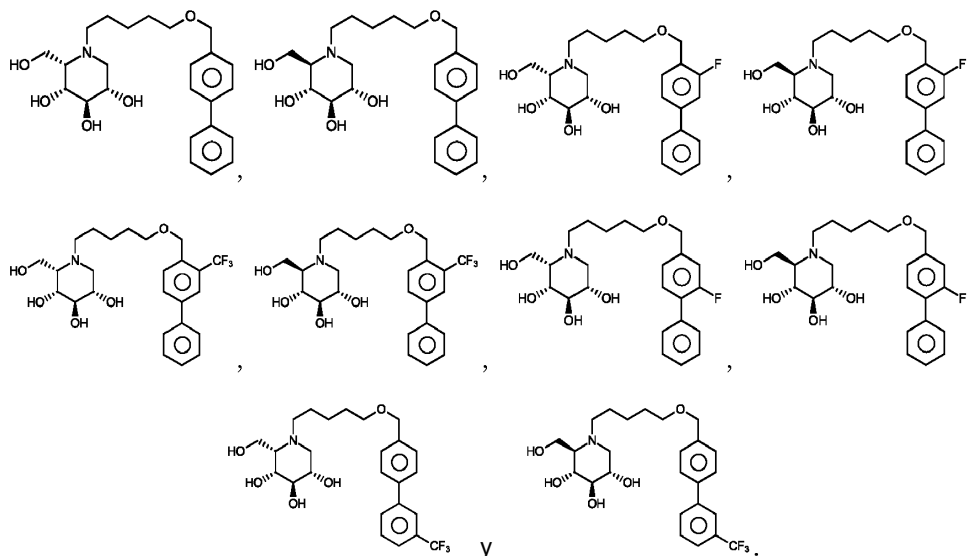
Preferiblemente para los bifénilos VI, VII y VIII, o bien todos los R₁-R₄ o todos los R₁₀-R₁₄ se seleccionan del grupo que consiste en C, H y CF₃, y más preferiblemente, todos los R₁-R₄ y R₁₀-R₁₄ se seleccionan del grupo que consiste en C, H y CF₃.

15

Entre los bifénilos, se prefieren particularmente los bifénilos de estructura general VI como se definió anteriormente.

Los compuestos altamente preferidos de la presente invención son compuestos seleccionados del grupo que consiste en

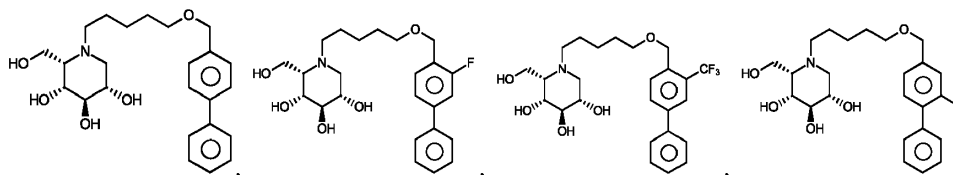
20



25

Como se ha mencionado anteriormente, y como es válido para todos los compuestos de la presente invención, también dentro de este grupo el derivado desoxinojirimicina con una configuración *L-ido* es particularmente preferido, es decir los compuestos

30



y

método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizador o un agente de ayuda a la solubilización. Si fuera necesario, los comprimidos o píldoras pueden estar recubiertos con azúcar o una película de una sustancia de revestimiento gástrico o entérico.

5 Para la formulación oral sólida, los excipientes adecuados son, por ejemplo, diluyentes, cargas o agentes voluminizadores, tales como lactosa o celulosa microcristalina, disgregantes, tales como sal de sodio de glicolato de almidón o sal de sodio de croscarmelosa, aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, lubricantes, tales como estearato de magnesio, agentes edulcorantes, tales como sorbitol, sacarina, aspartamo o acesulfamo K, agentes aromatizantes, tales como menta, aceites de limón, caramelo o canela y deslizantes, tales como sílice coloidal.

15 Una composición líquida para administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables, y también contiene diluyentes inertes generalmente utilizados, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede contener agentes auxiliares, tales como un agente de ayuda a la solubilización, un agente humectante y un agente de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, o antisépticos.

20 Para la formulación oral líquida, los diluyentes inertes adecuados incluyen disolventes/co-disolventes, tales como agua, propilenglicol o glicerol, agentes tamponadores, tales como citrato, gluconato o lactato, conservantes tales como benzoato de sodio, parabenos (p.ej., metil-, propil- o butil-) o cloruro de benzalconio, antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado o hidroxianisol butilado, agentes humectantes, tales como polisorbatos o ésteres de sorbitán, agentes antiespumantes, tales como simeticona, agentes espesantes, tales como metilcelulosa o hidroxietilcelulosa, agentes edulcorantes, tales como sorbitol, sacarina, aspartamo o acesulfamo K, agentes aromatizantes, tales como menta, aceites de limón, caramelo o canela, y humectantes, tales como propilenglicol, glicerol o sorbitol.

25 Los inyectables para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyectables y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Dicha composición puede contener adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un estabilizador o un coadyuvante de solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezclando un bactericida o irradiación. Además, estos también se pueden usar preparando una composición sólida estéril y disolviéndola o suspendiéndola en agua estéril o en un disolvente estéril para inyectables antes de su uso.

35 Un agente para uso externo incluye pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, cataplasmas, aerosoles, lociones, gotas para los ojos, pomadas para ojos y similares. Los agentes contienen bases de pomadas utilizadas generalmente, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones y similares.

40 Como agente transmucosal, tal como un inhalador, un agente transnasal y similares, se utilizan aquellos en forma de un estado sólido, líquido o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se puede añadir apropiadamente a los mismos un excipiente conocido, y también un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un agente tensioactivo, un lubricante, un estabilizador, un agente espesante o similar. Para su administración, se puede utilizar un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto solo o en forma de un polvo de mezcla formulada, o en forma de una solución o suspensión combinadas con un portador farmacéuticamente aceptable, utilizando un dispositivo o pulverizador conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso de administración única o múltiple, y se puede utilizar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esto puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol presurizado que utiliza un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono y similares.

55 En la administración oral, la dosis diaria generalmente es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4. porciones separadas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosal a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide de forma apropiada en respuesta al caso individual tomando en consideración los síntomas, la edad, el sexo y similares.

60 El compuesto de estructura general I se puede utilizar combinado con diversos agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades para las que se considera que el compuesto es eficaz, como se describió anteriormente. La preparación combinada se puede administrar simultáneamente, o por separado y continuamente, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se administrarán simultáneamente pueden ser una mezcla, o se pueden

preparar individualmente. Como alternativa, se puede usar liberación controlada con los compuestos de la presente invención. Tales formulaciones se formulan preferiblemente siguiendo modos de administración oral o dérmica.

5 Además, la invención proporciona el uso de los compuestos definidos anteriormente para inhibir la glucosilceramida sintasa (GCS) y/o la glucosilceramidasa neutra (GBA2) in vitro o in vivo.

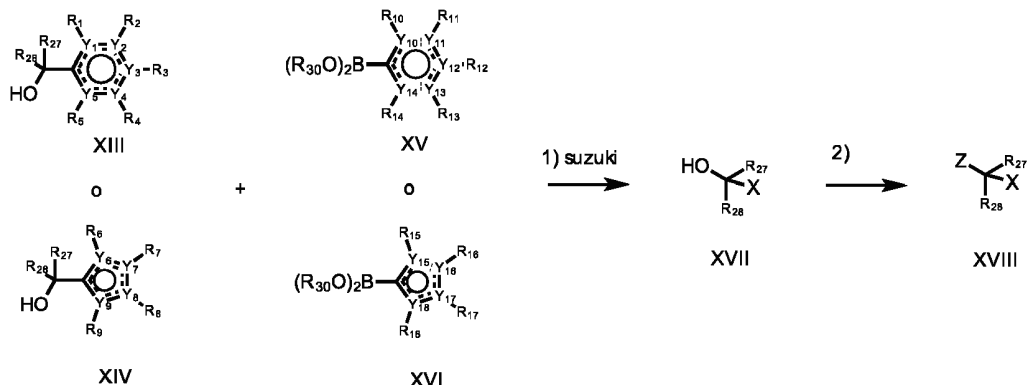
10 Por tanto, la invención proporciona compuestos y/o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se definió anteriormente para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, así como un método de tratamiento de un sujeto que lo necesita que comprende administrar una terapia terapéutica cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se definió anteriormente a dicho sujeto, en donde el compuesto o composición es eficaz para restaurar niveles irregulares de glicosilceramida a niveles naturales.

15 **Ejemplos**

Ejemplo 1: preparación de compuestos de la presente invención

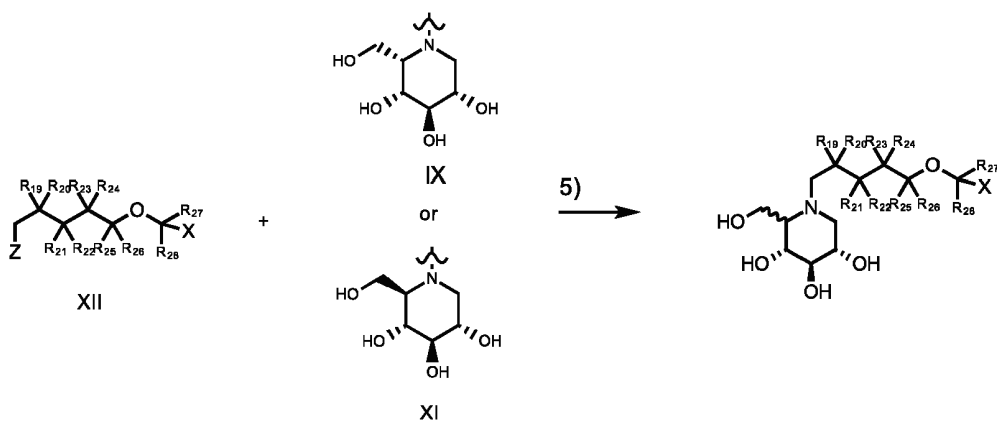
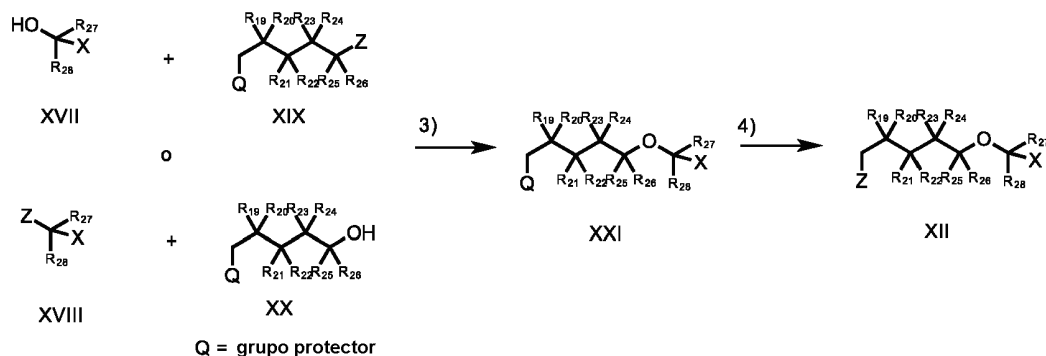
En la RUTA A, la etapa clave es la alquilación directa del iminoazúcar IX o XI no protegido al sustituyente alquilo funcionalizado en condiciones alcalinas.

Ruta Sintética General A



uno de $R_1 - R_9 = Z$;

B = ácido/éster borónico en donde **R30** se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo lineal o ramificado, y un grupo aromático de acuerdo con la estructura general IV o V:



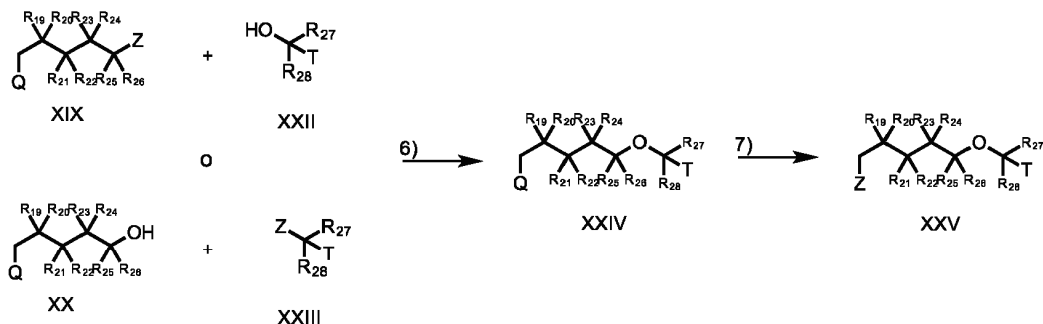
Las reacciones que implicaban la química de acoplamiento cruzado de Suzuki se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón. Las soluciones (de partida) se desgasificaron durante 1 h utilizando un baño de ultrasonidos y una corriente de argón. Se prepararon una solución de partida del compuesto sustituido en Z XIII o XIV (1,2 M) en etanol, una solución de partida del ácido borónico XV o XVI (1,5 M) en etanol y una solución de partida de Pd (PPh₃)₄ (5%) en etanol. A un recipiente de reacción se le añadieron sucesivamente NaOMe (0,180 gramos, 3,3 mmoles en forma de un sólido, el volumen final es 0,417 + 0,5 + 0,4 + = 1,13717 ml = concentración 2,5 M), compuesto XIII sustituido en Z o XIV (1,2 M, 0,417 ml, 0,5 mmoles), ácido borónico XV o XVI (1,5 M, 0,500 mL, 0,75 mmoles) y Pd (PPh₃)₄ (2 % en moles, 0,40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 8 - 18 h, después de lo cual el análisis mediante HPLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/MeOH (1: 1, v/v) y se filtró sobre gel de sílice. Los compuestos volátiles se evaporaron y el residuo se purificó

mediante purificación con RP-HPLC, usando un sistema de HPLC automatizado equipado con una columna C₁₈ semipreparativa (5 µm C₁₈, 10 Å, 150 x 21,2 mm). Los tampones aplicados fueron A: H₂O + ácido trifluoroacético (1% mM) y B: MeCN. Los rendimientos aislados después de la purificación mediante HPLC varían de 15% a 47%.

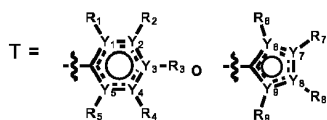
- 5 La conversión de XVII en XVIII (etapa 2) se llevó a cabo disolviendo XVII en DCM (0,1 M) y esto se trató con trifenilfosfina (2 equivalentes) y tetrabromometano (2 equivalentes) a 0°C. Se añadió celite (~1 gramo/mmoles) y las sustancias volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo y éter de petróleo).
- 10 La preparación de XXI a partir de XVII o XVIII y XIX o XX (etapa 3) se llevó a cabo añadiendo hidruro de sodio (1,5 equivalentes) al alcohol disuelto en DMF (0,3 M). La mezcla se agitó durante 1 hora a 75°C y posteriormente se añadió XIX o XVIII y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y las sustancias volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo, éter de petróleo).
- 15 La conversión de XXI en XII (etapa 4) se llevó a cabo tratando XXI con dietileterato de trifluoruro de boro (1,5 equivalentes) en una mezcla de tolueno y metanol (1:1, v/v). La mezcla se lavó con carbonato de sodio (2 M) y la capa orgánica se secó (MgSO₄), las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo, éter de petróleo).
- 20 La alquilación de desoxinójirimicina IX o XI desprotegida (etapa 5 en la ruta A) se llevó a cabo agitando desoxinójirimicina desprotegida a una temperatura entre 20 y 154°C en presencia de un compuesto de estructura general XII en DMF a una concentración de sustrato 0,2 M, en cantidades estequiométricas, en presencia de un exceso de tres veces de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de celite, y el eluato se neutralizó con ácido acético. Las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución.
- 25 Se proporciona una ruta alternativa a los compuestos de estructura general I como ruta B. En la ruta B, los compuestos aromáticos XXII o XXIII se acoplan al radical espaciador de pentilo XIX o XX para proporcionar el compuesto XXIV. La desprotección de XXIV proporciona el compuesto XXV, que puede reaccionar con desoxinójirimicina de la configuración *D-gluco* o *L-ido* (XI o XI) para proporcionar el compuesto XXVI. El posterior acoplamiento de Suzuki con segundas fracciones de anillo aromático XV o XVI proporciona de ese modo el compuesto I.
- 30 En la ruta B, la etapa 6 se realiza usando las siguientes condiciones. El alcohol se disolvió en DMF (0,3 M) y se trató con hidruro de sodio (1,5 equivalentes). Esta mezcla se agitó durante 1 hora a 75°C y posteriormente se añadió XIX o XXIII y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y las sustancias volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo, éter de petróleo).
- 35 En la ruta B, la etapa 7 se realiza utilizando las siguientes condiciones: XXIV se trató con dietileterato de trifluoruro de boro (1,5 equivalentes) en una mezcla de tolueno y metanol (1:1, v/v). La mezcla se lavó con carbonato de sodio (2 M) y la capa orgánica se secó (MgSO₄). Los componentes volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo, éter de petróleo).
- 40 El intermedio anterior se disolvió en DCM (0,1 M) y se trató con trifenilfosfina (2 equivalentes) y tetrabromometano (2 equivalentes) a 0°C. Se añadió celite (~1 gramo/mmol) y las sustancias volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con acetato de etilo y éter de petróleo).
- 45 En la ruta B, la etapa 8 se realiza utilizando las siguientes condiciones: IX o XI se trataron con XXV (1,0 equivalentes) y carbonato de potasio en DMF (0,2 M) a temperatura elevada (80°C). La reacción se filtró sobre un tapón de celite, el producto eluido se neutralizó con ácido acético. Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución, metanol, acetato de etilo).
- 50 En la ruta B, la etapa 9 se realiza utilizando las siguientes condiciones: la química de acoplamiento cruzado de Suzuki se llevó a cabo con XXVI y XV o XVI bajo una atmósfera de argón. Las soluciones (de partida) se desgasificaron durante 1 h usando un baño de ultrasonidos y una corriente de argón. Se prepararon una solución de partida de XXVI (1,2 M) en etanol, una solución de partida del ácido borónico XV o XVI (1,5 M) en etanol y una solución de partida de Pd(PPh₃)₄ (5%) en etanol. A un recipiente de reacción se le añadieron sucesivamente NaOMe (0,180 gramos, 3,3 mmoles (2,5 M), XXVI (1,2 M, 0,417 ml, 0,5 mmoles), ácido borónico XV o XVI (1,5 M, 0,500 ml, 0,75 mmoles) y Pd (PPh₃)₄ (2 % en moles, 0,40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 8 - 18 h, después de lo cual el análisis por HPLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/MeOH (1:1, v/v) y se filtró sobre gel de sílice. Los compuestos volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante purificación con RP-HPLC, usando un sistema de HPLC automatizado equipado
- 55
- 60

con una columna C₁₈ semipreparativa (5 µm C₁₈, 10 Å, 150 x 21,2 mm). Los tampones aplicados fueron A: H₂O + ácido trifluoroacético (1% mM) y B: MeCN. Los rendimientos aislados después de la purificación por HPLC varían de 15% al 47%.

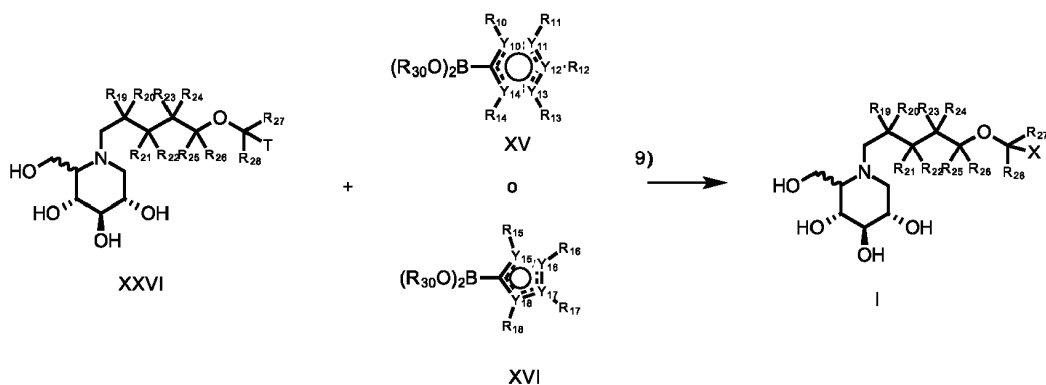
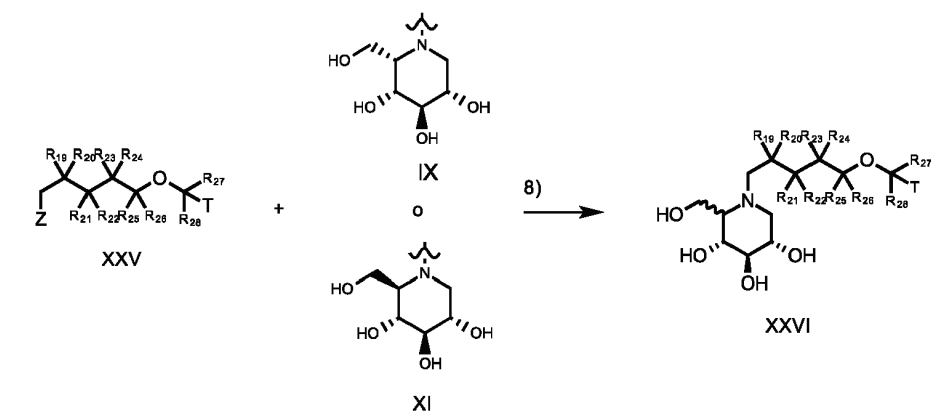
Ruta sintética general B



Q = grupo protector



en donde uno de R1-R9 = Z



B = ácido/éster borónico en donde R30 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo lineal o ramificado, y un grupo aromático de acuerdo con la estructura general IV o V:

5

Los compuestos finales de estructura general I preparados mediante la ruta A fueron: 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 2, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 y 47. Los compuestos finales de estructura general I preparados mediante la ruta B fueron: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.

Todos los compuestos se purifican hasta una pureza de >95% mediante HPLC preparativa. Sistema de HPLC equipado con una columna C₁₈ semipreparativa (5 µm C₁₈, 10Å, 150 x 21,2 mm). Los tampones aplicados fueron A: H₂O + ácido trifluoroacético (1% mM) y B: MeCN.

5 Ejemplo 2: determinación de la potencia inhibidora

GCS. los valores de CI₅₀ para determinar la actividad de GCS se midieron utilizando células vivas (macrófagos RAW-267 cultivados hasta confluencia en RPMI-1640 + suero bovino fetal al 10% (BSA) en una incubadora con 5% de CO₂). Las células se lavaron con medio RPMI sin suero (3 x 5 ml) y a continuación se expusieron a 3 ml de RPMI + conduritol B-epóxido 0,3 mM, inhibidor sometido a ensayo y 5 nmoles de complejo de 6-[N-Metil-N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-il)aminododecanoil]esfingosil-β-d-glucósido (C6-NBD-glucosilceramida) con BSA, sucesivamente. Las células se incubaron durante una hora a 37° Celsius y se lavaron con medio sin suero (5x5 ml). Se añadió un tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 5,8, 0,75 ml y el matraz se colocó sobre hielo. Las células se retiraron mediante raspado y las células cosechadas se recogieron en un vial que se sumergió inmediatamente en nitrógeno líquido. El producto lisado celular congelado se suspendió en 3 ml de metanol y se extrajo con cloroformo (3 ml). Después de la extracción, se añadió una solución de NaCl al 0,73% (2 ml). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo una vez más con cloroformo (1 ml). Las capas de cloroformo combinadas se aislaron y se concentraron a 30-40°C bajo un flujo de nitrógeno. Los lípidos se separaron mediante cromatografía en capa fina (placas HP-TLC de gel de sílice de 6020x10, Merck) utilizando cloroformo/metanol/CaCl₂ acuoso 15 mM (60:35:8, v/v/v) como disolvente en desarrollo. Los lípidos marcados con NBD se identificaron utilizando patrones, se visualizaron con un generador de imágenes Typhoon Trio Variable Mode (excitación a 488 nM, emisión a 520 nM) y se cuantificaron con el soporte lógico ImageQuant TL.

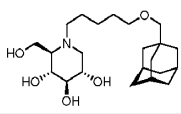
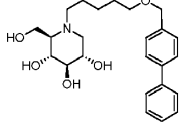
GBA1. Los valores de CI₅₀ para GBA1 se midieron utilizando enzima humana recombinante (Cerezyme, Sanofi). La actividad de GBA1 se determinó con el sustrato artificial 4-metilumbeliferil-β-glucósido (4-MU-β-glucósido, Sigma) como se describió previamente (Aerts et al. EUR. J. Biochem.1985, 150, 565-574).

Brevemente, la enzima se incubó en ausencia y presencia del inhibidor sometido a ensayo con 4-MU-β-glucósido 3,7 mM en tampón McIlvaine (tampón de citrato 0,1 M y de fosfato 0,2 M), pH 5,2, en presencia de Triton X-1100 al 0,1% y taurocolato de sodio al 0,2 (p/v) a 37°C. La reacción se detuvo mediante la adición de glicina/NaOH (pH 10,6). La cantidad de 4-MU liberada se determinó con un fluorímetro PerkinElmer Life Sciences LS30.

GBA2. Los valores de CI₅₀ para GBA2 se midieron utilizando una fracción de membrana obtenida de bazo con Gaucher tratado durante 30 min con conduritol B-epóxido 1 mM para inhibir irreversiblemente la actividad residual de GBA1. La actividad de la glucosilceramidasa no lisosomal GBA2 en la preparación se midió con el sustrato artificial 4-metilumbeliferil-β-glucósido (4-MU-β-glucósido, Sigma) como se describió previamente (van Weely et al. Biophys. Acta 1993, 1181,55-62). Brevemente, la preparación enzimática se incubó en ausencia y presencia del inhibidor sometido a ensayo con 3,7 mM de 4-MU-β-glucósido en tampón McIlvaine (tampón de citrato 0,1 M y de fosfato 0,2 M), pH 5,8. Los ensayos se realizaron a 37°C y se detuvieron mediante la adición de glicina/NaOH (pH 10,6). La cantidad de 4-MU liberada se determinó con un fluorímetro PerkinElmer Life Sciences LS30.

Glicosidasas intestinales. Los valores de CI₅₀ de lactasa (lactasa/florizin hidrolasa), maltasa y sacarasa (sacarasa-isomaltasa) se midieron con sustratos disacáridos naturales utilizando productos homogeneizados de intestino de ratón recién aislado como se describió anteriormente (Wennekes et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 1088 -1097). La glucosa liberada de los sustratos disacáridos correspondientes se determinó enzimáticamente como se describió anteriormente (Andersson et al. BioChem.Pharmacol. 2000, 59, 821-829).

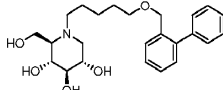
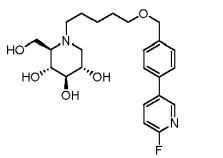
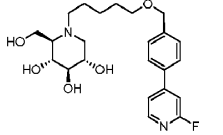
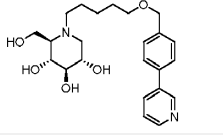
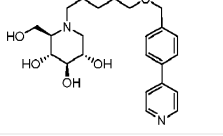
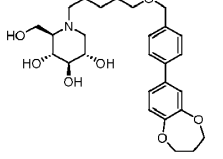
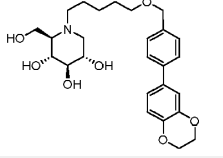
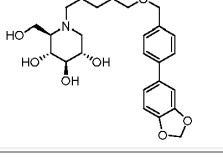
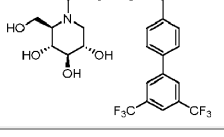
Ejemplo 3: potencia inhibidora de derivados de desoxinojirimicina de la configuración D-gluco frente a GCS, GBA1 y GBA2

número de compuesto	estructura	GCS [nM]	GBA2 [nM]	GBA1 [nM]
1		200	2	100
3		40	0,7	1000

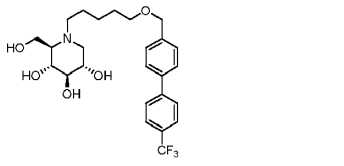
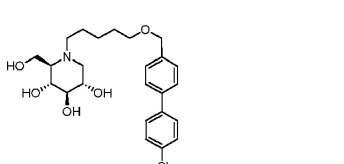
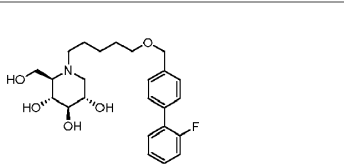
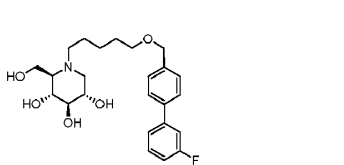
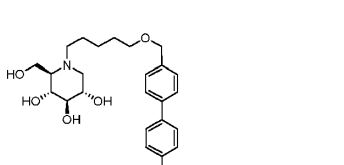
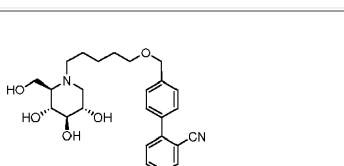
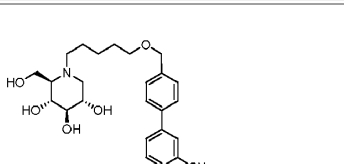
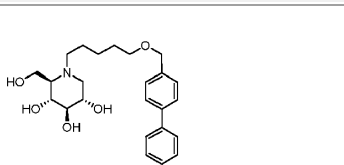
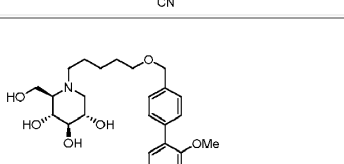
ES 2 687 843 T3

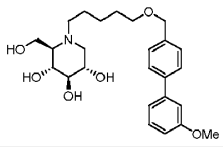
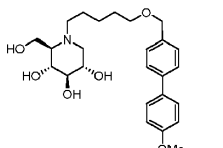
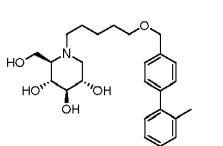
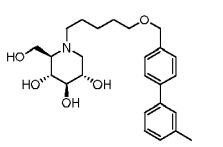
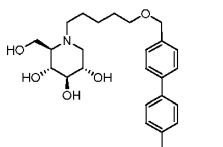
número de compuesto	estructura	GCS [nM]	GBA2 [nM]	GBA1 [nM]
4		50	2	10,000
5		40	1	10,000
6		25	0,08	250
7		25	0,08	200
8		25	0,12	200
9		25	0,08	100
10		15	2	12500
11		200	2	500
12		200	3	1500
13		75	2	300

ES 2 687 843 T3

número de compuesto	estructura	GCS [nM]	GBA2 [nM]	GBA1 [nM]
14		50	3	1250
15		750	5	3000
16		150	4	2000
17		200	10	3000
18		2000	10	2000
19		25	10	3000
20		25	10	3000
21		25	10	2500
22		20	15	800

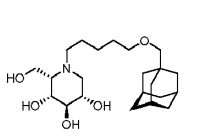
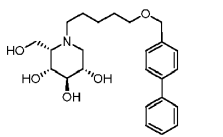
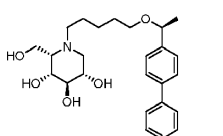
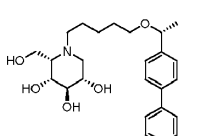
ES 2 687 843 T3

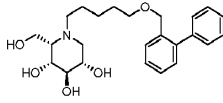
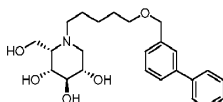
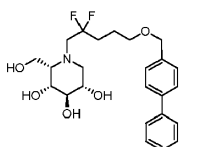
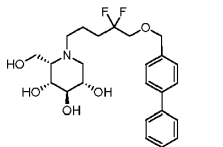
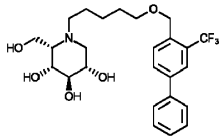
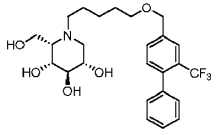
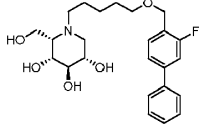
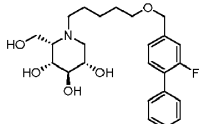
número de compuesto	estructura	GCS [nM]	GBA2 [nM]	GBA1 [nM]
23		20	10	800
24		25	2	500
25		74	2	600
26		25	2	250
27		25	1	400
28		150	5	600
29		50	2	700
30		150	3	350
31		50	0,7	600

número de compuesto	estructura	GCS [nM]	GBA2 [nM]	GBA1 [nM]
32		150	20	2500
33		25	10	2500
34		25	0,5	70
35		100	2	250
36		100	3	250

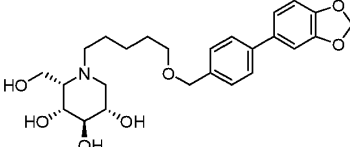
Ejemplo 4: potencia inhibidora de derivados de desoxiojirimicina de la configuración *L-ido* frente a GCS, GBA1 y GBA2

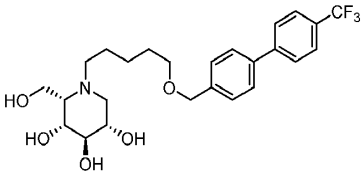
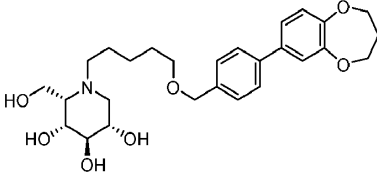
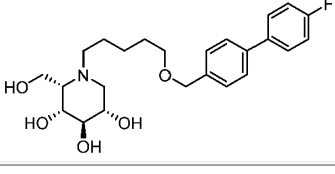
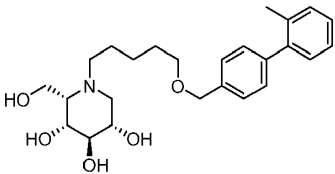
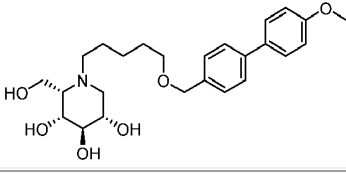
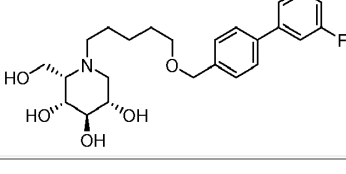
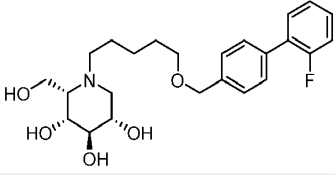
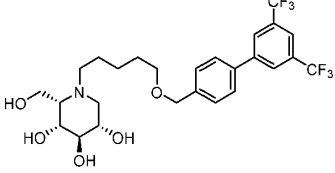
5

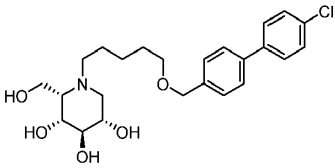
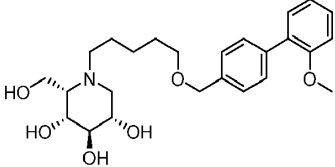
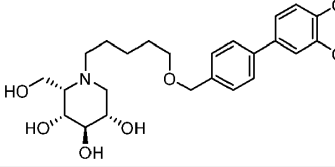
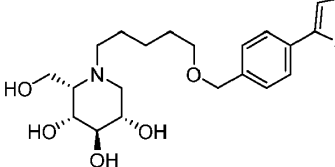
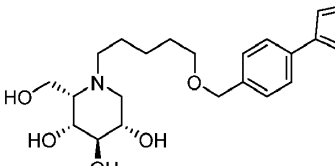
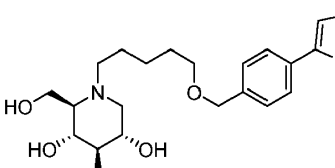
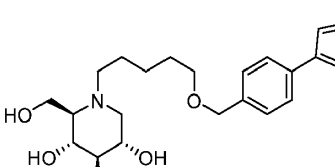
número de compuesto	estructura	GCS [nM]	GBA2 [nM]	GBA1 [nM]
2		100	1	2000
37		3	1	12500
38		30	2	10000
39		40	1	10000

número de compuesto	estructura	GCS [nM]	GBA2 [nM]	GBA1 [nM]
40		25	3	15000
41		75	2	20000
42		20	2	50000
43		15	2	12500
44		3	0,1	5000
45		3	0,1	6000
46		5	0,4	8000
47		2,5	0,6	6000

Ejemplo 5: compuestos representativos adicionales de la estructura general I, que se pueden preparar siguiendo la ruta A o la ruta B

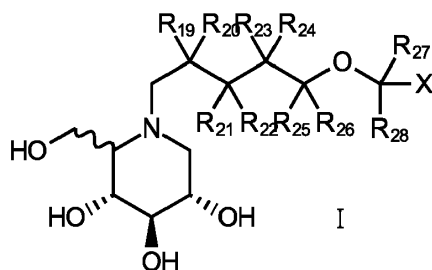
número compuesto	tipo compuesto	estructura
51	L-ido desoxinojirimicina	

número compuesto	tipo compuesto	estructura
52	L-ido desoxinojirimicina	
53	L-ido desoxinojirimicina	
54	L-ido desoxinojirimicina	
55	L-ido desoxinojirimicina	
56	L-ido desoxinojirimicina	
57	L-ido desoxinojirimicina	
58	L-ido desoxinojirimicina	
59	L-ido desoxinojirimicina	

número compuesto	tipo compuesto	estructura
60	L-ido desoxinojirimicina	
61	L-ido desoxinojirimicina	
62	L-ido desoxinojirimicina	
63	L-ido desoxinojirimicina	
64	L-ido desoxinojirimicina	
49	D-gluco desoxinojirimicina	
50	D-gluco desoxinojirimicina	

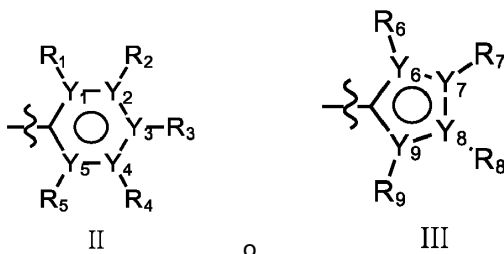
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de estructura general I:



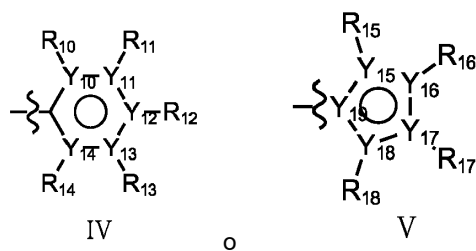
5 en donde:

- cada uno de R₁₉-R₂₆ se seleccionan independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- X es



en donde

- Y₁-Y₅ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁-Y₅ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁-Y₅ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
- Y₆-Y₉ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y₆-Y₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- uno de R₁-R₉ es



30 y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;

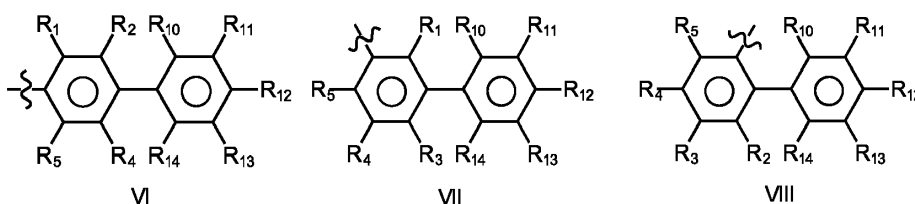
- Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁₀-Y₁₄ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁₀-Y₁₄ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
- Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo

de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;

▪ R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado u oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈;

o una sal, éster, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

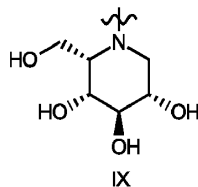
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X =



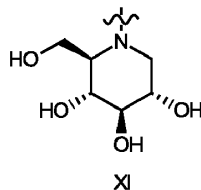
en donde cada uno del grupo que consiste en R₁-R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y R₁₀-R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y/o en donde dos del grupo que consiste en R₁₀-R₁₄ forman un anillo de alquileno o alquilendioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R₂₇ es H y R₂₈ es metilo.

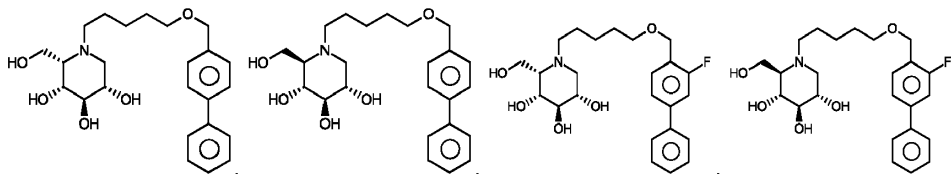
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el radical iminoazúcar tiene la configuración *L-ido* IX:

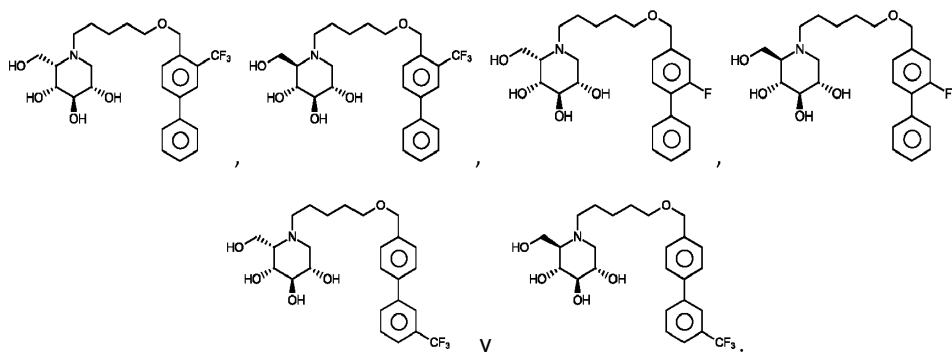


5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el radical iminoazúcar tiene la configuración *D-gluco* XI:

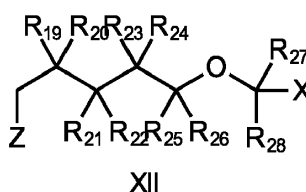


6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, seleccionado del grupo que consiste en





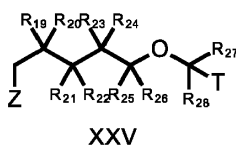
- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad que implica niveles irregulares de glucosilceramida y/o glicosilceramidas superiores.
- 15 10. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad que implica niveles irregulares de glucosilceramida y/o glicosilceramidas superiores es un trastorno de almacenamiento lisosómico, tal como la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, gangliosidosis GM1, Sialidosis, enfermedad de Niemann Pick tipo C y AMRF, o un síntoma de una de las enfermedades clasificadas colectivamente como síndrome metabólico, tales como obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad renal poliquística, diabetes tipo II e inflamación crónica, o un trastorno neurodegenerativo, tal como Enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy o aterosclerosis.
- 20 11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 para inhibir la glucosilceramida sintasa (GCS) y/o la glucosilceramidasa neutra (GBA2) in vitro.
- 25 12. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende la alquilación de *D-gluco* o *L-ido* desoxinojirimicina con un haluro de alquilo de estructura



en donde

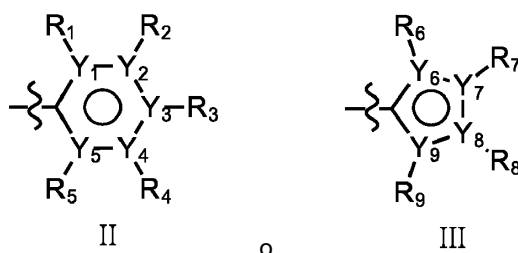
- Z = bromuro, yoduro, mesilato, tosilato o triflato.

13. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende la alquilación de *D-gluco* o *L-ido* desoxinojirimicina con un haluro de alquilo de estructura



en donde

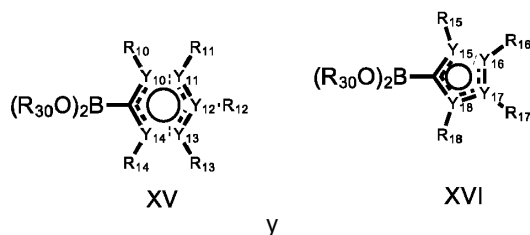
- Z = mesilato, tosilato, triflato o haluro, preferiblemente Br o I
- cada uno de R₁₉-R₂₆ se selecciona independientemente entre H, F, Me o Et;
- R₂₇ y R₂₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, CF₃ y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- T es



en donde

- 5 ◦ Y₁-Y₅ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁-Y₅ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁-Y₅ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
- 10 ◦ Y₆-Y₉ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O y comprenden al menos uno de los átomos de S, N u O, con la condición de que Y₆-Y₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, y con la condición de que si uno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₆-Y₉ es un átomo de S u O, el grupo R anclado a cualquier átomo de N se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, IV y V, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- 15 ◦ uno de R₁-R₉ es un haluro, preferiblemente bromuro o yoduro, o un mesilato, tosilato o triflato, y el resto de R₁-R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado y oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- y posteriormente comprende una reacción de acoplamiento con un ácido o éster borónico del grupo que consiste en

20



en donde

- 25 ◦ Y₁₀-Y₁₄ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C y N con la condición de que no más de dos de Y₁₀-Y₁₄ sean un átomo de N, y con la condición de que si uno o dos de Y₁₀-Y₁₄ son un átomo de N, el grupo R anclado a ese átomo de N esté vacío;
- 30 ◦ Y₁₅-Y₁₈ se seleccionan independientemente del grupo de átomos de C, S, N y O e Y₁₉ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de C y un átomo de N, con la condición de que Y₁₅-Y₁₉ comprendan como máximo un átomo de S, como máximo un átomo de N y/o como máximo un átomo de O, con la condición de que si uno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de S, N y/u O esté vacío, y con la condición de que si ninguno de Y₁₅-Y₁₉ es un átomo de S u O, el grupo anclado a cualquier átomo de N se seleccione del grupo que consiste en H o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y con la condición de que los átomos de O y S no estén presentes simultáneamente;
- 35 ◦ R₁₀-R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado u oxialquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y/o en donde dos de R₁₀-R₁₈ forman un anillo de alquileno o alquilandioxi fusionado lineal o ramificado en dos átomos adyacentes de Y₁₀-Y₁₈;
- R₃₀ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo lineal o ramificado, y un grupo aromático de acuerdo con la estructura general IV o V.

Biosynthesis and degradation of glycosphingolipids
 In indicated those lysosomal storage diseases emanable to therapy with GCS inhibitor

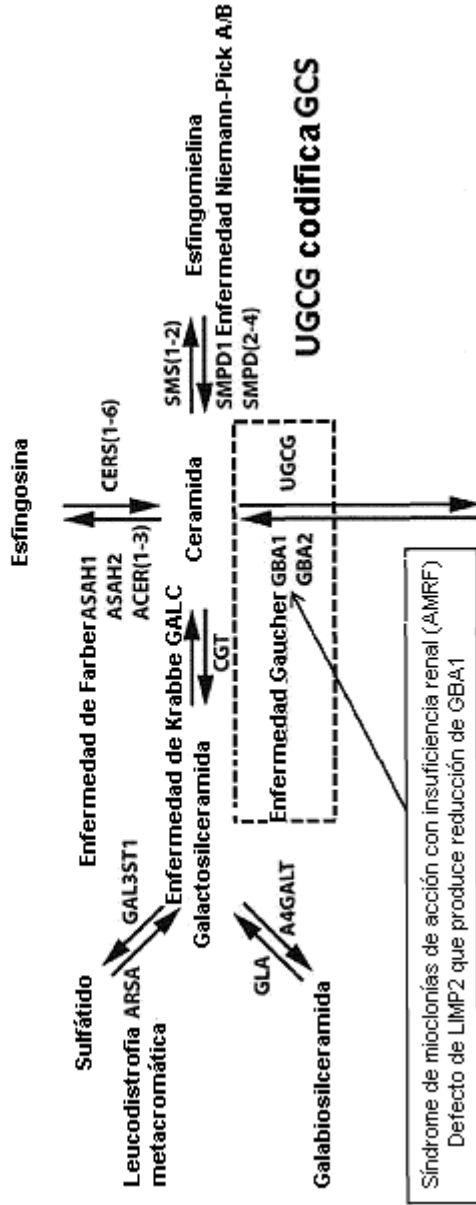


Fig. 1

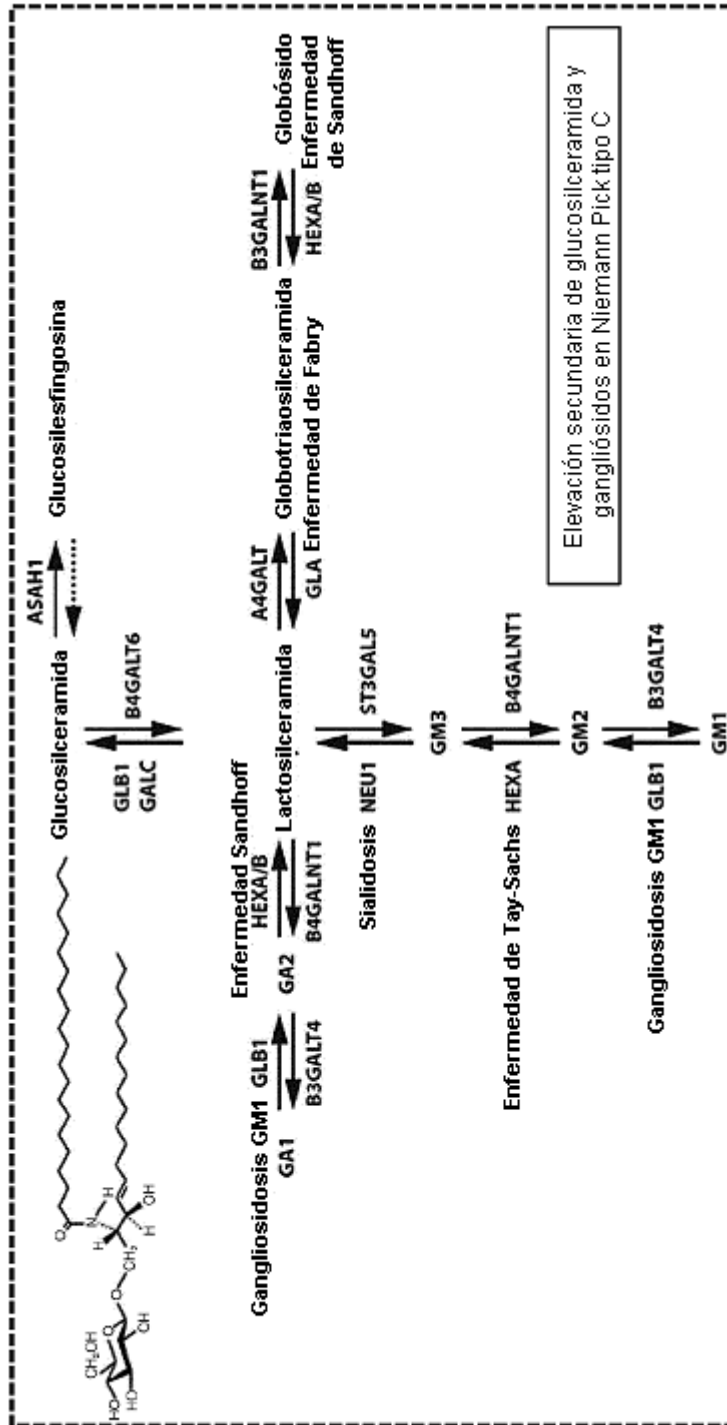


Fig. 1, Cont