

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 545**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70	(2006.01)	A61K 31/6615	(2006.01)
A61K 31/575	(2006.01)	A61K 31/675	(2006.01)
A61K 31/661	(2006.01)	A61K 31/685	(2006.01)
A61K 31/7072	(2006.01)	A61K 31/7008	(2006.01)
A61K 31/708	(2006.01)	A61K 31/7012	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)	A61K 31/513	(2006.01)
A61K 31/52	(2006.01)		
A61K 31/5375	(2006.01)		
A61K 31/58	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2008 PCT/GB2008/002207**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2008 WO09001097**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008 E 08762509 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 2182936**

54 Título: **Terapia de reducción de sustrato**

30 Prioridad:

27.06.2007 GB 0712494

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

20.01.2021

73 Titular/es:

**THE CHANCELLOR, MASTERS AND SCHOLARS OF THE UNIVERSITY OF OXFORD (50.0%)
University Offices, Wellington Square
Oxford OX1 2JD, GB y
THE UNITED STATES OF AMERICA AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVICES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PLATT, FRANCES, MARY;
LLOYD-EVANS, EMYR y
PORTER, FORBES, DENNISON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 802 545 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

Terapia de reducción de sustrato

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades que tienen un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C.

10 Antecedentes de la invención

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) es un trastorno autosómico recesivo causado por un error innato de la biosíntesis de colesterol. Se estima que SLOS tiene una incidencia de 1:1590 a 1:60 000 nacidos vivos, lo que lo convierte en el quinto trastorno recesivo más común en personas caucásicas (Am. J. Med. Genetics, 2006; 140; p2057-62). Las manifestaciones clínicas de SLOS son extremadamente variables. En el extremo severo del espectro, el SLOS es un trastorno letal, cuyas características típicas incluyen microcefalia, polidactilia postaxial, sindactilia del segundo y tercer dedo del pie, paladar hendido, anomalías genitales, retraso del crecimiento y retraso mental. Los casos leves de SLOS combinan estigmas físicos menores con discapacidades en el comportamiento y el aprendizaje. El retraso del crecimiento intrauterino es común y la falla de crecimiento postnatal afecta a la mayoría de los bebés con SLOS. Al menos el 95% de los pacientes con SLOS presentan algún grado de retraso mental y discapacidades en el aprendizaje. (Mol Genet Metab 2000; 71(1-2):163-74; Ann Hum Genet 2003; 67(Pt 3):269-80)

Bioquímicamente, el SLOS es causado por una deficiencia en β 3-hidroxisterol A7-reductasa. Esta es una enzima ER dependiente de NADPH que cataliza la reducción del doble enlace C7 (8) del anillo de clase II 7-deshidrocolesterol (7-DHC) para producir colesterol en el paso final de la biosíntesis de colesterol, a través de la vía Kandutsch-Russel (Figura 1) (Am J Hum Genet 1998;63(1):55-62). Esto da como resultado una disminución de los niveles de colesterol en todas las células y tejidos y un aumento de los precursores de esteroides. En particular, esto da como resultado un aumento en el precursor del colesterol 7-DHC (Mol Genet Metab 2000;71(1-2):163-74).

Una posible terapia para pacientes con SLOS es aumentar el colesterol en la dieta para compensar el bloqueo endógeno en la biosíntesis de colesterol. Sin embargo, en los pacientes esta terapia produce un beneficio clínico limitado. El aumento del colesterol en la dieta no altera significativamente el nivel de colesterol o 7-DHC en el líquido cefalorraquídeo, lo que puede explicar por qué la mejora mental en respuesta a esta terapia es muy limitada (Mol Genet Metab 2000;71(1-2):154-62). Para una terapia más efectiva, puede ser necesario reducir el almacenamiento de 7-DHC además de aumentar los niveles de colesterol (Mol Genet Metab 2000;71(1-2):163-74). Las terapias actuales combinan el aumento del colesterol administrado de forma exógena a la vez que se intenta reducir los niveles de 7-DHC mediante la inhibición de la síntesis de esteroides de novo con el uso de simvastatina (Mol Genet Metab 2005;85(2):96-107). Sin embargo, existe la necesidad de una mayor comprensión de los efectos de la elevación de 7-DHC dentro de la célula, lo que puede conducir a la identificación de objetivos adicionales para una intervención terapéutica.

Las células obtienen colesterol ya sea por síntesis de novo (Figura 1) o exógenamente mediante la unión de partículas de LDL a los receptores de LDL en la membrana plasmática (PM) y la posterior absorción endocítica en invaginaciones recubiertas de clatrina (Figura 1) (Mol Genet Metab 2002; 75(4):325-34). El colesterol libre se libera de la partícula de LDL a través de la acción de la lipasa ácida en el endosoma tardío. Desde aquí se transporta al ER, donde puede reciclarse a la PM o esterificarse. Como las terapias actuales de SLOS se centran en aumentar el suministro de colesterol exógeno, un estudio reciente (Mol Genet Metab 2002; 75(4):325-34) se ha centrado en el efecto del aumento de las concentraciones intracelulares de 7-DHC sobre la internalización, el transporte y el metabolismo del colesterol derivado de LDL. El cultivo de fibroblastos de pacientes con SLOS en suero deficiente en lipoproteínas (LPDS, que no contiene LDL) reduce el colesterol derivado de una fuente exógena. Esto da como resultado una regulación positiva de la vía de síntesis de colesterol endógeno, lo que conduce a la acumulación intracelular de 7-DHC en células SLOS (debido a la incapacidad de convertir 7-DHC en colesterol). El efecto del almacenamiento de 7-DHC en el transporte de colesterol libre se evaluó mediante la nueva adición de LDL al medio de cultivo durante 24 h después de una incubación inicial de 5 días en medio suplementado con LPDS. En condiciones de acumulación de 7-DHC en células SLOS, se encontró que el colesterol libre derivado de LDL se acumula en el sistema de endosomas tardíos/lisosomas (LE/Lys) (confirmado por microscopía electrónica, Mol Genet Metab 2002; 75(4):325-34). Estos resultados indican que los pacientes con SLOS no pueden utilizar completamente la suplementación dietética de colesterol. El documento WO 03/037338 describe moléculas pequeñas para el tratamiento de SLOS. El documento WO 00/62780 describe miglustat para el tratamiento de la enfermedad de Niemann - Pick tipo C. Steiner, R. y otros. J. Lipid Research 2000, vol. 41, núm. 9, páginas 1437-1447 describen el uso beneficioso del colesterol dietético suplementario en el tratamiento de pacientes con SLOS. El documento WO 2005/009349 A describe el uso de 5-azacitidinas para el tratamiento de SLOS, solas o en combinación con un inhibidor de HDAC.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar tratamientos mejorados para SLOS y trastornos relacionados.

65 Resumen de la invención

La invención se define en las reivindicaciones.

La presente invención se refiere a los hallazgos presentados en la presente descripción de que la acumulación en células SLOS del anfifílico de clase II 7-DHC provoca un almacenamiento y transporte anormales de los esfingolípidos en el sistema LE/Lys (un fenotipo celular similar a la enfermedad de Niemann-Pick tipo C), y que el tratamiento de tales células con un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos corrige estas anomalías. Estos hallazgos respaldan la idea de que los inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos pueden mejorar el defecto de transporte de colesterol intracelular asociado con SLOS. Por lo tanto, tales inhibidores tienen un posible beneficio terapéutico para pacientes con SLOS y para pacientes de otras enfermedades que tienen un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C.

Por consiguiente, la presente descripción proporciona un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C.

La descripción proporciona, además, un método para tratar una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.

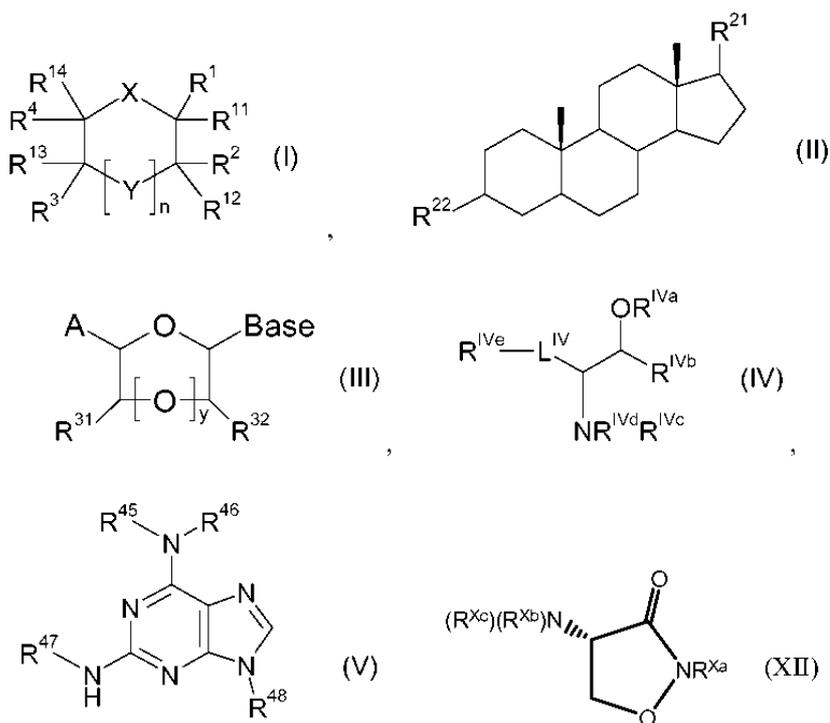
La descripción proporciona, además, una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.

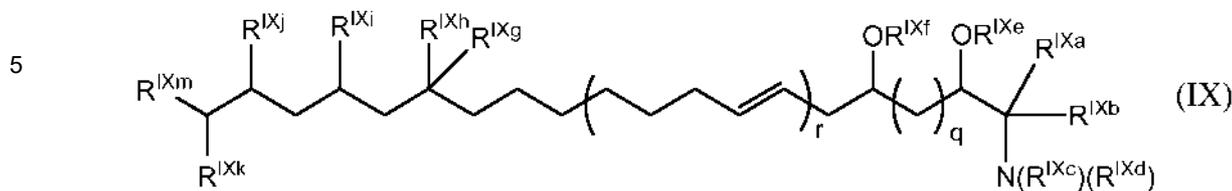
La descripción proporciona, además, el uso de un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C.

La descripción proporciona, además, un agente para el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, que comprende un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.

Típicamente, el compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de la siguiente fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (IX) o fórmula (XII) o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

Por consiguiente, la descripción proporciona además un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, dicho compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (IX) o fórmula (XII):





en donde:

X es O, S o NR⁵;

15 R⁵ es hidrógeno, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-arilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-O-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido o C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, o R⁵ forma, junto con R¹, R¹¹, R⁴ o R¹⁴, un grupo C₁₋₆ alquileo sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo y C₁₋₂₀ alquileo están opcionalmente interrumpidos por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo;

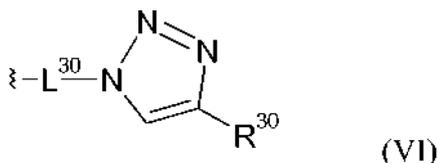
n es 0 o 1;

25 Y es O, S o CR⁶R¹⁶;

30 R¹, R¹¹, R⁴ y R¹⁴, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, siempre que uno de R¹, R¹¹, R⁴ y R¹⁴ puedan formar, junto con R⁵, un grupo C₁₋₆ alquileo sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

35 R², R¹², R³, R¹³, R⁶ y R¹⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

40 R²¹ se selecciona de oxo, -L³⁰-R²³, -L³⁰-C(O)N(H)-R²⁴ y un grupo de la siguiente fórmula (VI):



L³⁰ es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido que está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

50 R²³ es carboxilo, hidroxilo, éster, éster de fosfonato, éster de fosfato, ácido fosfórico y ácido fosfónico;

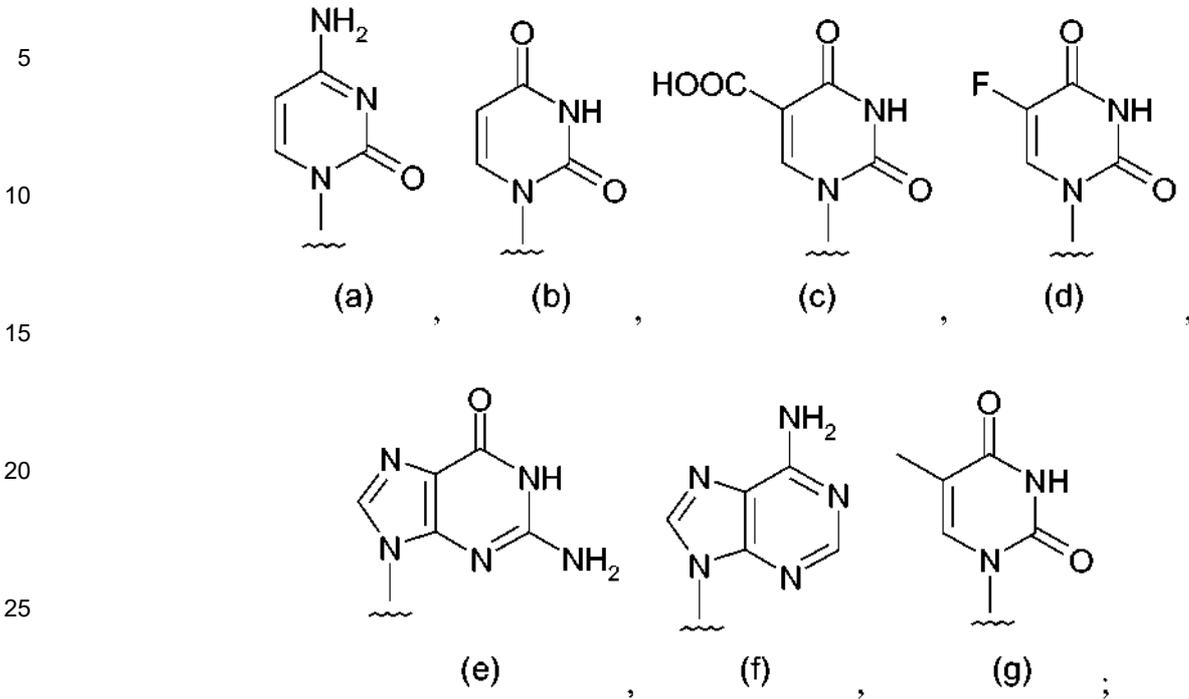
R²⁴ es C₁₋₂₀ alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados de carboxilo, hidroxilo, éster, éster de fosfonato, éster de fosfato, ácido fosfórico y ácido fosfónico, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

55 R³⁰ es C₁₋₂₀ alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados de carboxilo, hidroxilo, éster, amino, éster de fosfonato, éster de fosfato, ácido fosfórico y ácido fosfónico, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

60 R²² es hidroxilo, oxo, aciloxi, ácido fosfórico o -OC(O)-alk-C(O)OH, en donde alk es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido que está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

La base se selecciona de un grupo de cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g):

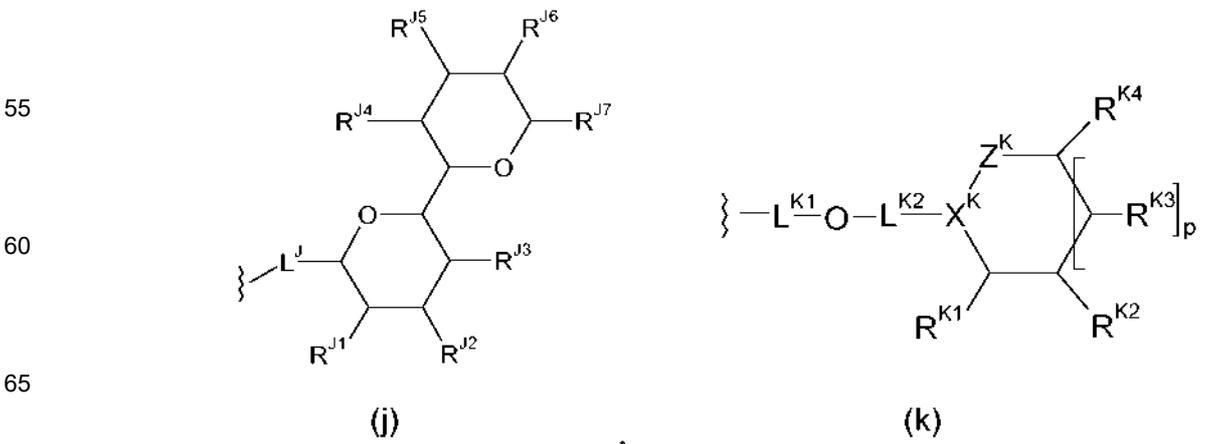
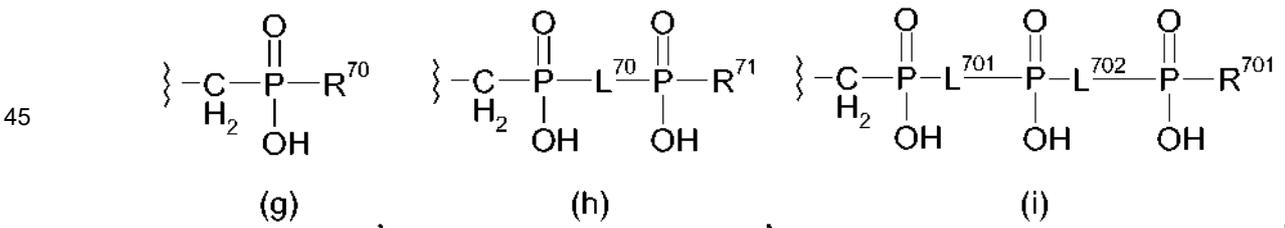
65



30 y es 0 o 1;

R^{31} es OH; R^{32} es H u OH; o, siempre que y sea 0, R^{31} y R^{32} juntos forman $-O-C(R^{33})(R^{34})-O-$, en donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente de H y metilo;

35 A es C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquileno-arilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquileno- C_{3-20} heteroarilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquileno- C_{3-25} cicloalquilo sustituido o no sustituido o C_{1-20} alquileno- C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde dicho C_{1-20} alquilo y C_{1-20} alquileno están opcionalmente interrumpidos por N(R'), o, S o arileno, en donde R' es H, C_{1-6} alquilo o arilo, o A es un grupo de cualquiera de las siguientes fórmulas (g) a (k):



L⁷⁰, L⁷⁰¹ y L⁷⁰² se seleccionan independientemente de -O-, -C(R³⁵)(R³⁶)- y -NH-, en donde R³⁵ y R³⁶ se seleccionan independientemente de H, OH y CH₃;

5 R⁷⁰, R⁷¹ y R⁷⁰¹ se seleccionan de OH, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, C₁₋₁₀ alquilamino sustituido o no sustituido y -L⁷¹-(X²)_m-L⁷²-R⁷²; en donde m es 0 o 1; X² es O, S, -C(R⁴⁵)(R⁴⁶)- u -O-C(R⁴⁵)(R⁴⁶)-, en donde R⁴⁵ y R⁴⁶ se seleccionan independientemente de H, OH, ácido fosfónico o una sal de ácido fosfónico; L⁷¹ y L⁷² se seleccionan independientemente de un enlace simple y C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquileo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno, en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo; y R⁷² es C₃₋₂₅ cicloalquilo o C₃₋₂₀ heterociclilo;

L^J es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido;

15 R^{J1}, R^{J2}, R^{J3}, R^{J4}, R^{J5}, R^{J6} y R^{J7}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido, -N(H)C(O)CH=CH-R^{J8}, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno, y en donde R^{J8} es C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido;

20 L^{K1} y L^{K2}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de un enlace simple y C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido;

X^K es N o C(R^{K6}), en donde R^{K6} es H, COOH o éster;

25 Z^K es O o CH(R^{K5});

p es 0 o 1;

30 R^{K1}, R^{K2}, R^{K3}, R^{K4} y R^{K5}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

35 R^{IVa} y R^{IVd}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido;

R^{IVb} es H, arilo sustituido o no sustituido, -CH=CHR^{IVf}, o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo;

40 R^{IVc} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o -C(O)R^{IVg};

R^{IVf} es H o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

45 R^{IVg} es H o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

50 R^{IVe} es H, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo, -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, arilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido o C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

55 L^{IV} es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquileo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

60 R⁹¹ y R⁹², que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y -L⁹¹-R⁹⁵, en donde L⁹¹ es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo y dicho C₁₋₂₀ alquileo están opcionalmente interrumpidos por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo, y en donde R⁹⁵ es arilo sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₁₀ alquilamino o di(C₁₋₁₀)alquilamino;

65 R⁹³ es -L⁹²-R⁹⁶, en donde L⁹² es un enlace simple o C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquileo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno, y en donde R⁹⁶ es amido o arilo sustituido o no sustituido;

R^{9a} es H o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

R^{IXa} es H, COOH o un éster sustituido o no sustituido;

R^{IXb} es un C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido;

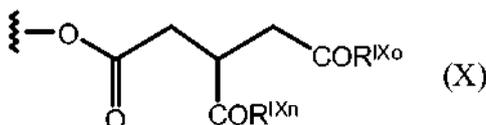
R^{IXc} y R^{IXd}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido y fenilo sustituido o no sustituido;

R^{IXe} y R^{IXf}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y acilo sustituido o no sustituido;

ya sea (a) uno de R^{IXg} y R^{IXh} es H y el otro es OR^{IXr}, en donde R^{IXr} se selecciona de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y acilo sustituido o no sustituido, o (b) R^{IXg} y R^{IXh} juntos forman un grupo oxo;

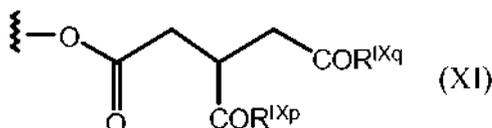
R^{IXi} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₆ alcoxi sustituido o no sustituido y fenilo sustituido o no sustituido;

R^{IXj} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o un grupo de la siguiente fórmula (X):



en la que R^{IXn} y R^{IXo}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de OH, C₁₋₆ alcoxi sustituido o no sustituido, fenoxi sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₆ alquilamino sustituido o no sustituido y di(C₁₋₆)alquilamino sustituido o no sustituido;

R^{IXk} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o un grupo de la siguiente fórmula (XI):



en la que R^{IXp} y R^{IXq}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de OH, C₁₋₆ alcoxi sustituido o no sustituido, fenoxi sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₆ alquilamino sustituido o no sustituido y di(C₁₋₆)alquilamino sustituido o no sustituido;

R^{IXm} se selecciona de H y C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o fenileno, en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o fenilo;

R^{Xa} es H, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-arilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileo-O-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido o C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido en donde dichos C₁₋₂₀ alquilo y C₁₋₂₀ alquileo están opcionalmente interrumpidos por N(R'), o, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo; y

R^{Xb} y R^{Xc}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Alternativamente, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es ARN.

Por consiguiente, la descripción proporciona además un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, en donde el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es ARN.

Típicamente, la enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C es distinta de la mucopolisacaridosis y distinta de la mucolipidosis IV. El término "mucopolisacaridosis", como se usa en la presente descripción, incluye todas las mucopolisacaridosis, incluidas las mucopolisacaridosis tipos I, II, III, IV, V, VI y VII.

5 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, siempre que la enfermedad sea distinta de mucopolisacaridosis y distinta de mucolipidosis IV.

10 La descripción proporciona, además, un método para tratar una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, siempre que la enfermedad sea distinta de mucopolisacaridosis y distinta de mucolipidosis IV.

15 La descripción proporciona, además, una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, siempre que la enfermedad sea distinta de mucopolisacaridosis y distinta de mucolipidosis IV.

20 La descripción proporciona, además, el uso de un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, siempre que la enfermedad sea distinta de mucopolisacaridosis y distinta de mucolipidosis IV.

25 La descripción proporciona, además, un agente para el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, que comprende un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, siempre que la enfermedad sea distinta de mucopolisacaridosis y distinta de mucolipidosis IV.

30 Típicamente, el compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de la siguiente fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (IX) o fórmula (XII) o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

35 Por consiguiente, la descripción proporciona además un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, siempre que la enfermedad sea distinta de la mucopolisacaridosis y distinta de la mucolipidosis IV, dicho compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (IX) o fórmula (XII):

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

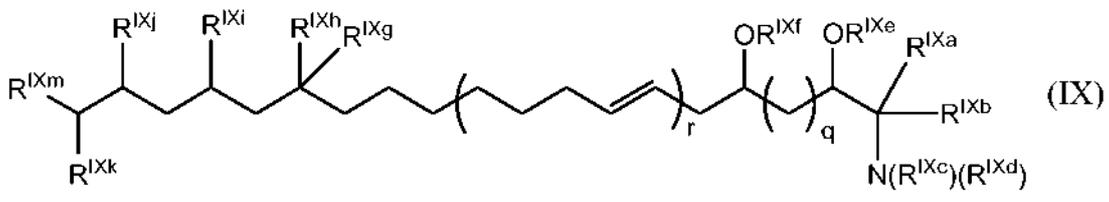
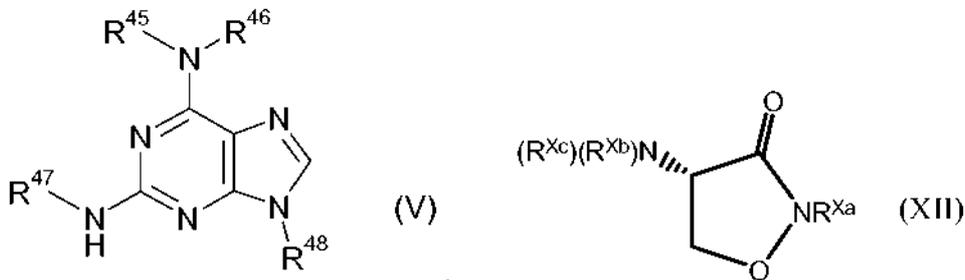
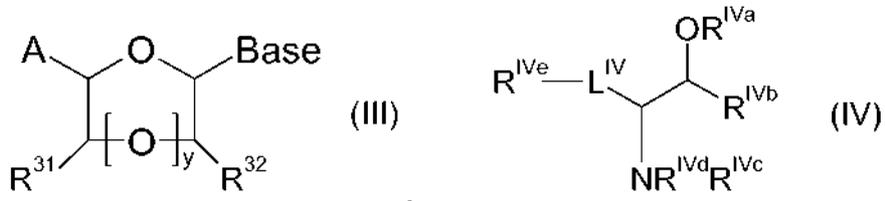
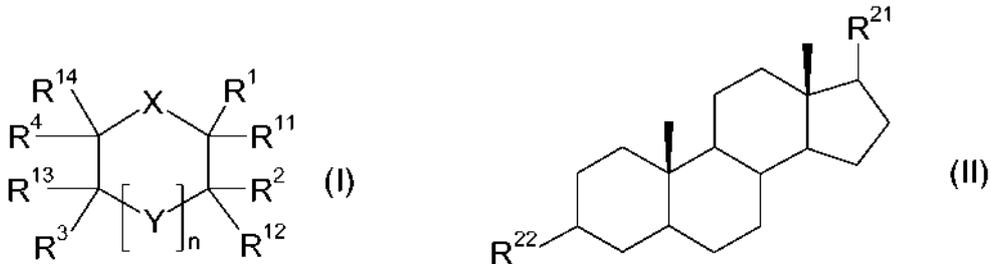
30

35

40

45

50



en donde:

X es O, S o NR⁵;

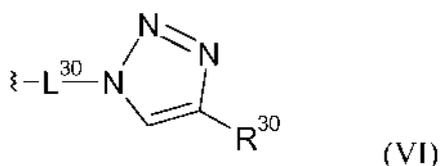
R⁵ es hidrógeno, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileno-arilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileno-C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileno-C₃₋₂₀ cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileno-C₃₋₂₀ heterocicilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileno-O-C₃₋₂₀ heterocicilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido o C₃₋₂₀ heterocicilo sustituido o no sustituido, o R⁵ forma, junto con R¹, R¹¹, R⁴ o R¹⁴, un grupo C₁₋₆ alquileno sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo y C₁₋₂₀ alquileno están opcionalmente interrumpidos por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo;

n es 0 o 1;

Y es O, S o CR⁶R¹⁶,

R¹, R¹¹, R⁴ y R¹⁴, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, siempre que uno de R¹, R¹¹, R⁴ y R¹⁴ pueda formar, junto con R⁵, un grupo C₁₋₆ alquileo sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno; R², R¹², R³, R¹³, R⁶ y R¹⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido -OC₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

R²¹ se selecciona de oxo, -L³⁰-R²³, -L³⁰-C(O)N(H)-R²⁴ y un grupo de la siguiente fórmula (VI):



L³⁰ es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido que está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

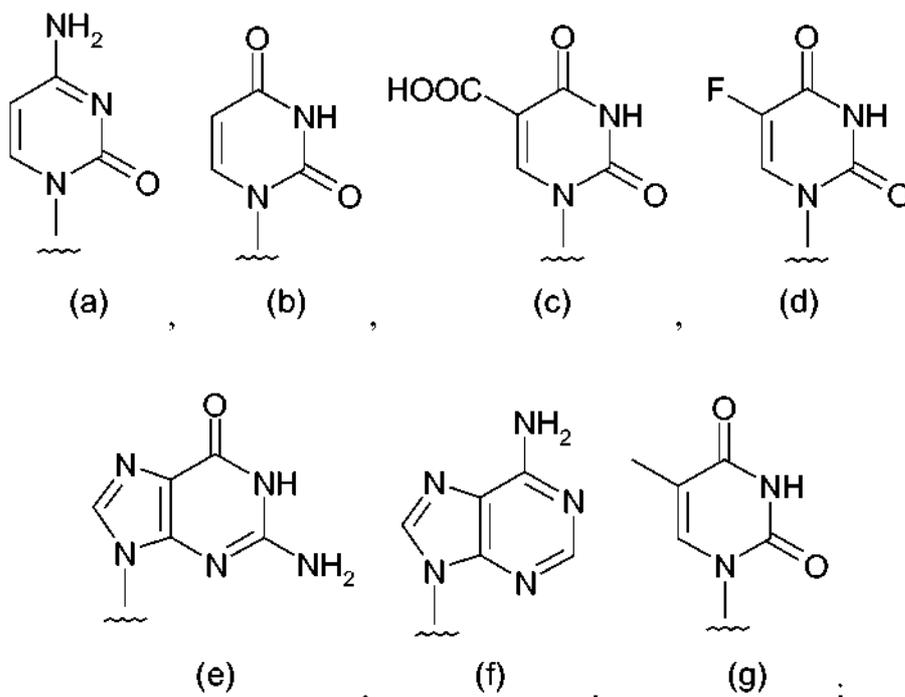
R²³ es carboxilo, hidroxilo, éster, éster de fosfonato, éster de fosfato, ácido fosfórico y ácido fosfónico;

R²⁴ es C₁₋₂₀ alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados de carboxilo, hidroxilo, éster, éster de fosfonato, éster de fosfato, ácido fosfórico y ácido fosfónico, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

R³⁰ es C₁₋₂₀ alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados de carboxilo, hidroxilo, éster, amino, éster de fosfonato, éster de fosfato, ácido fosfórico y ácido fosfónico, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

R²² es hidroxilo, oxo, aciloxi, ácido fosfórico o -OC(O)-alk-C(O)OH, en donde alk es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido que está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

La base se selecciona de un grupo de cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g):

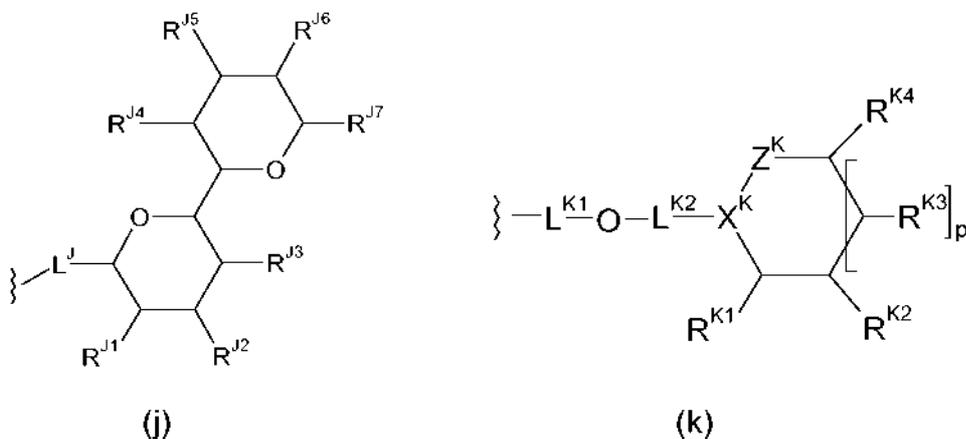
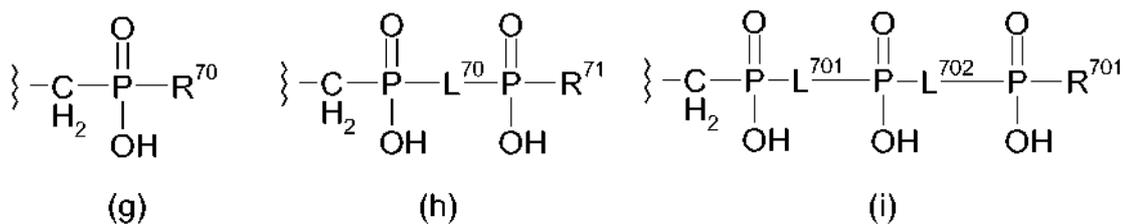


y es 0 o 1;

R³¹ es OH; R³² es H u OH; o, siempre que y sea 0, R³¹ y R³² juntos forman -O-C(R³³)(R³⁴)-O-, en donde R³³ y R³⁴

se seleccionan independientemente de H y metilo;

A es C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileno-arilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileno-C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileno-C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido o C₁₋₂₀ alquileno-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo y C₁₋₂₀ alquileno están opcionalmente interrumpidos por N(R'), o, S o arileno, en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo, o A es un grupo de cualquiera de las siguientes fórmulas (g) a (k):



L⁷⁰, L⁷⁰¹ y L⁷⁰² se seleccionan independientemente de -O-, -C(R³⁵)(R³⁶)- y -NH-, en donde R³⁵ y R³⁶ se seleccionan independientemente de H, OH y CH₃;

R⁷⁰, R⁷¹ y R⁷⁰¹ se seleccionan de OH, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, C₁₋₁₀ alquilamino sustituido o no sustituido y -L⁷¹-(X²)_m-L⁷²-R⁷²; en donde m es 0 o 1; X² es O, S, -C(R⁴⁵)(R⁴⁶)- u -O-C(R⁴⁵)(R⁴⁶)-, en donde R⁴⁵ y R⁴⁶ se seleccionan independientemente de H, OH, ácido fosfónico o una sal de ácido fosfónico; L⁷¹ y L⁷² se seleccionan independientemente de un enlace simple y C₁₋₂₀ alquileno sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquileno está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno, en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo; y R⁷² es C₃₋₂₅ cicloalquilo o C₃₋₂₀ heterociclilo;

L^J es C₁₋₂₀ alquileno sustituido o no sustituido;

R^{J1}, R^{J2}, R^{J3}, R^{J4}, R^{J5}, R^{J6} y R^{J7}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido, -N(H)C(O)CH=CH-R^{J8}, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno, y en donde R^{J8} es C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido;

L^{K1} y L^{K2}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de un enlace simple y C₁₋₂₀ alquileno sustituido o no sustituido;

X^K es N o C(R^{K6}), en donde R^{K6} es H, COOH o éster;

Z^K es O o CH(R^{K5});

p es 0 o 1;

R^{K1}, R^{K2}, R^{K3}, R^{K4} y R^{K5}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido

o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

5 R^{IVa} y R^{IVd}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido;

R^{IVb} es H, arilo sustituido o no sustituido, -CH=CHR^{IVf}, o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo;

10 R^{IVc} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o -C(O)R^{IVg};

15 R^{IVf} es H o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno; R^{IVg} es H o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno; R^{IVe} es H, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo, -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, arilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido o C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

20 L^{IV} es C₁₋₂₀ alquilenos sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilenos está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

25 R⁹¹ y R⁹², que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y -L⁹¹-R⁹⁵, en donde L⁹¹ es C₁₋₂₀ alquilenos sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo y dicho C₁₋₂₀ alquilenos están opcionalmente interrumpidos por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo, y en donde R⁹⁵ es arilo sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₁₀ alquilamino o di(C₁₋₁₀)alquilamino;

30 R⁹³ es -L⁹²-R⁹⁶, en donde L⁹² es un enlace simple o C₁₋₂₀ alquilenos sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilenos está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno, y en donde R⁹⁶ es amido o arilo sustituido o no sustituido;

R⁹⁴ es H o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno; q es 0 o 1;

35 r es 0 o 1;

R^{IXa} es H, COOH o un éster sustituido o no sustituido;

R^{IXb} es un C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido;

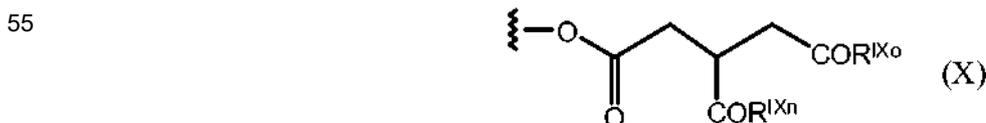
40 R^{IXc} y R^{IXd}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido y fenilo sustituido o no sustituido;

45 R^{IXe} y R^{IXf}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y acilo sustituido o no sustituido;

ya sea (a) uno de R^{IXg} y R^{IXh} es H y el otro es OR^{IXr}, en donde R^{IXr} se selecciona de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y acilo sustituido o no sustituido, o (b) R^{IXg} y R^{IXh} juntos forman un grupo oxo;

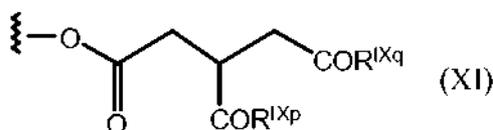
50 R^{IXi} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₆ alcoxi sustituido o no sustituido y fenilo sustituido o no sustituido;

R^{IXj} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o un grupo de la siguiente fórmula (X):



60 en la que R^{IXn} y R^{IXo}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de OH, C₁₋₆ alcoxi sustituido o no sustituido, fenoxi sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₆ alquilamino sustituido o no sustituido y di(C₁₋₆)alquilamino sustituido o no sustituido;

65 R^{IXk} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o un grupo de la siguiente fórmula (XI):



5 en la que R^{IXp} y R^{IXq}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de OH, C₁₋₆ alcoxi sustituido o no sustituido, fenoxi sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₆ alquilamino sustituido o no sustituido y di(C₁₋₆)alquilamino sustituido o no sustituido;

10 R^{IXm} se selecciona de H y C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o fenileno, en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o fenilo;

15 R^{Xa} es H, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-arilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-O-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido o C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo y C₁₋₂₀ alquilen están opcionalmente interrumpidos por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo; y

20 R^{Xb} y R^{Xc}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

25 Alternativamente, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es ARN.

Por consiguiente, la descripción proporciona además un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, en donde el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es ARN, siempre que la enfermedad sea diferente de mucopolisacaridosis y diferente de mucolipidosis IV.

30 Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un diagrama esquemático de los sitios y mecanismos de síntesis, degradación y transporte de lípidos celulares. El colesterol puede sintetizarse de novo en el ER o liberarse alternativamente a través de la acción de la lipasa ácida en el endosoma tardío a partir de partículas de LDL que se internalizan a través de la endocitosis de los receptores de LDL en la membrana plasmática. Las mutaciones genéticas en las enzimas biosintéticas del colesterol en el ER (cursiva) conducirán a la acumulación de la molécula precursora (en negrita) y a la falla para sintetizar de novo el colesterol, lo que conducirá a la enfermedad. En el SLOS, la acumulación de 7-DHC conduce a la inhibición del transporte de lípidos desde el endosoma tardío (cruces) potencialmente a través de la inhibición de la función de NPC1 (círculos) que conduce a una falla en el transporte de colesterol al ER. NPC1 está involucrado en el transporte de glucoesfingolípidos, GSL, sintetizados en el Golgi (un proceso inhibido por inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos), fuera de los endosomas tardíos.

45 La Figura 2 es un diagrama esquemático de la biosíntesis de esfingolípidos, que indica las acciones de los compuestos inhibidores NB-DNJ; NB-DGJ; PDMP (D,L-treo-1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-1-propanol); PPMP (D,L-treo-1-fenil-2-hexadecanoilamino-3-morfolino-1-propanol); fumonisina; miriocina; y L-cicloserina.

La Figura 3 muestra que el almacenamiento de glucoesfingolípidos (GSL) y el transporte anormal en la enfermedad de Niemann-Pick C1 pueden corregirse mediante el tratamiento con NB-DGJ. La Figura 3A muestra el nivel total de GSL (cuantificado por HPLC) en células CHO de tipo silvestre (RA25) y nulas para NPC1 (CT43) tratadas con o sin NB-DGJ 50 μM durante 5 días antes de la cosecha para el análisis de GSL por HPLC. La Figura 3B muestra micrografías de células CHO de tipo silvestre (i, iii) y nulas para NPC1 (ii, iv) que fueron tratadas con (iii, iv) o sin (i, ii) NB-DGJ 50 μM durante 5 días antes del análisis de pulso/caza del transporte de BODIPY-LacCer (pulso de 45 minutos, 50 caza de 1 hora); la reducción en el almacenamiento de GSL con NB-DGJ condujo a una corrección en el transporte endocítico anormal de BODIPY-LacCer desde el sistema endosómico tardío/lisosómico punteado (ii) hasta el Golgi perinuclear (iv). n = 4.

La figura 4 consiste en micrografías que juntas muestran la inducción de un fenotipo NPC en células RAW nulas para colesterol.

60 La figura 5 muestra el transporte endocítico anormal en MEF de SLOS. La Figura 5A consiste en micrografías que muestran MEF de control, de latosterolosis (Sc5d^{-/-}), de desmosterolosis (DHCR24^{-/-}) y de SLOS (DHCR7^{-/-}), que se

cultivaron en medio con FCS al 10 % durante 7 días (paneles superiores) o LPDS al 10 % (para reducir el colesterol derivado de una fuente extracelular) durante 7 días (paneles inferiores). La figura 5B es un gráfico de la absorción total del marcador de fase fluida HRP (eje y) para MEF de control, DHCR7-/- y DHCR24-/- (eje x), que se incubaron con HRP a 3 mg/ml durante 2 horas a 37 °C.

La figura 6 evidencia el almacenamiento de glucoesfingolípidos (GSL) en MEF de Smith-Lemli-Opitz. La Figura 6A consiste en trazas representativas en HPLC de GSL de células SLOS cultivadas en FCS (traza de color rojo) o LPDS (traza de color verde); y la Figura 6B proporciona los niveles totales de GSL para las células de control, de SLOS (DHCR7-/-) y de desmosterolosis (DHCR24-/-) cultivadas en FCS o LPDS.

La figura 7 consiste en micrografías que muestran células MEF de control, de desmosterolosis (DHCR24-/-) y de SLOS (DHCR7-/-), que se cultivaron durante 5 días en medio completo con FCS al 10 % o LPDS al 10 % en presencia o ausencia de NB-DGJ 50 µM.

La figura 8 muestra trazas en HPLC de GSL, que se extrajeron de células MEF cosechadas que se cultivaron durante 5 días en FCS (traza de color naranja), LPDS (traza de color rojo) o LPDS + NB-DGJ (traza de color azul).

La figura 9 consiste en micrografías (a) (FCS = suero fetal bovino), (b) (LPDS = suero deficiente en lipoproteínas) y (c) (LPDS = suero deficiente en lipoproteínas) que muestran la restauración del contenido de lípidos neutros en ER en células SLOS después de tratamiento con NB-DGJ.

Descripción detallada de la invención

El término "inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos", como se usa en la presente descripción, significa un compuesto que puede inhibir la síntesis o expresión de un esfingolípidos.

Típicamente, el esfingolípidos es un glicosfingolípidos (GSL). Más típicamente, el esfingolípidos es un gangliósido. Alternativamente, el esfingolípidos es un GSL neutro.

Los inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos son conocidos o fácilmente identificables, sin excesiva experimentación, mediante el uso de procedimientos conocidos.

Los GSL se sintetizan a partir de ceramida mediante la adición secuencial de monosacáridos mediada por glicosiltransferasas residentes en Golgi. Las dos clases principales de GSL son los GSL neutros (series lacto y globo) y los gangliósidos. Los gangliósidos contienen ácido siálico (ácido neuramínico) y, en consecuencia, están cargados negativamente. La mayoría de los GSL son derivados de glucosa de ceramida. Sin embargo, los GSL basados en galactosa también están presentes y son particularmente abundantes en el SNC. Tales GSL basados en galactosa incluyen los sulfátidos.

Existen varias clases de compuestos que pueden afectar el metabolismo de los esfingolípidos, incluidos los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (IX), (XII) definidos anteriormente. Algunos de estos compuestos (en particular, NB-DNJ) se han empleado en el tratamiento de trastornos congénitos del almacenamiento de glucolípidos (como la enfermedad de Gaucher tipo I, revisada en Aerts JM y otros. *J. Inherit Metab. Dis.* (2006) 29(2-3): 449-453), o como posibles agentes antimicrobianos (por ejemplo, para modular la toxicidad de la toxina del cólera para los glucolípidos de tipo gangliósido, revisado en Svensson M y otros. *Mol Microbiol.* (2003) 47: 453-461).

Los defectos en el catabolismo de GSL provocan una acumulación de GSL. Dichas enfermedades se denominan trastornos de almacenamiento de GSL. Los inhibidores de molécula pequeña como los alquil-iminoazúcares se han desarrollado para inhibir la biosíntesis de glucosilceramida, el primer paso en la biosíntesis de GSL. Tales compuestos son, por lo tanto, inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos que pueden emplearse en la presente invención. La glucosilceramida se sintetiza por la acción de la glucosilceramida sintasa (también conocida como UDP-glucosa: N-acilesfingosina glucosiltransferasa), que cataliza la transferencia de glucosa a ceramida. La inhibición de la glucosilceramida sintasa se puede lograr in vivo mediante inhibidores de molécula pequeña (revisado en Asano N. *Glycobiology* (2003) 13:93-104). La inhibición puede lograrse mediante imitadores de moléculas pequeñas del sustrato, de un estado de transición o de un producto de glucosilceramida sintasa. En términos generales, se pueden deducir tres clases de inhibidores: (1) imitadores del resto de carbohidratos ("imitadores de azúcar"), (2) imitadores del resto de ceramida o esfingosina ("imitadores de lípidos") y (3) imitadores del resto de nucleótidos del sustrato azúcar-nucleótido de la glicosiltransferasa ("imitadores de nucleótidos"). Muchos inhibidores exhiben propiedades de más de una clase. Por ejemplo, los inhibidores pueden exhibir propiedades tanto de (1) como de (2) (por ejemplo, DNJ alquilado y AMP-DNJ, que se analizan a continuación).

Los imitadores de azúcar (1) han recibido considerable atención e incluyen iminoazúcares tales como nojirimicina, N-butildesoxinojirimicina (NB-DNJ) y N-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ) (ver los documentos US 5,472,969; US 5,656,641; US 6,465,488; US 6,610,703; US 6,291,657; US 5,580,884; Platt F, *J. Biol. Chem.* (1994) 269:8362-8365; Platt FM y otros. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* (2003) 358:947-954; y Butters TD y otros. *Glycobiology* (2005) 15: 43-52). La modificación del núcleo de iminoazúcar con una cadena alquílica tal como un grupo butilo (como en NB-DNJ)

o un grupo nonilo (como en NN-DNJ) es importante para las aplicaciones clínicas. Otros derivados de azúcar incluyen N-(5-adamantano-1-il-metoxipentil)-DNJ (AMP-DNJ) (Overkleeft y otros. *J. Biol. Chem.* (1998) 41:26522-26527), α -homogalactonojirimicina (HGJ) (Martin y otros. 1995 *Tetrahedron Letters* 36: 10101-10116), α -homoalonojirimicina (HAJ) (Asano y otros 1997 *J. Nat. Prod.* 60:98-101, Martin y otros 1999 *Bioorg. Med. Chem Lett* 9:3171-3174) y β -1-C-butiril-DGJ (CB-DGJ) (Ikeda y otros 2000 *Carbohydrate Res.* 323:73-80). NB-DNJ produce una disminución medible en los niveles de GSL en un día de tratamiento, y el efecto sobre los niveles de GSL se estabiliza después de 10 días de tratamiento en ratones (Platt FM *J. Biol. Chem.* (1997) 1 de agosto; 272(31):19365-72). Críticamente, tanto NB-DNJ como NB-DGJ penetran en el SNC sin efectos significativos sobre el comportamiento o el desarrollo del SNC, y se ha demostrado que el tratamiento de ratones adultos con NB-DNJ o NB-DGJ no causa efectos secundarios neurológicos (U Andersson y otros., *Neurobiology of Disease*, 16 (2004) 506-515). NB-DGJ dio como resultado una marcada reducción en el contenido total de gangliósidos y GM1 en el cerebro-tallo cerebral (Kasperzyk y otros. *J. Lipid Res.* (2005) 46:744-751).

Los imitadores de lípidos (2) se han desarrollado para inhibir la biosíntesis de esfingolípidos (Abe A. y otros. *J. Biochem Tokyo* (1992) 111:191-196. Revisado en Asano N. *Glycobiology* (2003) 13:93-104). Los inhibidores basados en ceramida incluyen D,L-treo-1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-1-propanol (PDMP) y D,L-treo-1-fenil-2-hexadecanoilamino-3-morfolino-1-propanol (PPMP). Posteriormente se han desarrollado numerosos derivados como: D-treo-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (P4), 4'-hidroxi-P4 (pOH-P4) y 3',4'-etilendioxo-P4 (EtDO-P4; Genz-78132, Genzyme). L-DMDP (Yu CY y otros. *Chem Commun (Camb)*. 7 de septiembre de 2004; (17):1936-7). Los inhibidores de molécula pequeña de galactosiltransferasas también se han desarrollado y se describen en Chung SJ, *Bioorg Med Chem Lett.* 1 de diciembre de 1998; 8(23):3359-64.

La biosíntesis de esfingolípidos también puede verse afectada por el uso de inhibidores de molécula pequeña de glicosidasas, glicosiltransferasas y otras enzimas como transferasas y sintasas, que actúan en la vía ascendente o descendente de la glucosilceramida sintasa o galactosilceramida sintasa. Tales inhibidores pueden inhibir la síntesis de un esfingolípidos y, por lo tanto, son inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos que pueden emplearse en la presente invención.

Los inhibidores de las glicosidasas y glicosiltransferasas que actúan en la vía descendente de la glucosilceramida sintasa o galactosilceramida sintasa pueden emplearse en la presente invención. Por ejemplo, en la biosíntesis de esfingolípidos que contienen ácido siálico, los gangliósidos pueden regularse negativamente mediante el uso de inhibidores de las sialiltransferasas. Los compuestos ilustrativos incluyen ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico), análogos del ácido litocólico que inhiben potentemente la α 2-3-sialiltransferasa (Chang KH y otros. *Chem Commun (Camb)*. 14 de febrero de 2006; (6):629-31), citidin-5'-il sialiletilfosfonato que inhibe α -2,3- y α -2,6-ST recombinantes de rata (IC₅₀) = 0,047, 0,34 mM (Izumi MJ *Org Chem.* 28 de octubre de 2005; 70 (22):8817-24), y Soyasaponina I, un inhibidor de sialiltransferasa potente y específico (Wu CY *Biochem Biophys Res Commun.* 8 de junio de 2001; 284(2):466-9). Además, algunos carbohidratos se modifican mediante la adición o eliminación de grupos químicos de la cadena principal de glicano. Por ejemplo, los sulfátidos se forman por la acción de una sulfotransferasa sobre un resto de carbohidrato de los glucolípidos. Estas enzimas son en sí mismas objetivos para la reducción de esfingolípidos.

Por consiguiente, en un aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un inhibidor de una glicosiltransferasa. Típicamente, el inhibidor imita el sustrato, un estado de transición o un producto de la glicosiltransferasa. En particular, el inhibidor puede ser un compuesto que imita el resto de carbohidrato del sustrato, un estado de transición o un producto de la glicosiltransferasa. Alternativamente, el inhibidor es un compuesto que imita el resto lipídico del sustrato, un estado de transición o un producto de la glicosiltransferasa. Alternativamente, el inhibidor es un compuesto que imita el resto de nucleótido del sustrato de azúcar-nucleótido o un estado de transición de la glicosiltransferasa. Típicamente, la glicosiltransferasa es una glucosiltransferasa. La glucosiltransferasa es, por ejemplo, glucosilceramida sintasa. Alternativamente, la glicosiltransferasa puede ser una galactosiltransferasa. La galactosiltransferasa puede ser, por ejemplo, β 1-4 galactosiltransferasa. Alternativamente, la glicosiltransferasa puede ser una ceramida galactosiltransferasa. La ceramida galactosiltransferasa puede ser, por ejemplo, UDP-galactosa:ceramida galactosiltransferasa (también conocida como galactosilceramida sintasa). Alternativamente, la glicosiltransferasa es una sialiltransferasa.

En principio, todas las glicosiltransferasas pueden ser inhibidas por imitadores de sustrato (Chung SJ, *Bioorg Med Chem Lett.* 1998 1 de diciembre; 8(23):3359-64). Estos imitadores de sustrato pueden emplearse para su uso en la presente invención como inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos.

Otros ejemplos de inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos incluyen inhibidores de sulfotransferasa, fucosiltransferasa o N-acetilhexosaminatransferasa. Así, en un aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un inhibidor de una sulfotransferasa. En un aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un inhibidor de una fucosiltransferasa. En otro aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un inhibidor de una N-acetilhexosaminatransferasa. Los inhibidores de sulfotransferasas se describen en Armstrong, J.I. y otros. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, núm. 7, 1303-1306 y referencias en éste. En la Tabla 3 a continuación se dan ejemplos de inhibidores de sulfotransferasas. En un aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un inhibidor de una glicosiltransferasa o una sulfotransferasa. Los inhibidores de fucosiltransferasa se describen en Qiao, L. y otros., J.

Am. Chem Soc. 1996, 118, 7653-7662. Un ejemplo de un inhibidor de la fucosiltransferasa es el propil 2-acetamido-2-desoxi-4-O-(β -D-galactopiranosil)-3-O-(2-(N-(β -L-homofuconojirimicinilo)etil)- α -D-glucopiranosido), que es un compuesto de azatrisacárido. Qiao, L. y otros. descubrió que el compuesto, en presencia de difosfato de guanosina (GDP), es un inhibidor efectivo de la α -1,3-fucosiltransferasa humana V. Además, Wong, CH, Pure & Appl. Chem., Vol. 67, núm. 10, pp 1609-1616 describe la inhibición sinérgica de α -1,3-fucosiltransferasa mediante el uso de un aza-azúcar y GDP. Los compuestos de aza-azúcar (como los de la fórmula I en la presente descripción) se pueden emplear para usar en la presente descripción como inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos. Dichos compuestos de aza-azúcar pueden usarse como inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos, ya sea solos o en combinación con un compuesto imitador de nucleótidos, por ejemplo, en combinación con GDP o un compuesto de fórmula III en la presente descripción. Los inhibidores de la N-acetilhexosaminatransferasa se describen en Schäfer y otros., J. Org. Chem 2000, 65, 24-29. Los compuestos 58a a 58c y 59a a 59c en la Tabla 2 más adelante son ejemplos de inhibidores de la N-acetilhexosaminatransferasa.

La biosíntesis de esfingolípidos se puede interrumpir mediante el uso de inhibidores de enzimas, como transferasas y sintasas, que actúan en la vía ascendente de la glucosilceramida sintasa o galactosilceramida sintasa. Dichos inhibidores se denominan "inhibidores de la biosíntesis de ceramida". Los inhibidores de la biosíntesis de ceramida pueden inhibir la síntesis de un esfingolípidos y, por lo tanto, son inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos que pueden emplearse en la presente descripción.

Las enzimas que actúan en la vía ascendente de la glucosilceramida sintasa incluyen serina palmitoiltransferasa y dihidroceramida sintasa. Los inhibidores de la serina palmitoiltransferasa incluyen L-cicloserina y miriocina. Los inhibidores de la dihidroceramida sintasa incluyen Fumonisina. Estas enzimas e inhibidores particulares de la biosíntesis de ceramida se indican en el diagrama esquemático de la biosíntesis de esfingolípidos en la figura 2.

En un aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un inhibidor de la biosíntesis de ceramida. Típicamente, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un inhibidor de la serina palmitoiltransferasa o un inhibidor de la dihidroceramida sintasa. Más típicamente, en esta modalidad, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es L-Cicloserina, Miriocina o Fumonisina.

En un aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un inhibidor de la degradación de ceramida. La persona experta puede identificar fácilmente inhibidores de la degradación de ceramida sin experimentación excesiva, mediante el uso de procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, J. Med. Chem. 2008, 51, 219-237 y Bioorg. Med. Chem., 9 (2001) 2901-2904, que describen la identificación de compuestos inhibidores de la esfingomielinasa, y Bioorg. Med. Chem., 16 (2008) 1032-1045 que describe la identificación de inhibidores de ceramidasa). Típicamente, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un inhibidor de ceramidasa, por ejemplo un inhibidor de ceramidasa ácida.

La persona experta puede identificar fácilmente inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos sin experimentación excesiva, mediante el uso de procedimientos conocidos. Por ejemplo, los inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos pueden identificarse mediante la incubación y/o crecimiento de células en cultivo en presencia del supuesto inhibidor junto con un ensayo para determinar el efecto de la biosíntesis de esfingolípidos. Dichos ensayos incluyen el análisis de grupos principales de carbohidratos de glucoesfingolípidos marcados con fluorescencia por HPLC, cromatografía de capa fina (TLC) de esfingolípidos y análisis de esfingolípidos mediante el uso de espectrometría de masas (Neville DC, Anal. Biochem. 15 de agosto de 2004; 331(2):275-82; Mellor HR Biochem. J. 1 de agosto de 2004; 381(Pt 3):861-6; Hayashi Y. y otros., Anal. Biochem. 15 de octubre de 2005; 345(2):181-6; Sandhoff, R. y otros., J. Biol. Chem., Vol. 277, núm. 23, 20386-20398, 2002; Sandhoff, R. y otros., J. Biol. Chem., Vol. 280, núm. 29, 27310-27318, 2005; Platt, F.M. y otros., J. Biol. Chem., Vol. 269, número 11, 8362-8365, 1994; Platt, F.M. y otros., J. Biol. Chem., Vol. 269, número 43, 27108-27114, 1994).

Neville DC y otros. (Anal. Biochem. 15 de agosto de 2004; 331(2):275-82) han desarrollado un método de ensayo optimizado en donde se analizan oligosacáridos derivados de glucoesfingolípidos marcados con fluorescencia. Por lo tanto, los inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso de acuerdo con la presente descripción pueden identificarse al incubar o hacer crecer células en cultivo, en presencia del supuesto inhibidor, y aplicar el ensayo descrito en Neville y otros. El ensayo descrito en Neville y otros. permite medir los niveles de GSL mediante análisis por HPLC de oligosacáridos derivados de GSL después de la digestión con ceramida glicanasa de los GSL y el marcaje con ácido antranílico de los oligosacáridos liberados. En el ensayo, se extraen los glucoesfingolípidos (GSL) de la muestra y se purifican por cromatografía en columna. Los GSL extraídos se digieren después con ceramida glicanasa. Los GSL extraídos se secan primero y se vuelven a disolver, mezclándolos en 10 μ l de tampón de incubación (acetato de sodio 50 μ M, pH 5,0, que contiene colato de sodio a 1 mg/ml o taurodesoxicolato de sodio). A esto se agrega, con un mezclado suave, 0,05 U de ceramida glicanasa en otros 10 μ l de tampón de incubación (que produce una concentración final de 2,5 U/ml). Una unidad (U) se define como la cantidad de enzima que hidrolizará 1,0 nmol de gangliósido, GM1, por minuto a 37 °C. Las incubaciones se realizan a 37 °C durante 18 horas. Los oligosacáridos liberados de ceramida-glicanasa se marcan después con ácido antranílico y se purifican esencialmente como se describe en Anumula y Dhume, Glycobiology 8 (1998) 685-694 con las modificaciones descritas en Neville DC y otros. Anal. Biochem. 15 de agosto de 2004; 331(2):275-82. Los oligosacáridos purificados marcados con 2-AA se separan después por HPLC de fase normal, como se describe en Neville DC y otros., y los valores de las unidades de glucosa

se determinan después de la comparación con un patrón externo en escalera de oligómeros de glucosa (derivados de un hidrolizado parcial de dextrano) marcados con 2-AA. Los inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos se identifican al medir la disminución en los niveles de GSL observados en presencia del inhibidor. Un método de ensayo similar se describe en Mellor HR *Biochem. J.* 1 de agosto de 2004; 381(Pt 3):861-6. Ese documento describe la síntesis de una serie de análogos de DNJ para estudiar su actividad inhibitoria en células HL60 cultivadas. Cuando las células se tratan durante 16 horas a concentraciones no citotóxicas de un análogo de DNJ, se puede observar una disminución del 40-50 % en los niveles de GSL mediante análisis por HPLC de los oligosacáridos derivados de GSL después de la digestión con ceramida glicanasa de GSL y el marcaje de 2-aminobenzamida de los oligosacáridos liberados.

Hayashi Y. y otros., *Anal. Biochem.* 15 de octubre de 2005; 345(2):181-6 informa un método basado en HPLC que utiliza aceptores fluorescentes y donadores de UDP-azúcar sin radioisótopos para proporcionar un ensayo rápido, sensible y reproducible para determinar las actividades de glucosilceramida sintasa (GlcT) y lactosilceramida sintasa (GalT). Por lo tanto, los inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso de acuerdo con la presente descripción pueden identificarse al incubar y/o hacer crecer las células en cultivo en presencia del supuesto inhibidor, y aplicar el método de ensayo descrito en Hayashi y otros. Los procedimientos de ensayo basados en HPLC descritos en Hayashi y otros. implican mezclar un sustrato aceptor fluorescente, ya sea 50 pmoles de C₆-NBD-Cer o C₆-NBD-GlcCer, y 6,5 nmoles de lecitina en 100 µmol de etanol, y después evaporar el disolvente. A continuación, se agregan 10 µl de agua y la mezcla se sonica para formar liposomas. Para el ensayo de GlcT, 50 µl de la mezcla de reacción contienen UDP-Glc 500 µM, EDTA 1 mM, 10 µl de liposoma C₆-NBD-Cer y 20 µl de una cantidad apropiada de enzima en tampón de lisis 1. Para el ensayo de GalT, 50 µl de mezcla contienen UDP-Gal 100 µM, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 5 mM, 10 µl de liposoma C₆-NBD-GlcCer, y 20 µl de una cantidad apropiada de enzima en el tampón de lisis 2. Los ensayos se llevan a cabo a 37 °C durante 1 hora. La reacción se detiene mediante la adición de 200 µl de cloroformo/metanol (2:1, v/v). Después de unos segundos de agitación con vórtice, se agregan 5 µl de KCl 500 µM y después se centrifuga. Después la fase orgánica se seca, los lípidos se disuelven en 200 µl de alcohol isopropílico/n-hexano/H₂O (55:44:1) y después se transfieren a un frasco de vidrio en un muestreador automático. Una alícuota de la muestra de 100 µl se carga después en una columna de fase normal y se eluye con alcohol isopropílico/n-hexano/H₂O (55:44:1) para el ensayo de GlcT o alcohol isopropílico/n-hexano/H₂O/ácido fosfórico (110:84:5,9:0,1) para el ensayo GalT a una velocidad de flujo de 2,0 ml/min. La fluorescencia se puede determinar mediante el uso de un detector fluorescente ajustado a longitudes de onda de excitación y emisión de 470 y 530 nm, respectivamente. Los picos de fluorescencia se identifican mediante la comparación de sus tiempos de retención con los de los patrones.

Otros ensayos incluyen la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) con proteínas de unión a glucoesfingolípidos tales como anticuerpos anti-glucoesfingolípidos o lectinas (véase, por ejemplo, Rouquette-Jazdanian y otros., *The Journal of Immunology*, 2005, 175: 5637-5648 y Chefaló, P y otros., *Biochemistry* 2006, 21 de marzo; 45 (11): 3733-9).

Sandhoff y otros. (*J. Biol. Chem.*, Vol. 277, núm. 23, 20386-20398, 2002 y *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, núm. 29, 27310-27318, 2005) describen métodos de ensayo en los que los esfingolípidos son analizados por espectrometría de masas o por TLC. Los inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso de acuerdo con la presente descripción pueden identificarse al incubar y/o hacer crecer células en cultivo en presencia del supuesto inhibidor, y aplicar el método de ensayo de TLC o el método de ensayo de espectrometría de masas descrito por Sandhoff y otros. Más detalles de estos métodos se dan a continuación.

En los métodos descritos por Sandhoff y otros. (*J. Biol. Chem.*, Vol. 277, núm. 23, 20386-20398, 2002 y *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, núm. 29, 27310-27318, 2005) se midieron los perfiles de glucoesfingolípidos en ratones mediante espectrometría de masas en tándem con ionización por nanoelectrospray (nano-ESI-MS/MS). Los glucoesfingolípidos se extrajeron primero del tejido murino para el análisis espectrométrico de masas. Las muestras preparadas incluyeron tanto los GSL extraídos como los patrones de MS de los GSL sintetizados. Los análisis de Nano-ESI-MS/MS se realizaron con un instrumento triple cuadrupolo equipado con una fuente de nano-electrospray que funciona a una velocidad de flujo estimada de 20-50 nl/min. Por lo general, 10 µl de muestra, disuelta en metanol o acetato de amonio metanólico (5 mM), se llenó en un capilar pulverizado con oro, que se colocó a una distancia de 1-3 mm delante del cono. La temperatura de la fuente se ajustó a 30 °C y se inició la atomización mediante la aplicación de 800-1200 V al capilar. Para cada espectro se promediaron 20-50 exploraciones de 15-30 s de duración. Los datos resultantes de Nano-ESI-MS/MS podrían evaluarse para la cuantificación de los GSL de la siguiente manera: los espectros cuantitativos se midieron con una resolución de masa promedio de 1200 (masa de iones/ancho medio completo como máximo). Se registraron los valores de la altura de pico del primer pico monoisotópico de cada compuesto para su evaluación. Se calculó una tendencia lineal a partir de las intensidades máximas de los lípidos correspondientes del patrón interno. La curva de calibración obtenida representaba la intensidad de la cantidad del patrón interno a un valor m/z dado. Las cantidades de las especies individuales de un GSL se calcularon mediante el uso de una relación de intensidad corregida (tendencia de GSL de muestra/patrón interno), conociendo la cantidad del patrón interno agregado. La cantidad del GSL se calculó a partir de la suma de las especies moleculares individuales.

Sandhoff y otros. (*J. Biol. Chem.*, Vol. 277, núm. 23, 20386-20398, 2002 y *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, núm. 29, 27310-27318, 2005) también describen un procedimiento para analizar GSL mediante el uso de TLC. Los glucoesfingolípidos se extrajeron del tejido murino para su análisis por TLC. Cada una de las fracciones de GSL neutros y ácidos se recogieron en 100 µl de cloroformo/metanol/agua (10:10:1). Después se colocaron alícuotas en las placas de TLC con

un Linomat IV de CAMAG (Muttentz, CH). Se realizó una ejecución previa con cloroformo/alcohol (1:1). Después las placas se secaron y los GSL se separaron con el disolvente corriente cloroformo, metanol, CaCl₂ acuoso al 0,2 % (60:35:8). Las bandas de GSL se detectaron con reactivo de atomización de orcinol/ácido sulfúrico a 110 °C durante 10 a 20 minutos y los GSL se identificaron en comparación con los patrones de GSL.

5 Los ensayos de TLC para analizar la biosíntesis de esfingolípidos también se describen en Platt, F.M. y otros., J. Biol. Chem., Vol. 269, número 11, 8362-8365 y 1994; Platt, F.M. y otros., J. Biol. Chem., Vol. 269, número 43, 27108-27114, 1994.

10 En otro aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es ácido ribonucleico (ARN). El ARN se puede utilizar para reducir ("disminuir") la expresión de una enzima objetivo que participa en la biosíntesis de esfingolípidos, tal como una enzima transferasa, para lograr el mismo resultado que un inhibidor de molécula pequeña de esa enzima. La enzima transferasa puede ser una glicosiltransferasa, por ejemplo. Típicamente, la enzima transferasa es una glucosiltransferasa, sialiltransferasa, galactosiltransferasa, ceramida galactosiltransferasa, sulfotransferasa, fucosiltransferasa o una N-acetilhexosaminatransferasa. En una modalidad, la enzima transferasa es una galactosiltransferasa, por ejemplo α -1,3-galactosiltransferasa. Típicamente, el ARN es ARN antisentido o ARNip (ARN interferente pequeño).

20 La persona experta puede identificar fácilmente los inhibidores de ARN de la biosíntesis de esfingolípidos sin experimentación excesiva, mediante el uso de procedimientos conocidos. Al considerar la secuencia codificante de una enzima objetivo particular que participa en la biosíntesis de esfingolípidos, la persona experta puede diseñar ARN, por ejemplo ARN antisentido o ARNip, que puede reducir ("disminuir") la expresión de esa enzima (ver, por ejemplo, Huesken, D. y otros. (2005) Design of a genome-wide ARNip library using an artificial neural network. Nat. Biotechnol. 23, 995).

25 Zhu, M. y otros., Transplantation 2005; 79: 289-296 describen el uso de ARNip para reducir la expresión de la enzima galactosiltransferasa α -1,3-galactosiltransferasa y, en consecuencia, reducir la síntesis del epítipo α -Gal (Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R). En Zhu y otros., un ARNip específico de α -1,3-galactosiltransferasa se transfectó en la línea celular endotelial aórtica porcina, PED. La expresión de α -Gal se evaluó mediante transferencia Western, análisis de citometría de flujo (FACS) e inmunofluorescencia. La interferencia del ARN se logró con éxito en las células PED como se muestra por la reducción específica de los niveles de ARNm de α 1,3 galactosiltransferasa. El análisis por citometría de flujo mediante el uso de la lectina isolectina B4 de Griffonia simplicifolia confirmó la supresión de la actividad α -1,3-galactosiltransferasa, como lo demuestra la disminución de α -Gal.

35 Los híbridos de ARNip utilizados por Zhu y otros. fueron sintetizados por transcripción in vitro con ARN polimerasa T7 y se obtuvieron híbridos fácilmente (Genesil, Wuhan, China). Los híbridos se diseñaron considerando las diversas isoformas de α -1,3-galactosiltransferasa, denominadas isoformas de α 1,3GT 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente. Estas isoformas son el resultado del corte y empalme alternativo de los exones 5, 6 y 7 de α -1,3-galactosiltransferasa. Las células endoteliales porcinas expresan las isoformas 1, 2 y 4 únicamente. El dominio catalítico de α -1,3-galactosiltransferasa está codificado por los exones 7, 8 y 9. Por lo tanto, para evitar perder ciertas variantes de empalme y reducir eficazmente la expresión del ARNm de α -1,3-galactosiltransferasa que traduce las tres isoformas de PED simultáneamente, se sintetizaron dos híbridos de ARNip que eran específicos para la secuencia de ARNm de α -1,3-galactosiltransferasa ubicada en los exones 7 y 9 como objetivo del ARNip. El híbrido de ARNip específico para la secuencia de ARNm de α -1,3-galactosiltransferasa ubicada en el exón 7 se denominó "ARNip-1", y el híbrido de ARNip específico para la secuencia de ARNm de α -1,3-galactosiltransferasa ubicada en el exón 9 se denominó "ARNip-2". Zhu y otros. descubrieron que ARNip-1 es eficaz para reducir la expresión de ARNm de α -1,3-galactosiltransferasa. La secuencia de ARNip-1 es de la posición +199 a +217 con respecto al codón de inicio de la secuencia codificante de α -1,3-galactosiltransferasa porcina (núm. de acceso al Genbank AF221508). La secuencia del híbrido ARNip-1 es la siguiente:

50 sentido: 5'-GAAGAAGACGCUAUAGGCAdTdT-3'
 antisentido: 5'-UGCCUAUAGCGUCUUCUUCdTdT-3'

55 Según Zhu, M. y otros., el análisis FACS y el ensayo de inmunofluorescencia indicaron que la transfección con ARNip-1 condujo a una disminución drástica en la unión de isolectina B4 de Griffonia simplicifolia conjugada con isotiocianato de fluoresceína (FITC-GS-IB4) al epítipo de α -Gal en comparación con la PED original, lo que indica que se había producido una disminución de la expresión de α -Gal. El análisis por transferencia Western confirmó además el efecto de interferencia del ARN de α -1,3-galactosiltransferasa en la síntesis de las glicoproteínas que tienen el residuo α -Gal.

60 Las siguientes definiciones se aplican a los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (IX) y (XII):

Un grupo C₁₋₂₀ alquilo es un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido. Típicamente es C₁₋₁₀ alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo, o C₁₋₆ alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo o C₁₋₄ alquilo, por ejemplo metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, t-butilo, s-butilo o n-butilo. Cuando un grupo alquilo está sustituido, típicamente porta uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (como se define

en la presente descripción), ciano, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, arilamino, diarilamino, arilalquilamino, amido, acilamido, hidroxilo, oxo, halo, carboxi, éster, acilo, aciloxi, C₁₋₂₀ alcoxi, ariloxi, haloalquilo, ácido sulfónico, sulfhidrilo (es decir, tiol, -SH), C₁₋₁₀ alquiltio, ariltio, sulfonilo, ácido fosfórico, éster de fosfato, ácido fosfónico y éster de fosfonato. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen grupos haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo y alcarilo. El término alcarilo, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo C₁₋₂₀ alquilo en el que al menos un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, entre otros, bencilo (fenilmetilo, PhCH₂-), benzhidrilo (Ph₂CH-), tritilo (trifenilmetilo, Ph₃C-), fenetilo (feniletilo, Ph-CH₂CH₂-), estirilo (Ph-CH=CH-), cinnamilo (Ph-CH=CH-CH₂-). Típicamente, un grupo C₁₋₂₀ alquilo sustituido porta 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

Un grupo C₃₋₂₅ cicloalquilo es un grupo alquilo sustituido o no sustituido que también es un grupo ciclilo; es decir, un resto monovalente obtenido al eliminar un átomo de hidrógeno de un átomo de un anillo alicíclico de un anillo carbocíclico de un compuesto carbocíclico, dicho resto tiene de 3 a 25 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), que incluye de 3 a 25 átomos en anillo. Por lo tanto, el término "cicloalquilo" incluye las subclases cicloalqueno y cicloalquino. Los ejemplos de grupos C₃₋₂₅ cicloalquilo incluyen C₃₋₂₀ cicloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo. Cuando un grupo C₃₋₂₅ cicloalquilo está sustituido, típicamente tiene uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₆ alquilo que no está sustituido, arilo (como se define en la presente descripción), ciano, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, arilamino, diarilamino, arilalquilamino, amido, acilamido, hidroxilo, oxo, halo, carboxi, éster, acilo, aciloxi, C₁₋₂₀ alcoxi, ariloxi, haloalquilo, ácido sulfónico, sulfhidrilo (es decir, tiol, -SH), C₁₋₁₀ alquiltio, ariltio, ácido fosfórico, éster de fosfato, ácido fosfónico y éster de fosfonato y sulfonilo. Típicamente, un grupo C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido porta 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

Los ejemplos de grupos C₃₋₂₅ cicloalquilo incluyen, entre otros, los derivados de compuestos de hidrocarburos monocíclicos saturados, cuyos grupos C₃₋₂₅ cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos como se definió anteriormente:

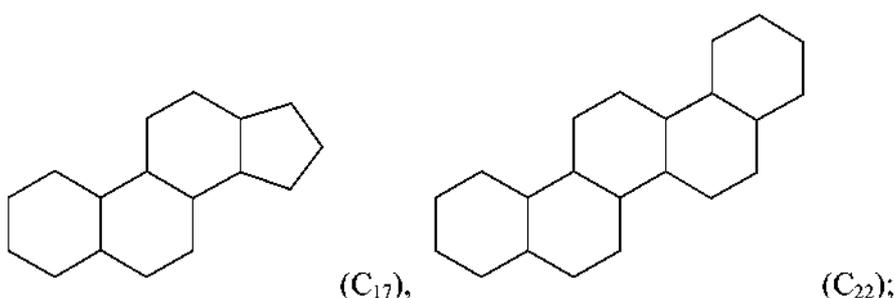
ciclopropano (C₃), ciclobutano (C₄), ciclopentano (C₅), ciclohexano (C₆), cicloheptano (C₇), metilciclopropano (C₄), dimetilciclopropano (C₅), metilciclobutano (C₅), dimetilciclobutano (C₆), metilciclopentano (C₆), dimetilciclopentano (C₇), metilciclohexano (C₇), dimetilciclohexano (C₈), mentano (C₁₀);

compuestos de hidrocarburos monocíclicos insaturados:

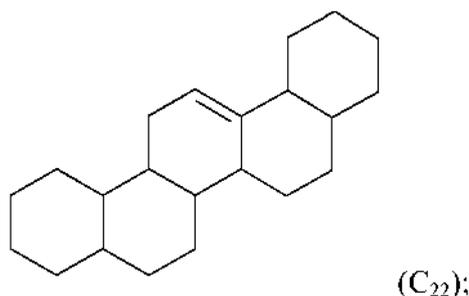
ciclopropeno (C₃), ciclobuteno (C₄), ciclopenteno (C₅), ciclohexeno (C₆), metilciclopropeno (C₄), dimetilciclopropeno (C₅), metilciclobuteno (C₅), dimetilciclobuteno (C₆), metilciclopenteno (C₆), dimetilciclopenteno (C₇), metilciclohexeno (C₇), dimetilciclohexeno (C₈);

compuestos de hidrocarburos policíclicos saturados:

tuyano (C₁₀), carano (C₁₀), pinano (C₁₀), bornano (C₁₀), norcarano (C₇), norpinano (C₇), norbornano (C₇), adamantano (C₁₀), decalin (decahidronaftaleno) (C₁₀);



compuestos de hidrocarburos policíclicos insaturados: canfeno (C₁₀), limoneno (C₁₀), pineno (C₁₀),



compuestos de hidrocarburos policíclicos que tienen un anillo aromático:

indeno (C₉), indano (p. ej., 2,3-dihidro-1H-indeno) (C₉), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C₁₀), acenafteno (C₁₂), fluoreno (C₁₃), fenaleno (C₁₃), acefenantreno (C₁₅), aceantreno (C₁₆), colantreno (C₂₀).

5 Un grupo C₃₋₂₀ heterociclilo es un resto monovalente sustituido o no sustituido obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de un compuesto heterocíclico, dicho resto tiene de 3 a 20 átomos del anillo (a menos que se especifique lo contrario), de los cuales 1 a 10 son heteroátomos de anillo. Preferentemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos del anillo, de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos del anillo. Cuando un grupo C₃₋₂₀ heterociclilo está sustituido, típicamente porta uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₆ alquilo que está no sustituido, arilo (como se define en este documento), ciano, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, arilamino, diarilamino, arilalquilamino, amido, acilamido, hidroxilo, oxo, halo, carboxi, éster, acilo, aciloxi, C₁₋₂₀ alcoxi, ariloxi, haloalquilo, ácido sulfónico, sulfhidrilo (es decir, tiol, -SH), C₁₋₁₀ alquiltio, ariltio, ácido fosfórico, éster de fosfato, ácido fosfónico y éster de fosfonato y sulfonilo. Típicamente, un grupo C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido porta 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

15 Los ejemplos de grupos de grupos heterociclilo incluyen C₃₋₂₀ heterociclilo, C₅₋₂₀ heterociclilo, C₃₋₁₅ heterociclilo, C₅₋₁₅ heterociclilo, C₃₋₁₂ heterociclilo, C₅₋₁₂ heterociclilo, C₃₋₁₀ heterociclilo, C₅₋₁₀ heterociclilo, C₃₋₇ heterociclilo, C₅₋₇ heterociclilo y C₅₋₆ heterociclilo.

Los ejemplos de grupos C₃₋₂₀ heterociclilo monocíclicos (no aromáticos) incluyen, entre otros, los derivados de:

20 N₁: aziridina (C₃), azetidina (C₄), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C₅), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C₅), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅), piperidina (C₆), dihidropiridina (C₆), tetrahidropiridina (C₆), azepina (C₇);

25 O₁: oxirano (C₃), oxetano (C₄), oxolano (tetrahidrofurano) (C₅), oxol (dihidrofurano) (C₅), oxano (tetrahidropirano) (C₆), dihidropirano (C₆), pirano (C₆), oxepina (C₇);

S₁: tiirano (C₃), tietano (C₄), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C₅), tiano (tetrahidrotiopirano) (C₆), tiepano (C₇); O₂: dioxolano (C₅), dioxano (C₆) y dioxepano (C₇);

30 O₃: trioxano (C₆);

N₂: imidazolidina (C₅), pirazolidina (diazolidina) (C₅), imidazolina (C₅), pirazolina (dihidropirazol) (C₅), piperazina (C₆);

35 N₁O₁: tetrahidrooxazol (C₅), dihidrooxazol (C₅), tetrahidroisoxazol (C₅), dihidroisoxazol (C₅), morfolina (C₆), tetrahidrooxazina (C₆), dihidrooxazina (C₆), oxazina (C₆);

40 N₁S₁: tiazolina (C₅), tiazolidina (C₅), tiomorfolina (C₆);

N₂O₁: oxadiazina (C₆);

O₁S₁: oxatiol (C₅) y oxatiano (tioxano) (C₆); y,

45 N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆).

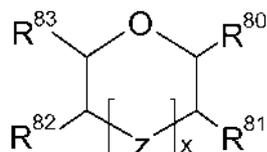
Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos sustituidos (no aromáticos) incluyen los derivados de sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo, furanosas (C₅), tales como arabinofuranosa, lixofuranosa, ribofuranosa y xilofuranosa, y piranosas (C₆), como alopiranosa, altropiranosa, glucopiranosa, manopiranosa, gulopiranosa, idopiranosa, galactopiranosa y talopiranosa. El C₃₋₂₀ heterociclilo incluye grupos derivados de compuestos heterocíclicos de la siguiente estructura:



60 en donde x es 0 o 1; z es CHR⁸⁴; y R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, OH, aciloxi, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido y un grupo derivado de un segundo grupo de la siguiente estructura:

65

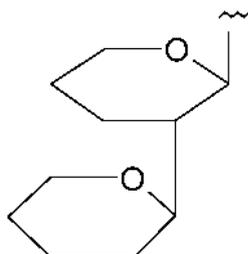
5



10

en el que el segundo grupo x es 0 o 1; z es CHR⁸⁴; y R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, OH, aciloxi, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamido, amido y acilamido. El término "grupo derivado de" en este caso significa que el grupo es un resto monovalente que se obtiene al eliminar el átomo R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ o R⁸⁴ de un átomo de carbono de los compuestos anteriores. Por lo tanto, el C₃₋₂₀ heterociclilo incluye grupos de la siguiente estructura:

15



20

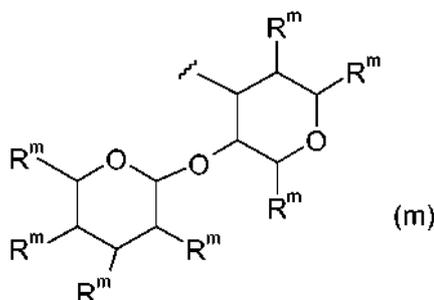
25

en donde cada uno de los átomos de carbono del anillo está independientemente no sustituido o sustituido con C₁₋₆ alquilo, OH, aciloxi, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido y acilamido.

30

El C₃₋₂₀ heterociclilo incluye además grupos en los que dos anillos heterocíclicos están unidos por un átomo de oxígeno. Por lo tanto, el C₃₋₂₀ heterociclilo incluye grupos disacáridos, en los que dos anillos heterocíclicos monosacáridos están unidos con un átomo de oxígeno. En consecuencia, el C₃₋₂₀ heterociclilo incluye grupos de la siguiente fórmula (m):

35

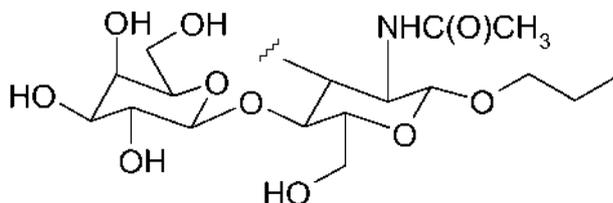


40

45

en donde cada R^m, que es igual o diferente, se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, OH, aciloxi, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido y acilamido. Por lo tanto, el siguiente grupo disacárido es un ejemplo de un grupo heterocíclico C₃₋₂₀ sustituido:

50



55

Los ejemplos de grupos C₃₋₂₀ heterociclilo que también son grupos arilo se describen a continuación como grupos heteroarilo.

60

Un grupo arilo es un grupo aromático monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido que típicamente contiene de 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo. Los ejemplos incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo e indanilo. Un grupo arilo está sustituido o no. Cuando un grupo arilo como se definió anteriormente está sustituido por lo general porta uno o más sustituyentes seleccionados de C₁-C₆ alquilo que no está sustituido (para formar un grupo aralquilo), arilo que no está sustituido, ciano, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, arilamino, diarilamino, arilalquilamino, amido, acilamido, hidroxilo, halo, carboxi, éster, acilo, aciloxi, C₁₋

65

20 alcoxi, ariloxi, haloalquilo, sulfhidrido (es decir, tiol, -SH), C₁₋₁₀ alquiltio, ariltio, ácido sulfónico, ácido fosfórico, éster de fosfato, ácido fosfónico y éster de fosfonato y sulfonilo. Típicamente porta 0, 1, 2 o 3 sustituyentes. Un grupo arilo sustituido puede estar sustituido en dos posiciones con un solo grupo C₁₋₆ alquileno, o con un grupo bidentado representado por la fórmula -X-C₁₋₆ alquileno, o-X-C₁₋₆ alquileno-X-, en donde X se selecciona de O, S y NR, y en donde R es H, arilo o C₁₋₆ alquilo. Así, un grupo arilo sustituido puede ser un grupo arilo fusionado con un grupo cicloalquilo o con un grupo heterocicliilo. El término aralquilo, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo arilo en el que al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3) ha sido sustituido con un grupo C₁₋₆ alquilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, entre otros, toliilo (de tolueno), xililo (de xileno), mesitilo (de mesitileno) y cumenilo (o cumilo, de cumeno) y durilo (de dureno). Los átomos del anillo de un grupo arilo pueden incluir uno o más heteroátomos (como en un grupo heteroarilo). Tal grupo arilo (un grupo heteroarilo) es un grupo heteroaromático mono o bicíclico sustituido o no sustituido que típicamente contiene de 6 a 10 átomos en la porción del anillo que incluye uno o más heteroátomos. Generalmente es un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N, P, Se y Si. Puede contener, por ejemplo, 1, 2 o 3 heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, quinolilo e isoquinolilo. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, como se especificó anteriormente para arilo. Típicamente porta 0, 1, 2 o 3 sustituyentes.

Un grupo C₁₋₂₀ alquileno es un resto bidentado sustituido o no sustituido obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, ya sea del mismo átomo de carbono o uno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto de hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), que puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado. Por lo tanto, el término "alquileno" incluye las subclases alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, etc., que se analizan a continuación. Típicamente es C₁₋₁₀ alquileno, por ejemplo C₁₋₆ alquileno. Típicamente es C₁₋₄ alquileno, por ejemplo metileno, etileno, i-propileno, n-propileno, t-butileno, s-butileno o n-butileno. También puede ser pentileno, hexileno, heptileno, octileno y los diversos isómeros de cadena ramificada de estos. Un grupo alquileno puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, como se especifica anteriormente para alquilo. Típicamente, un grupo alquileno sustituido porta 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2.

En este contexto, los prefijos (por ejemplo, C₁₋₄, C₁₋₇, C₁₋₂₀, C₂₋₇, C₃₋₇, etc.) denotan la cantidad de átomos de carbono, o el intervalo del número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "C₁₋₄ alquileno", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo alquileno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen C₁₋₄ alquileno ("alquileno inferior"), C₁₋₇ alquileno, C₁₋₁₀ alquileno y C₁₋₂₀ alquileno.

Los ejemplos de grupos C₁₋₇ alquileno lineales saturados incluyen, entre otros, -(CH₂)_n- donde n es un número entero de 1 a 7, por ejemplo, -CH₂- (metileno), -CH₂CH₂- (etileno), -CH₂CH₂CH₂- (propileno) y -CH₂CH₂CH₂CH₂- (butileno).

Los ejemplos de grupos C₁₋₇ alquileno saturados ramificados incluyen, entre otros, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)CH₂- y -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂-.

Los ejemplos de grupos C₁₋₇ alquileno lineales parcialmente insaturados incluyen, entre otros, -CH=CH- (vinileno), -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH=CH- y -CH=CH-CH₂-CH₂-CH=CH-.

Los ejemplos de grupos C₁₋₇ alquileno ramificados parcialmente insaturados incluyen, entre otros, -C(CH₃)=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂- y -CH=CH-CH(CH₃)-.

Los ejemplos de grupos C₁₋₇ alquileno alicíclicos saturados incluyen, entre otros, ciclopentileno (por ejemplo, ciclopent-1,3-ileno) y ciclohexileno (por ejemplo, ciclohex-1,4-ileno).

Los ejemplos de grupos C₁₋₇ alquileno alicíclicos parcialmente insaturados incluyen, entre otros, ciclopentenileno (por ejemplo, 4-ciclopenten-1,3-ileno), ciclohexenileno (por ejemplo, 2-ciclohexen-1,4-ileno; 3-ciclohexen-1,2-ileno; 2,5-ciclohexadien-1,4-ileno).

Los grupos C₁₋₂₀ alquileno y C₁₋₂₀ alquilo como se definen en la presente descripción están interrumpidos o no por uno o más heteroátomos o heterogrupos, tales como S, O o N(R'') en donde R'' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo (típicamente fenilo), o por uno o más grupos arileno (típicamente fenileno). Por tanto, la frase "opcionalmente interrumpido", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo C₁₋₂₀ alquilo o un grupo alquileno, como se definió anteriormente, que no está interrumpido o que está interrumpido entre los átomos de carbono adyacentes por un heteroátomo tal como oxígeno o azufre, por un heterogrupo tal como N(R'') en donde R'' es H, arilo o C₁₋₆ alquilo, o por un grupo arileno. Por ejemplo, un grupo C₁₋₂₀ alquilo tal como n-butilo puede estar interrumpido por el heterogrupo N(R'') de la siguiente manera: -CH₂N(R'')CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂N(R'')CH₂CH₃, o -CH₂CH₂CH₂N(R'')CH₃. De manera similar, un grupo alquileno tal como n-butileno puede estar interrumpido por el heterogrupo N(R'') de la siguiente manera: -CH₂N(R'')CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂N(R'')CH₂CH₂-, o -CH₂CH₂CH₂N(R'')CH₂-. Típicamente, un grupo interrumpido, por ejemplo un grupo C₁₋₂₀ alquileno o C₁₋₂₀ alquilo interrumpido, está interrumpido por 1, 2 o 3 heteroátomos o

heterogrupos o por 1, 2 o 3 grupos arileno (típicamente fenileno). Más típicamente, un grupo interrumpido, por ejemplo un grupo C₁₋₂₀ alquileno o C₁₋₂₀ alquilo interrumpido, está interrumpido por 1 o 2 heteroátomos o heterogrupos o por 1 o 2 grupos arileno (típicamente fenileno). Por ejemplo, un grupo C₁₋₂₀ alquilo tal como n-butilo puede estar interrumpido por 2 heterogrupos N(R'') de la siguiente manera: -CH₂N(R'')CH₂N(R'')CH₂CH₃.

Un grupo arileno es un resto bidentado sustituido o no sustituido obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, uno de cada uno de dos átomos diferentes del anillo aromático de un compuesto aromático, dicho resto tiene de 5 a 14 átomos en el anillo (a menos que se especifique de cualquier otra manera). Típicamente, cada anillo tiene de 5 a 7 o de 5 a 6 átomos en el anillo. Un grupo arileno puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, como se especifica anteriormente para arilo.

En este contexto, los prefijos (por ejemplo, C₅₋₂₀, C₆₋₂₀, C₅₋₁₄, C₅₋₇, C₅₋₆, etc.) denotan el número de átomos del anillo o el intervalo del número de átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término "C₅₋₆ arileno", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo arileno que tiene 5 o 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos arileno incluyen C₅₋₂₀ arileno, C₆₋₂₀ arileno, C₅₋₁₄ arileno, C₆₋₁₄ arileno, C₆₋₁₀ arileno, C₅₋₁₂ arileno, C₅₋₁₀ arileno, C₅₋₇ arileno, C₅₋₆ arileno, C₅ arileno y C₆ arileno.

Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en "grupos carboarileno" (por ejemplo, C₆₋₂₀ carboarileno, C₆₋₁₄ carboarileno o C₆₋₁₀ carboarileno).

Los ejemplos de grupos arileno C₆₋₂₀ que no tienen heteroátomos en el anillo (es decir, grupos carboarileno C₆₋₂₀) incluyen, entre otros, los derivados de los compuestos analizados anteriormente con respecto a grupos arilo, por ejemplo fenileno, y también incluyen los derivados de grupos arilo que están unidos entre sí, por ejemplo, fenileno-fenileno (difenileno) y fenileno-fenileno-fenileno (trifenileno).

Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en "grupos heteroarileno" (por ejemplo, C₅₋₁₀ heteroarileno).

Los ejemplos de grupos C₅₋₁₀ heteroarileno incluyen, entre otros, los derivados de los compuestos analizados anteriormente con respecto a los grupos heteroarilo.

Como se usa en la presente descripción, el término oxo representa un grupo de fórmula: =O

Como se usa en la presente descripción, el término acilo representa un grupo de fórmula: -C(=O)R, en donde R es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, un grupo C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido. Ejemplos de grupos acilo incluyen, entre otros, -C(=O)CH₃ (acetilo), -C(=O)CH₂CH₃ (propionilo), -C(=O)C(CH₃)₃ (t-butirilo) y -C(=O)Ph (benzoilo, fenona).

Como se usa en la presente descripción, el término aciloxi (o éster inverso) representa un grupo de fórmula: -OC(=O)R, en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, un grupo C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido, típicamente un grupo C₁₋₆ alquilo. Ejemplos de grupos aciloxi incluyen, entre otros, -OC(=O)CH₃ (acetoxi), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph, y -OC(=O)CH₂Ph.

Como se usa en la presente descripción, el término éster (o carboxilato, éster de ácido carboxílico u oxicarbonilo) representa un grupo de fórmula: -C(=O)OR, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, un grupo C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido (típicamente un grupo fenilo). Los ejemplos de grupos éster incluyen, entre otros, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃ y -C(=O)OPh.

Como se usa en la presente descripción, el término ácido fosfónico representa un grupo de la fórmula: -P(=O)(OH)₂. Como entenderá un experto en la materia, un grupo de ácido fosfónico puede existir en formas protonadas y desprotonadas (es decir, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(O⁻)₂ y -P(=O)(OH)(O⁻)) todos los cuales están dentro del alcance del término "ácido fosfónico".

Como se usa en la presente descripción, el término sal de ácido fosfónico representa un grupo que es una sal de un grupo de ácido fosfónico. Por ejemplo, una sal de ácido fosfónico puede ser un grupo de la fórmula -P(=O)(OH)(O⁻X⁺) en donde X es un catión monovalente. X⁺ puede ser un catión de metal alcalino. X⁺ puede ser Na⁺ o K⁺, por ejemplo.

Como se usa en la presente descripción, el término éster de fosfonato representa un grupo de una de las fórmulas:

-P(=O)(OR)₂ y -P(=O)(OR)O- en donde cada R es independientemente un sustituyente de éster de fosfonato, por ejemplo, -H, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido con otro C₃₋₂₀ heterociclilo, C₁₋₂₀ alquileno-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquileno-C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo, C₁₋₂₀ alquileno-arilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos éster de fosfonato incluyen, entre otros, -P(=O)(OCH₃)₂, -P(=O)(OCH₂CH₃)₂,

$-P(=O)(O-t-Bu)_2$, y $-P(=O)(OPh)_2$,

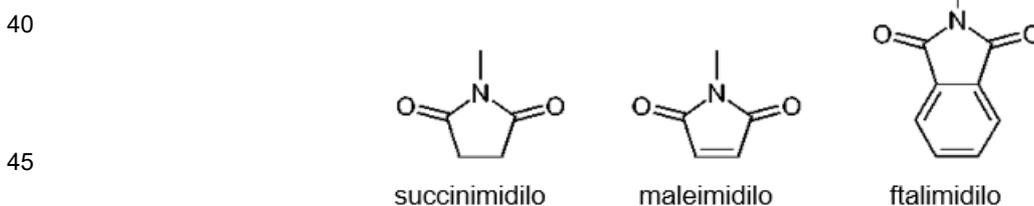
Como se usa en la presente descripción, el término ácido fosfórico representa un grupo de la fórmula: $-OP(=O)(OH)_2$.

5 Como se usa en la presente descripción, el término éster de fosfato representa un grupo de una de las fórmulas: $-OP(=O)(OR)_2$ y $-OP(=O)(OR)O-$ en donde cada R es independientemente un sustituyente de éster de fosfato, por ejemplo, -H, C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido, C_{3-20} heterociclilo sustituido con otro C_{3-20} heterociclilo, C_{1-20} alquilenos- C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido, C_{3-25} cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquilenos- C_{3-25} cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo, C_{1-20} alquilenos-arilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos éster de fosfato incluyen, entre otros, $-OP(=O)(OCH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)_2$, $-OP(=O)(O-t-Bu)_2$ y $-OP(=O)(OPh)_2$.

15 Tal como se usa en la presente descripción, el término amino representa un grupo de fórmula $-NH_2$. El término C_{1-10} alquilamino representa un grupo de fórmula $-NHR'$ en donde R' es un grupo C_{1-10} alquilo, preferentemente un grupo C_{1-6} alquilo, como se definió previamente. El término $di(C_{1-10})$ alquilamino representa un grupo de fórmula $-NR'R''$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan grupos C_{1-10} alquilo, preferentemente grupos C_{1-6} alquilo, como se definió previamente. El término arilamino representa un grupo de fórmula $-NHR'$ en donde R' es un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, como se definió previamente. El término diarilamino representa un grupo de fórmula $-NR'R''$ en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan grupos arilo, preferentemente grupos fenilo, como se definió previamente. El término arilalquilamino representa un grupo de fórmula $-NR'R''$ en donde R' es un grupo C_{1-10} alquilo, preferentemente un grupo C_{1-6} alquilo, y R'' es un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo.

25 Como se usa en la presente descripción, el término amido representa un grupo de fórmula: $-C(=O)NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente sustituyentes amino, como se definió para los grupos $di(C_{1-10})$ alquilamino. Los ejemplos de grupos amido incluyen, entre otros, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$ y $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, así como los grupos amido en los que R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura heterocíclica como en, por ejemplo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo y piperazinocarbonilo.

30 Tal como se usa en la presente descripción, el término acilamido representa un grupo de fórmula: $-NR^1C(=O)R^2$ en donde R^1 es un sustituyente amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo C_{3-20} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, un grupo arilo, preferentemente hidrógeno o un grupo C_{1-20} alquilo, y R^2 es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo C_{1-20} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo arilo, preferentemente hidrógeno o un grupo C_{1-20} alquilo. Los ejemplos de grupos acilamida incluyen, entre otros, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-NHC(=O)Ph$, $-NHC(=O)C_{15}H_{31}$ y $-NHC(=O)C_9H_{19}$. Por lo tanto, un grupo C_{1-20} alquilo sustituido puede comprender un sustituyente acilamido definido por la fórmula $-NHC(=O)-C_{1-20}$ alquilo, tal como $-NHC(=O)C_{15}H_{31}$ o $-NHC(=O)C_9H_{19}$. R^1 y R^2 juntos pueden formar una estructura cíclica, como en, por ejemplo, succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo:



50 Un grupo C_{1-10} alquiltio es un dicho grupo C_{1-10} alquilo, preferentemente un grupo C_{1-6} alquilo, unido a un grupo tio. Un grupo ariltio es un grupo arilo, preferentemente un grupo fenilo, unido a un grupo tio.

55 Un grupo C_{1-20} alcoxi es dicho grupo C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido unido a un átomo de oxígeno. Un grupo C_{1-6} alcoxi es un grupo C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido unido a un átomo de oxígeno. Un grupo C_{1-4} alcoxi es un grupo C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido unido a un átomo de oxígeno. Dichos grupos C_{1-20} , C_{1-6} y C_{1-4} alquilo están opcionalmente interrumpidos como se define en la presente descripción. Los ejemplos de grupos C_{1-4} alcoxi incluyen, $-OMe$ (metoxi), $-OEt$ (etoxi), $-O(nPr)$ (n-propoxi), $-O(iPr)$ (isopropoxi), $-O(nBu)$ (n-butoxi), $-O(sBu)$ (sec-butoxi), $-O(iBu)$ (isobutoxi) y $-O(tBu)$ (terc-butoxi). Otros ejemplos de grupos C_{1-20} alcoxi son $-O(adamantil)$, $-O-CH_2$ adamantilo y $-O-CH_2-CH_2$ -adamantilo. Otro ejemplo de un grupo C_{1-20} alcoxi es $-O-(C_{1-9}$ alquilenos)- $O-CH_2$ -adamantilo. Esto incluye, por ejemplo, $-O-(CH_2)_5-O-CH_2$ -adamantilo. Un grupo ariloxi es un grupo arilo sustituido o no sustituido, como se define en la presente descripción, unido a un átomo de oxígeno. Un ejemplo de un grupo ariloxi es $-OPh$ (fenoxi).

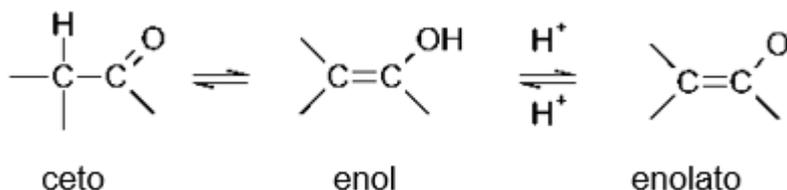
60 A menos que se especifique lo contrario, se incluyen en lo anterior las bien conocidas formas iónicas, salinas, solvatadas y protegidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia a un ácido carboxílico o grupo carboxilo ($-COOH$) también incluye la forma aniónica (carboxilato) ($-COO^-$), una sal o solvato de este, así como formas protegidas convencionales. De manera similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada ($-N+HR^1R^2$), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal de hidrocloreto, así como formas protegidas convencionales de un grupo amino. Del mismo modo, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma

aniónica (-O⁻), una sal o solvato de este, así como formas protegidas convencionales.

Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, que incluyen, entre otros, cis y transformaciones; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas syn y anti; formas sinclinales y anticlinales; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas de bote, silla, torcida, envoltura y media silla; y combinaciones de estas, en lo sucesivo denominadas colectivamente "isómeros" (o "formas isoméricas").

Tenga en cuenta que, excepto como se analiza a continuación para las formas tautoméricas, excluidas específicamente del término "isómeros", como se usa en este documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH₃, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH₂OH. Del mismo modo, una referencia al ortoclorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, metaclorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede incluir formas estructuralmente isoméricas que caen dentro de esa clase (por ejemplo, C₁₋₇ alquilo incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, ceto, enol y enolato, como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/alcohol imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, N-nitroso/hydroxiazolo y nitro/acido-nitro.



Tenga en cuenta que en el término "isómero" se incluyen específicamente compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye 1H, 2H (D) y 3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye 12C, 13C y 14C; O puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye 16O y 18O; y similares.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isoméricas, incluidas mezclas racémicas (total o parcialmente) y otras de este. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y la separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas se conocen en la técnica o se obtienen fácilmente mediante la adaptación de métodos conocidos, de una manera conocida.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye la forma iónica, sal y solvato de este.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos para usar de acuerdo con la presente descripción incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico, ácido benzoico y ácido glutámico. Típicamente, la sal es un clorhidrato, un acetato, un propionato, un benzoato, un butirato o un isobutirato. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge y otros., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

Un profármaco de un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, in vivo), produce el compuesto activo deseado. Típicamente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar propiedades metabólicas, de manipulación o administración ventajosas.

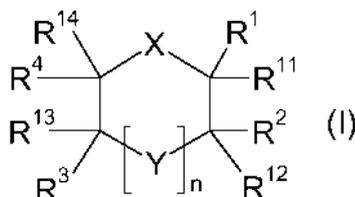
Por ejemplo, algunos profármacos son derivados O-acilados (aciloxi) del compuesto activo, es decir, derivados acilados metabólicamente lábiles y fisiológicamente aceptables. Durante el metabolismo, el uno o más grupos -O-acilo (aciloxi) (-O-C(=O)R^p) se escinden para producir el fármaco activo. R^p puede ser un grupo C₁₋₁₀ alquilo, un grupo arilo o un grupo C₃₋₂₀ cicloalquilo. Típicamente, R^p es un grupo C₁₋₁₀ alquilo que incluye, entre otros, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Dichos derivados pueden formarse por acilación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos hidroxilo (-OH) en el compuesto original, con protección previa, cuando sea apropiado, de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguido de desprotección si es necesario. Por lo tanto,

los grupos hidroxilo libres en un inhibidor de iminoazúcar de la biosíntesis de esfingolípidos (por ejemplo, DNJ, DGJ o un derivado N-alquilado de DNJ o DGJ como MB-DNJ o MB-DGJ) pueden acilarse con hasta cuatro, típicamente exactamente cuatro, grupos O-acilo. Los grupos O-acilo se eliminan enzimáticamente in vivo para proporcionar el inhibidor activo que no está O-acilado (es decir, que contiene hidroxilo) de la biosíntesis de esfingolípidos.

Algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para producir el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto original, con protección previa, cuando sea apropiado, de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguido de desprotección si es necesario.

El compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos para usar de acuerdo con la descripción puede usarse en forma libre o en forma de sal. Por ejemplo, cuando el compuesto es un iminoazúcar tal como DNJ, DGJ o un derivado N-alquilado de estos, se puede usar en forma de amina libre o en forma de sal. El compuesto también puede usarse en forma de profármaco. El profármaco puede usarse en forma libre o en forma de sal. Por ejemplo, cuando el profármaco es un iminoazúcar tal como un profármaco O-acilado de DNJ, DGJ o un derivado N-alquilado de estos, puede usarse en forma de amina libre o en forma de sal.

En una modalidad, la descripción proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, dicho compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de la siguiente fórmula (I):



en donde:

X es O, S o NR⁵;

R⁵ es hidrógeno, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-arilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alquilen-O-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido o C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido, o R⁵ forma, junto con R¹, R¹¹, R⁴ o R¹⁴, un grupo C₁₋₆ alquilen sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo y C₁₋₂₀ alquilen están opcionalmente interrumpidos por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo;

n es 0 o 1;

Y es O, S o CR⁶R¹⁶;

R¹, R¹¹, R⁴ y R¹⁴, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, siempre que uno de R¹, R¹¹, R⁴ y R¹⁴ puedan formar, junto con R⁵, un grupo C₁₋₆ alquilen sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno; y R², R¹², R³, R¹³, R⁶ y R¹⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno,

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En los compuestos de fórmula (I), típicamente R¹ o R¹¹ (más típicamente R¹¹) es H. Típicamente, R² o R¹² (más típicamente R¹²) es H. Típicamente, R³ o R¹³ (más típicamente R¹³) es H. Típicamente, R⁴ o R¹⁴ (más típicamente R¹⁴) es H. Típicamente, donde Y es CR⁶R¹⁶, R⁶ o R¹⁶ (más típicamente R¹⁶) es H.

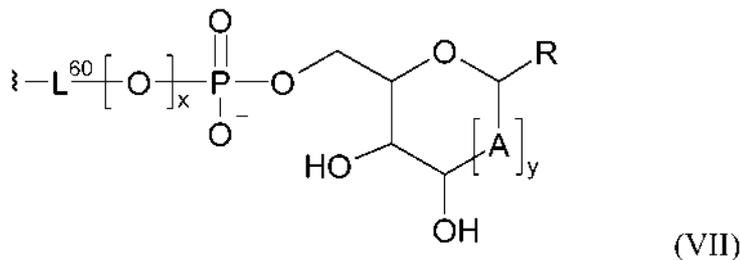
Típicamente, R¹ o R¹¹ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo. Más típicamente, R¹¹ es hidrógeno y R¹ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₂₀ alcoxi

sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo.

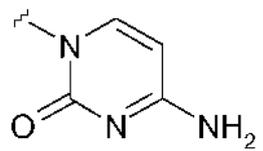
Típicamente, cuando R¹ o R¹¹ es C₁₋₂₀ alcoxi, dicho grupo C₁₋₂₀ alcoxi está sustituido con un grupo éster o un grupo arilo, por ejemplo con -C(O)OCH₃ o Ph.

5
Típicamente, cuando R¹ o R¹¹ es un grupo ariloxi, el grupo arilo unido al oxígeno de dicho ariloxi es fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido. Típicamente, el fenilo o naftilo no está sustituido o está monosustituido con halo o metoxi.

10
Cuando R¹ o R¹¹ es un grupo C₁₋₂₀ alquilo sustituido, el sustituyente puede ser un grupo hidroxilo, éster de fosfato o éster de fosfonato. Por ejemplo, R¹ o R¹¹ pueden ser CH₂OH o un grupo de la siguiente fórmula (VII):



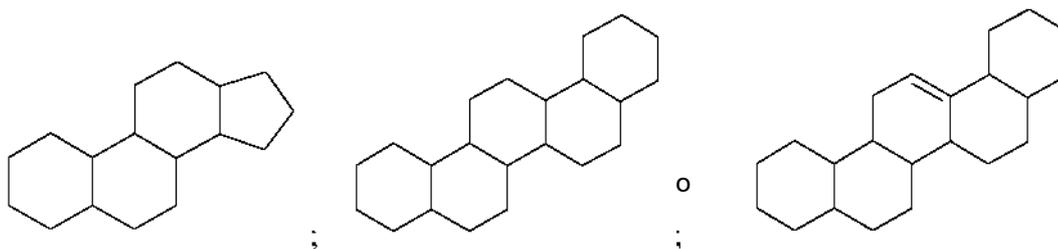
25
en donde L₆₀ es C₁₋₂₀ alquilenos sustituido o no sustituido; x es 0 o 1; y es 0 o 1; A es CHR^m y R es H, C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₀ heterociclilo, C₃₋₂₅ cicloalquilo, arilo o C₁₋₂₀ alcoxi, en donde R^m es hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi o acilo. Típicamente R^m es hidroxilo. Típicamente, R es -OCH₃ o un grupo heterocíclico de la siguiente estructura:



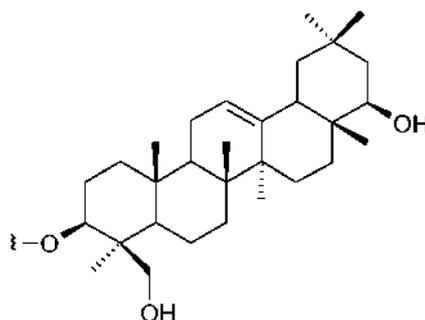
35
Típicamente, tanto R¹ como R¹¹ son grupos de fórmula (VII) anterior. Un ejemplo de un compuesto en el que tanto R¹ como R¹¹ son grupos de fórmula (VII) es el citidin-5'-il sialiletilfosfonato.

Típicamente, cuando R¹ o R¹¹ es C₁₋₂₀ alquilo no sustituido, es un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo.

40
Típicamente, cuando R¹ o R¹¹ es -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo, el grupo cicloalquilo es un grupo derivado de un compuesto de una de las siguientes fórmulas, compuesto que puede estar sustituido o no sustituido:

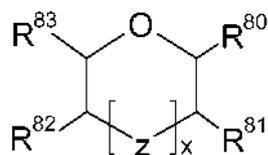


55
El término "grupo derivado de un compuesto" en este caso significa que el grupo es un resto monovalente obtenido al eliminar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del compuesto. Un ejemplo de un compuesto en el que R¹ o R¹¹ es -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo es Soyasaponina I, en el que R¹ o R¹¹ tiene la siguiente estructura:



Típicamente, cuando R¹ o R¹¹ es -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, dicho grupo heterociclilo es un grupo derivado de un monosacárido en forma cíclica, por ejemplo un grupo de la estructura siguiente:

5



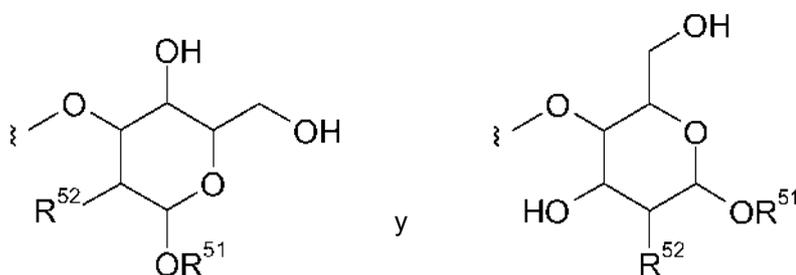
10

en donde x es 0 o 1; z es CHR⁸⁴; y R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, OH, aciloxi, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido y acilamido. El término "grupo derivado de" en este caso significa que el grupo es un resto monovalente obtenido al eliminar el átomo R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ o R⁸⁴ de un átomo de carbono del compuesto anterior.

15

Más típicamente, cuando R¹ o R¹¹ es -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, dicho grupo -O-C₃₋₂₀ heterociclilo es un grupo de cualquiera de las siguientes estructuras:

20



25

30

en donde R⁵¹ es un grupo C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, típicamente metilo, o un grupo arilo sustituido o no sustituido, típicamente un grupo fenilo o naftilo. El fenilo o naftilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el fenilo o naftilo está típicamente sustituido con un grupo halo, por ejemplo con un grupo bromo. R⁵² es típicamente hidroxilo, C₁₋₁₀ alcoxi, aciloxi, ariloxi o acilamido. Típicamente, R⁵² es -OH o -NHC(O)Me.

35

En los compuestos de fórmula (I), típicamente R² o R¹² se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, acilamido, C₁₋₂₀ alcoxi, C₁₋₂₀ alquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo. Más típicamente, R¹² es hidrógeno y R² se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, C₁₋₂₀ alcoxi, C₁₋₂₀ alquilo y -O-C₃₋₂₀ heterociclilo.

40

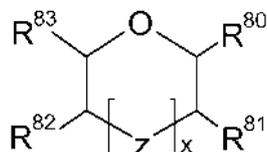
Típicamente, cuando R² o R¹² es acilamido, dicho acilamido es -NHC(O)CH₃.

Típicamente, cuando R² o R¹² es aciloxi, dicho aciloxi se selecciona de -OC(O)CH₃, -OC(O)CH₂CH₃, -OC(O)CH₂CH₂CH₃ y -OC(O)CH₂CH₂CH₂CH₃. Más típicamente, cuando R² o R¹² es aciloxi, dicho aciloxi es -OC(O)CH₂CH₂CH₃.

45

Típicamente, cuando R² o R¹² es -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, dicho grupo heterociclilo es un grupo derivado de un monosacárido en forma cíclica, por ejemplo un grupo de la estructura siguiente:

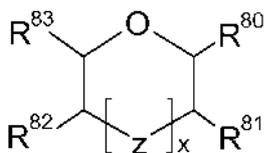
50



55

en donde x es 0 o 1 z es CHR⁸⁴; y R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, OH, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido y un grupo derivado de un segundo grupo de la siguiente estructura:

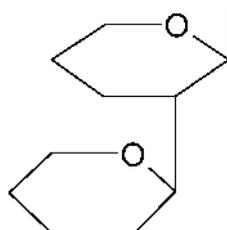
60



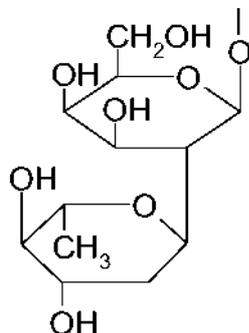
65

en el que el segundo grupo x es 0 o 1; z es CHR⁸⁴; y R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, OH, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido y acilamido. El término "grupo derivado de" en este caso significa que el grupo es un resto monovalente obtenido al eliminar el átomo o grupo R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ o R⁸⁴ de un átomo de carbono del compuesto.

Así, cuando R^2 o R^{12} es $-O-C_{3-20}$ heterociclilo, dicho grupo heterociclilo puede ser un grupo de la estructura siguiente:



en donde cada uno de los átomos de carbono del anillo está independientemente sustituido o no sustituido con C_{1-6} alquilo, OH, SH, C_{1-6} alcoxi, ariloxi, amino, C_{1-10} alquilamino, di(C_{1-10})alquilamino, amido y acilamido. Un ejemplo de un compuesto en el que R^2 o R^{12} es $-O-C_{3-20}$ heterociclilo es Soyasaponina I, en el que R^2 o R^{12} es un grupo de la siguiente estructura:



Típicamente, cuando R^2 o R^{12} es C_{1-20} alcoxi o C_{1-20} alquilo, el grupo es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi.

Más típicamente, R^2 o R^{12} se selecciona de H, OH, $-OC(O)CH_2CH_2CH_3$ y $NHC(O)CH_3$. En otro aspecto, R^2 o R^{12} se selecciona de H y OH.

En los compuestos de fórmula (I), típicamente R^3 o R^{13} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, acilamido, C_{1-20} alcoxi y C_{1-20} alquilo. Más típicamente, R^{13} es hidrógeno y R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, C_{1-20} alcoxi y C_{1-20} alquilo.

Típicamente, cuando R^3 o R^{13} es acilamido, dicho acilamido es $-NHC(O)CH_3$.

Típicamente, cuando R^3 o R^{13} es aciloxi, dicho aciloxi se selecciona de $-OC(O)CH_3$, $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH_2CH_3$ y $-OC(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$. Más típicamente, cuando R^3 o R^{13} es aciloxi, dicho aciloxi es $-OC(O)CH_2CH_2CH_3$.

Típicamente, cuando R^3 o R^{13} es C_{1-20} alcoxi o C_{1-20} alquilo, el grupo es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi.

Más típicamente, R^3 o R^{13} se selecciona de H, OH y $NHC(O)CH_3$. En otra modalidad, R^3 o R^{13} se selecciona de H y OH.

En los compuestos de fórmula (I), típicamente R^4 o R^{14} es hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, carboxilo, éster o C_{1-20} alquilo que está sustituido o no sustituido, o R^4 o R^{14} forma, junto con R^5 , un grupo C_{1-6} alquileno sustituido o no sustituido. Más típicamente, R^{14} es hidrógeno y R^4 es hidrógeno, hidroxilo, aciloxi, carboxilo, éster o C_{1-20} alquilo que está sustituido o no sustituido, o R^4 forma, junto con R^5 , un grupo C_{1-6} alquileno sustituido o no sustituido.

Típicamente, cuando R^4 o R^{14} es aciloxi, dicho aciloxi se selecciona de $-OC(O)CH_3$, $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH_2CH_3$ y $-OC(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$.

Típicamente, cuando R^4 o R^{14} es un C_{1-20} alquilo, dicho C_{1-20} alquilo está sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de hidroxilo, aciloxi, tiol y $-SC(O)R^{95}$, en donde R^{95} es C_{1-6} alquilo. Más típicamente, dicho C_{1-20} alquilo es metilo, etilo, propilo o butilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos respectivamente, dichos grupos se seleccionan de hidroxilo, aciloxi y tiol, más típicamente de hidroxilo y tiol.

Típicamente, cuando R^4 o R^{14} forman, junto con R^5 , un grupo C_{1-6} alquileno sustituido o no sustituido, dicho grupo alquileno es propileno sustituido o no sustituido. Típicamente, dicho propileno no está sustituido o está sustituido con un grupo C_{1-4} alquilo, por ejemplo con un grupo metilo. Ejemplos de compuestos de fórmula (I) en los que R^4 o R^{14}

Alternativamente, R⁵ puede ser arilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heteroarilo sustituido o no sustituido, C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido o C₃₋₂₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido. Por lo tanto, R⁵ puede ser fenilo sustituido o no sustituido o ciclohexilo sustituido o no sustituido, por ejemplo.

5 En los compuestos de fórmula (I), típicamente X es NR⁵, y R⁵ forma, junto con R⁴ o R¹⁴ (típicamente R⁴), un grupo C₁₋₆ alquileno sustituido o no sustituido, o R⁵ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente interrumpido por O, y un grupo de la siguiente fórmula (VIII)



en la cual:

20 R⁴⁰ y R⁴², que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido;

R⁴¹ es H, arilo sustituido o no sustituido, -CH=CHR⁴⁴, o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo;

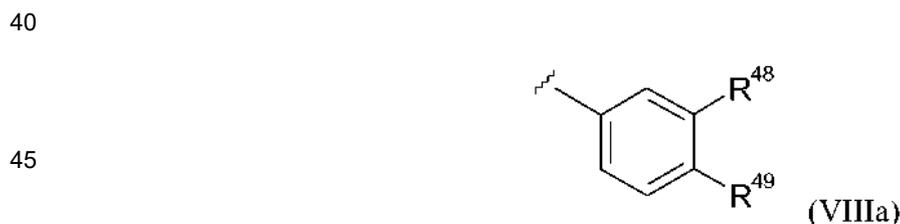
25 R⁴³ es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o -C(O)R⁴⁷;

R⁴⁴ es H o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

30 R⁴⁷ es C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno; y

L⁴⁰ es alquileno C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido.

35 Típicamente, R⁴⁰ es H. Típicamente, R⁴² es H. Típicamente, R⁴³ es H o -C(O)R⁴⁷. Más típicamente, R⁴³ es -C(O)R⁴⁷. Típicamente, R⁴⁷ es C₁₋₂₀ alquilo no sustituido. R⁴⁷ puede ser, por ejemplo, C₉H₁₉ o C₁₅H₃₁. Típicamente L⁴⁰ es CH₂. En un aspecto, R⁴¹ es -CH=CHR⁴⁴ y R⁴⁴ es C₁₋₂₀ alquilo no sustituido. En esa modalidad, R⁴⁴ puede ser, por ejemplo, -C₁₃H₂₇. En otra modalidad, R⁴¹ es un grupo de la siguiente fórmula (VIIIa):



50 en la que R⁴⁸ es H, C₁₋₆ alquilo, fenilo o, junto con R⁴⁹, un grupo bidentado de la estructura -O-alk-O-; R⁴⁹ es H, C₁₋₆ alquilo, fenilo o, junto con R⁴⁸, un grupo bidentado de la estructura -O-alk-O-, en donde alk es C₁₋₆ alquileno sustituido o no sustituido. Típicamente, R⁴⁸ es H o, junto con R⁴⁹ un grupo bidentado de la estructura -O-CH₂-CH₂-O-. Típicamente, R⁴⁹ es H, OH o, junto con R⁴⁸ un grupo bidentado de la estructura -O-CH₂-CH₂-O-. Típicamente, R⁴⁸ es H y R⁴⁹ es H u OH.

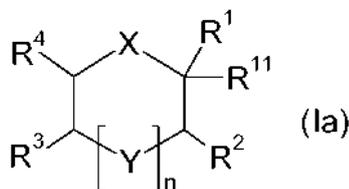
55 Típicamente, cuando R⁵ es C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente interrumpido por O, R⁵ es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, metil-O-R⁹⁰, etil-O-R⁹⁰, propil-O-R⁹⁰, butil-O-R⁹⁰, pentil-O-R⁹⁰, hexil-O-R⁹⁰, heptil-O-R⁹⁰, octil-O-R⁹⁰, nonil-O-R⁹⁰ o decil-O-R⁹⁰ en donde R⁹⁰ es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo o adamantilo.

60 Típicamente, cuando R⁵ forma, junto con R⁴ o R¹⁴, un grupo C₁₋₆ alquileno sustituido o no sustituido, el grupo alquileno es propileno sustituido o no sustituido. Típicamente, dicho propileno no está sustituido o está sustituido con un grupo C₁₋₄ alquilo, por ejemplo con un grupo metilo. Ejemplos de compuestos de fórmula (I) en los que R⁴ o R¹⁴ forman, junto con R⁵, un grupo propileno sustituido con metilo son Castanospermina y MDL25874, cuyas estructuras se dan a continuación.

65 Alternativamente, X es O o S. Más típicamente, X es O.

Típicamente, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son todos H y el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es de fórmula (Ia) a continuación:

5



10

en donde X es O, S o NR⁵; Y es O, S o CHR⁶; n es 0 o 1; y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R¹¹ son como se definieron anteriormente para la fórmula (I).

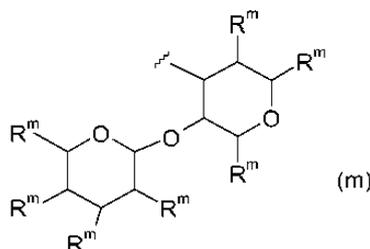
15

En un aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es de fórmula (Ia) y: X es NR⁵; n es 1; Y es CHR⁶; y R⁵ se selecciona de: hidrógeno y C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente interrumpido por O, o R⁵ forma, junto con R⁴, un grupo C₁₋₆ alquileno sustituido o no sustituido.

20

Típicamente en este aspecto, R¹¹ es H. Típicamente en este aspecto, R¹, R², R³ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, OH, aciloxi y C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido. Cuando dicho C₁₋₆ alquilo está sustituido, típicamente se sustituye con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados de hidroxilo y aciloxi. Típicamente, en este aspecto, R⁴ es C₁₋₆ alquilo sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados de hidroxilo y aciloxi, o R⁴ forma, junto con R⁵, un grupo C₁₋₆ alquileno sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R⁴ puede ser metilo, etilo, propilo o butilo sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos respectivamente, dichos grupos se seleccionan de hidroxilo y aciloxi, más típicamente hidroxilo. R⁴ puede ser CH₂OH. Alternativamente, R⁴ puede ser un grupo propileno sustituido o no sustituido. Típicamente, en este aspecto, R², R³ y R⁶ son todos OH. Típicamente, en esta modalidad R¹ se selecciona entre H, OH y C₁₋₆ alquilo que está sustituido o no sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de hidroxilo y aciloxi. Por ejemplo, R¹ puede ser H, OH, C₁₋₆ alquilo no sustituido, metilo, etilo, propilo o butilo, dicho metilo, etilo, propilo y butilo están sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos respectivamente, dichos grupos se seleccionan de hidroxilo y aciloxi, más típicamente hidroxilo. Más típicamente, R⁴ es H, OH, CH₂OH o C₁₋₆ alquilo. En este aspecto, la modificación del núcleo iminoazúcar con la cadena de N-alquilo tal como un grupo N-butilo (como en NB-DNJ) o un grupo N-nonilo (como en NN-DNJ) se cree que es importante para aplicaciones clínicas. Así, típicamente en este aspecto R⁵ es C₁₋₂₀ alquilo que está opcionalmente interrumpido por O. Por ejemplo, R⁵ puede ser metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, metil-O-R⁹⁰, etil-O-R⁹⁰, propil-O-R⁹⁰, butil-O-R⁹⁰, pentil-O-R⁹⁰, hexil-O-R⁹⁰, heptil-O-R⁹⁰, octil-O-R⁹⁰, nonil-O-R⁹⁰ o decil-O-R⁹⁰ en donde R⁹⁰ es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo o adamantilo. Alternativamente, R⁵, junto con R⁴ es un grupo C₁₋₆ alquileno sustituido o no sustituido. Típicamente, el grupo alquileno es propileno sustituido o no sustituido. Típicamente, dicho propileno no está sustituido o está sustituido con un grupo C₁₋₄ alquilo, por ejemplo con un grupo metilo. Alternativamente, R⁵ puede ser H. Típicamente, cuando R² es aciloxi, dicho aciloxi se selecciona de -OC(O)CH₃, -OC(O)CH₂CH₃, -OC(O)CH₂CH₂CH₃ y -OC(O)CH₂CH₂CH₂CH₃. Más típicamente, cuando R² es aciloxi, dicho aciloxi es -OC(O)CH₂CH₂CH₃. Alternativamente, R⁵ es C₁₋₂₀ alquileno-O-C₃₋₂₀ heterociclilo sustituido o no sustituido. Más típicamente, R⁵ es C₁₋₄ alquileno-O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho C₁₋₄ alquileno no está sustituido y dicho C₃₋₂₀ heterociclilo es un grupo de la siguiente fórmula (m):

45

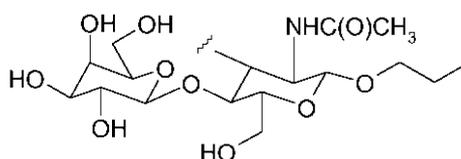


50

55

en donde cada R^m, que son iguales o diferentes, se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, OH, aciloxi, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido y acilamido. Aún más típicamente, R⁵ es C₁₋₄ alquileno-O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho C₁₋₄ alquileno no está sustituido y dicho C₃₋₂₀ heterociclilo es un grupo de la siguiente estructura:

60



65

5 En otro aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es de fórmula (Ia) y: X es NR⁵; Y es O o S; n es 0 o 1; y R⁵ se selecciona de hidrógeno y un grupo de la siguiente fórmula (VIII):



15 en la que R⁴⁰ y R⁴², que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido; R⁴¹ es H, arilo sustituido o no sustituido, -CH=CHR⁴⁴, o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo; R⁴³ es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o -C(O)R⁴⁷; R⁴⁴ es H o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno; R⁴⁷ es C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno; y L⁴⁰ es C₁₋₁₀ alquileno sustituido o no sustituido. Típicamente, R⁴⁰ es H. Típicamente, R⁴² es H. Típicamente, R⁴³ es H o -C(O)R⁴⁷. Más típicamente, R⁴³ es -C(O)R⁴⁷. Típicamente, R⁴⁷ es C₁₋₂₀ alquilo no sustituido. R⁴⁷ puede ser, por ejemplo, C₉H₁₉ o C₁₅H₃₁. Típicamente L⁴⁰ es CH₂. En una modalidad, R⁴¹ es -CH=CHR⁴⁴ y R⁴⁴ es C₁₋₂₀ alquilo no sustituido. En esa modalidad, R⁴⁴ puede ser, por ejemplo, -C₁₃H₂₂. Alternativamente, R⁴¹ es un grupo de la siguiente fórmula (VIIIa):



35 en la que R⁴⁸ es H, C₁₋₆ alquilo, fenilo o, junto con R⁴⁹, un grupo bidentado de la estructura -O-alk-O-; R⁴⁹ es H, C₁₋₆ alquilo, fenilo o, junto con R⁴⁸, un grupo bidentado de la estructura -O-alk-O-, en donde alk es C₁₋₆ alquileno sustituido o no sustituido. Típicamente, R⁴⁸ es H o, junto con R⁴⁹ un grupo bidentado de la estructura -O-CH₂-CH₂-O-. Típicamente, R⁴⁹ es H, OH o, junto con R⁴⁸ un grupo bidentado de la estructura -O-CH₂-CH₂-O-. Típicamente, R⁴⁸ es H y R⁴⁹ es H u OH. Típicamente en este aspecto, R¹¹ es H. Típicamente en este aspecto, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, OH, aciloxi y C₁₋₆ alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de hidroxilo y aciloxi. Más típicamente, en este aspecto, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ se seleccionan independientemente de H, OH y CH₂OH. Típicamente, en este aspecto, Y es O. Los ejemplos de compuestos de esta modalidad incluyen D,L-treo-1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-1-propanol (PDMP); D,L-treo-1-fenil-2-hexadecanoilamino-3-morfolino-1-propanol (PPMP); D-treo-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (P4); 4'-hidroxi-D-treo-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (4'-hidroxi-P4); 3',4'-etilendioxi-P4 (EtDO-P4); y 2,5-dihidroximetil-3,4-dihidropirrolidina (L-DMDP).

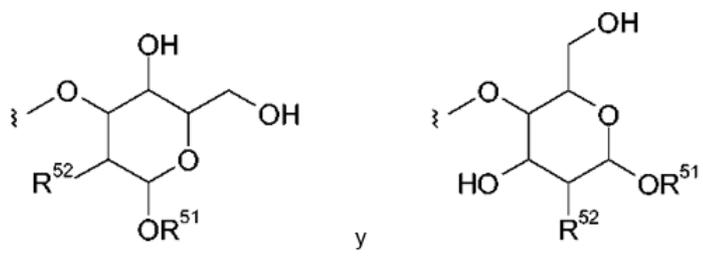
45 En otro aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es de fórmula (Ia) y: X es O o S; n es 1; Y es CHR⁶; R⁶ es H, hidroxilo, aciloxi, C₁₋₂₀ alcoxi, C₁₋₁₀ alquilamino o di(C₁₋₁₀)alquilamino; R¹¹ es H; R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, hidroxilo, C₁₋₂₀ alcoxi, aciloxi o acilamido; R⁴ es H, hidroxilo, aciloxi, tiol o C₁₋₂₀ alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de hidroxilo, aciloxi y tiol; y R¹ es C₁₋₂₀ alcoxi, ariloxi u -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es un grupo derivado de un grupo de la siguiente estructura:



60 en donde x es 0 o 1; z es CHR⁸⁴; y R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, OH, aciloxi, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido y acilamido. Típicamente, en este aspecto, X es O. Ejemplos de compuestos de este aspecto son los compuestos inhibidores de galactosiltransferasa descritos en Chung SJ, Bioorg Med Chem Lett. 1 de diciembre de 1998; 8(23):3359-64, cuyas estructuras se dan más adelante en la presente descripción.

65 Típicamente, en este aspecto, R¹ es un grupo de cualquiera de las siguientes estructuras:

5



10

en donde R⁵¹ es un grupo C₁₋₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, típicamente metilo, o un grupo arilo sustituido o no sustituido, típicamente un grupo fenilo o naftilo. El fenilo o naftilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el fenilo o naftilo está típicamente sustituido con un grupo halo, por ejemplo con un grupo bromo. R⁵² es típicamente hidroxilo, C₁₋₁₀ alcoxi, aciloxi, ariloxi o acilamido. Típicamente, R⁵² es -OH o -NHC(O)Me.

15

Alternativamente, en este aspecto, R¹ puede ser C₁₋₂₀ alcoxi en donde dicho grupo C₁₋₂₀ alcoxi está sustituido con un grupo éster o un grupo arilo, por ejemplo con -C(O)OCH₃ o Ph. Alternativamente, en este aspecto, R¹ puede ser ariloxi en donde el grupo arilo unido al oxígeno de dicho ariloxi es fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido. Típicamente, el fenilo o naftilo no está sustituido o está monosustituido con halo o metoxi.

20

Típicamente, en este aspecto, R⁶ es H, amino o hidroxilo, más típicamente, amino o hidroxilo. Típicamente, en este aspecto, R² es H, hidroxilo o -NHC(O)CH₃, más típicamente hidroxilo o -NHC(O)CH₃. Típicamente, en este aspecto, R³ es H o hidroxilo, más típicamente hidroxilo. Típicamente, en este aspecto, R⁴ es H, CH₂OH o CH₂SH, más típicamente CH₂OH o CH₂SH.

25

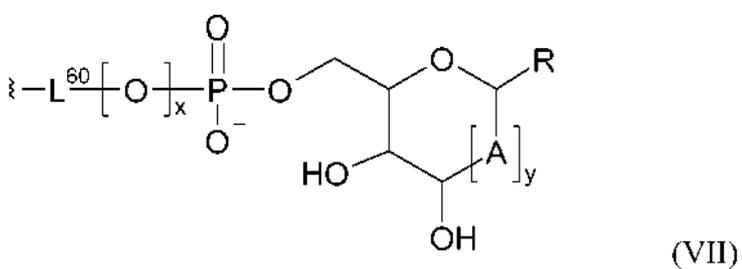
En otro aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es de fórmula (Ia) y:

X es O o S; n es 1; Y es CHR⁶; R⁶ es H, hidroxilo, aciloxi o C₁₋₂₀ alcoxi;

30

R¹ y R¹¹, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₂₀ alquilo, hidroxilo, aciloxi, C₁₋₂₀ alcoxi, carboxilo, éster, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo, y un grupo de la siguiente fórmula (VII):

35



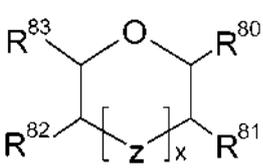
40

en donde L₆₀ es C₁₋₂₀ alquilenos sustituido o no sustituido; x es 0 o 1; y es 0 o 1; A es CHR^m y R es H, C₁₋₂₀ alquilo, C₃₋₂₅ heterociclilo, C₃₋₂₅ cicloalquilo, arilo o C₁₋₂₀ alcoxi, en donde R^m es hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi o acilo;

45

R² es H, C₁₋₂₀ alquilo, hidroxilo, aciloxi o -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es un grupo derivado de un grupo de la siguiente estructura:

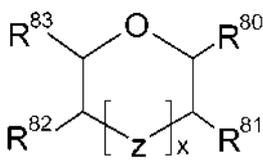
50



55

en donde x es 0 o 1; z es CHR⁸⁴; y R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, OH, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido, acilamido y un grupo derivado de un segundo grupo de la siguiente estructura:

60



65

en la que el segundo grupo x es 0 o 1; z es CHR⁸⁴; y R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, OH, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋

10) alquilamino, amido y acilamido;

R³ es H, hidroxilo, aciloxi, C₁₋₂₀ alcoxi o acilamido; y

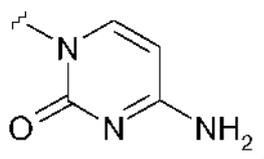
5 R⁴ es H, carboxilo, éster o C₁₋₂₀ alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de hidroxilo y tiol.

Ejemplos de compuestos de esta modalidad son ácido siálico, citidin-5'-il sialiletifosfonato y Soyasaponina I.

10 Típicamente, en este aspecto, X es O.

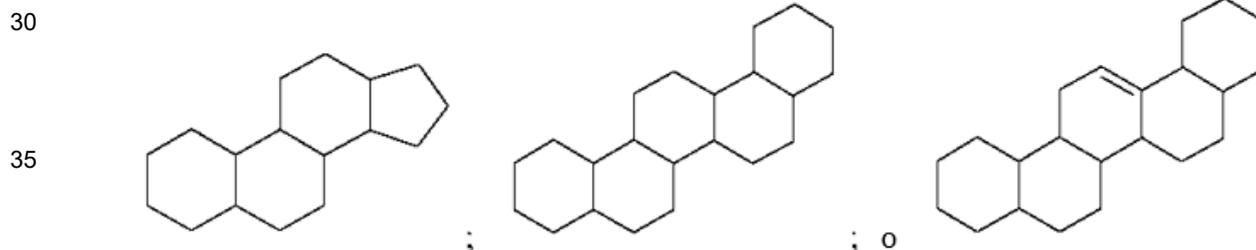
Típicamente, en este aspecto, R⁶ es H o hidroxilo, más típicamente hidroxilo.

15 Típicamente, en este aspecto, R¹ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H, hidroxilo, carboxilo, -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo y un grupo de fórmula (VII) en la que L60 es etileno o metileno, R^{'''} es hidroxilo, y R es -OCH₃ o un grupo heterocíclico de la siguiente estructura:



25 Tanto R¹ como R¹¹ pueden ser grupos de fórmula (VII).

Cuando R¹ o R¹¹ es -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo, el grupo cicloalquilo es un grupo derivado de un compuesto de una de las siguientes fórmulas, dicho compuesto puede estar sustituido o no sustituido:



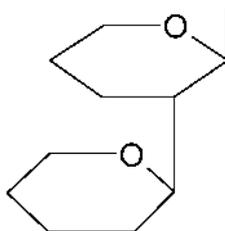
40 Más típicamente, el grupo cicloalquilo de dicho -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo es un grupo derivado del siguiente compuesto:



Típicamente, si R¹ o R¹¹ es -O-C₃₋₂₅ cicloalquilo, entonces el otro de esos grupos, es decir, R¹¹ o R¹ respectivamente, es H.

60 Típicamente, en esta modalidad, R² es H o -O-C₃₋₂₀ heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es un grupo de la siguiente estructura:

65



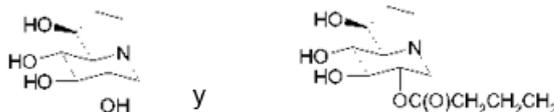
en donde cada uno de los átomos de carbono del anillo está independientemente sustituido o no sustituido con C₁₋₆ alquilo, OH, SH, C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, amino, C₁₋₁₀ alquilamino, di(C₁₋₁₀)alquilamino, amido y acilamido. Típicamente, cada uno de los átomos de carbono del anillo está independientemente no sustituido o sustituido con OH, CH₂OH o un grupo C₁₋₆ alquilo, por ejemplo un grupo metilo.

Típicamente, en este aspecto, R³ es hidroxilo o acilamido. Más típicamente, R³ es hidroxilo o NHC(O)CH₃.

Típicamente, en este aspecto, R⁴ es carboxilo, metilo, etilo, propilo o butilo, dicho metilo, etilo, propilo o butilo están sustituidos con uno, dos, tres y cuatro grupos respectivamente, dichos grupos se seleccionan de hidroxilo y tiol. Más típicamente, R⁴ es carboxilo o -CH(OH)CH(OH)CH₂OH.

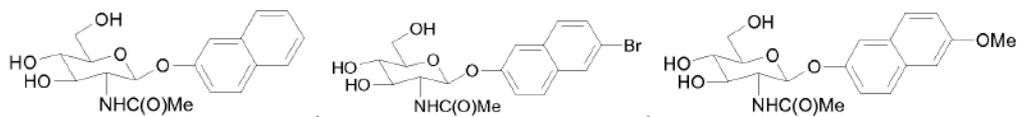
Se puede emplear cualquiera de los siguientes compuestos de fórmula (I) en la presente descripción:

- Iminoazúcares (aza-azúcares) tales como: N-butildesoxinojirimicina (NB-DNJ), también conocido como miglustat o ZAVESCA®; N-nonildesoxinojirimicina (NN-DNJ); N-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ); N-5-adamantano-1-il-metoxipentildesoxinojirimicina (AMP-DNJ); alfa-homogalactonojirimicina (HGJ); Nojirimicina (NJ); Desoxijirimicina (DNJ); N7-oxadecil-desoxinojirimicina; desoxigalactonojirimicina (DGJ); N-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ); N-nonildesoxigalactonojirimicina (NN-DGJ); N-nonil-6desoxigalactonojirimicina; N7-oxanonil-6desoxi-DGJ; alfa-homoalonojirimicina (HAJ); beta-1-C-butildesoxigalactonojirimicina (CB-DGJ). Dichos compuestos son inhibidores de la glicosiltransferasa ("imitadores de azúcar").
- D,L-treo-1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-1-propanol (PDMP); D,L-treo-1-fenil-2-hexadecanoilamino-3-morfolino-1-propanol (PPMP); D-treo-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (P4); 4'-hidroxi-D-treo-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (4'-hidroxi-P4); 3',4'-etilendioxi-P4 (EtDO-P4); 2,5-dihidroximetil-3,4-dihidroxipirrolidina (L-DMDP). Dichos compuestos son inhibidores de la glicosiltransferasa y derivados de la esfingosina ("imitadores de lípidos").
- Iminoazúcares como Castanospermine y MDL25874, que tienen las siguientes estructuras respectivamente:

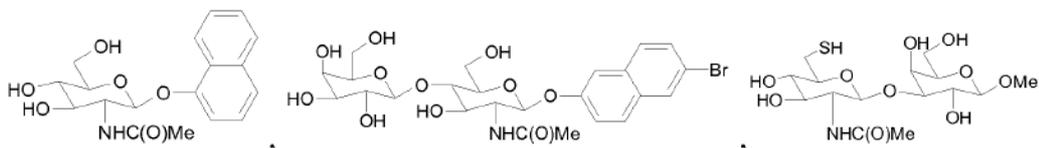


- Inhibidores de sialiltransferasa tales como ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico); citidin-5'-il-sialiletilfosfonato; y soyasaponina I.
- Compuestos inhibidores de galactosiltransferasa de las siguientes estructuras, dichos compuestos se describen en Chung SJ, Bioorg Med Chem Lett. 1 de diciembre de 1998; 8(23):3359-64:

5

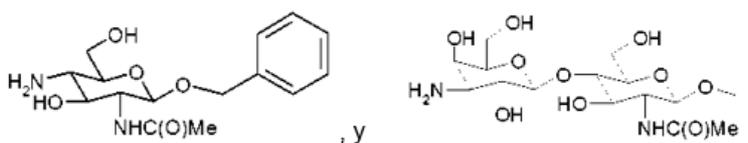


10



15

20



25

- Iminoazúcares, como 1,5-dideoxi-1,5-imino-D-glucitol, y sus derivados N-alquilo, N-acilo y N-arilo, y opcionalmente O-acilados, como: 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, también conocido como N-butildesoxinojirimicina (NB-DNJ), miglustat o ZAVESCA®; 1,5-(metilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol; 1,5-(hexilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol; 1,5-(Nonilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol; 1,5-(2-etilbutilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol; 1,5-(2-metilpentilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol; 1,5-(benciloxycarbonilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(fenilacetilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(benzoilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(etilmalonilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(Hexilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(nonilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(benciloxycarbonilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraisobutirato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetrabutirato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetrapropionato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetrabenzoato; 1,5-dideoxi-1,5-imino-D-glucitol, tetraisobutirato; 1,5-(hidrocinaoimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(metil malonilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraisobutirato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-4R,6-O-(fenilmetileno)-D-glucitol, diacetato; 1,5-[(fenoximetil) carbonilimino]-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-[(etilbutil)imino]-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, 2,3-diacetato; 1,5-(Hexilimino)-1,5-dideoxi-4R,6-O-(fenilmetileno)-D-glucitol, diacetato; 1,5-(hexilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, 2,3-diacetato; 1,5-[(2-metilpentil)imino]-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, 6-acetato; 1,5-[(3-nicotinoil) imino] -1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(cinaoimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, 2,3-dibutirato; 1,5-(butilimino)-1,5-dideoxi-4R,6-O-(fenilmetileno)-D-glucitol, 2,3-dibutirato; 1,5-(fenilacetilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraisobutirato; 1,5-[(4-clorofenil)acetilimino]-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-[(4-bifenil)acetilimino]-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetraacetato; 1,5-(benciloxycarbonilimino)-1,5-dideoxi-D-glucitol, tetrabutirato; 1,5-dideoxi-1,5-imino-D-glucitol, tetrabutirato; 3,4,5-piperidinotriol, 1-propil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-pentil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-heptil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-butil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3S, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-nonil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-(1-etil) propil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-(3-metil) butil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-(2-fenil)etil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-(3-fenil) propil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-(1-etil) hexil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-(2-etil)butil-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-[(2R)-(2-metil-2-fenil) etil]-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S); 3,4,5-piperidinotriol, 1-[(2S)-(2-metil-2-fenil) etil]-2-(hidroximetil)-, (2S, 3R, 4R, 5S), β-L-homofuconojirimicina; y propil 2-acetamido-2-desoxi-4-O-(β-D-galactopiranosil)-3-O-(2-(N-(β-L-homofuconojirimicinil)etil)-α-D-glucopiranosido.
- Iminoazúcares, tales como ido-N-(5-adamantano-1-il-metoxi-pentil)desoxinojirimicina; N-(adamantano-1-il-metoxipentil)-L-ido-desoxinojirimicina; N-(adamantano-1-il-metoxipentil)-D-galacto-desoxinojirimicina; C1-beta-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; N-metil-C1-beta-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; N-butil-C1-beta-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; 2-O-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; N-metil-2-O-(adamantano-1-il-metoxi-pentil)-desoxinojirimicina; N-butil-2-O-(adamantano-1-il-metoxi-pentil)-desoxinojirimicina; N-benciloxycarbonil-2-O-(adamantano-1-il-metoxipentil)-3,4,6-tri-O-bencil-desoxi-nojirimicina; y N-(5-adamantano-1-il-metoxipentil)desoxinojirimicina.

65

Los métodos para sintetizar tales compuestos de iminoazúcar son conocidos y se describen, por ejemplo, en el

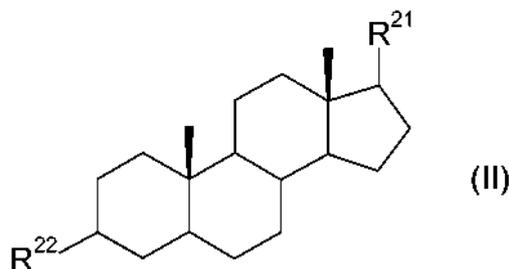
documento WO 02/055498 y en los documentos de patente de EE.UU. núms. 5,622,972, 4,246,345, 4,266,025, 4,405,714, y 4,806,650, la solicitud de patente de EE.UU. núm. de serie 07/851,818, presentada el 16 de marzo de 1992, US 2007/0066581 y EP1528056. Por ejemplo, N-nonil-DNJ y N-decil-DNJ pueden prepararse convenientemente por N-nonilación o N-decilación, respectivamente, de 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol (DNJ) mediante métodos análogos a la N-butilación de DNJ como se describe en el Ejemplo 2 de la patente de EE.UU. núm. 4,639,436 mediante la sustitución de una cantidad equivalente de n-nonilaldehído o n-decilaldehído por n-butilaldehído. Los materiales de partida están fácilmente disponibles en muchas fuentes comerciales.

Típicamente, el compuesto de fórmula (I) empleado es N-butildesoxinojirimicina (NB-DNJ) o N-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ). Más típicamente, el compuesto de fórmula (I) es NB-DNJ.

NB-DGJ es el análogo de galactosa de NB-DNJ. NB-DGJ inhibe la biosíntesis de GSL de manera comparable con NB-DNJ pero carece de ciertas actividades de efectos secundarios asociadas con NB-DNJ. Ha habido un uso extenso de NB-DGJ en modelos de ratón de enfermedades de almacenamiento de GSL y es muy bien tolerado. Por lo tanto, en una modalidad, el compuesto de fórmula (I) empleado es NB-DGJ.

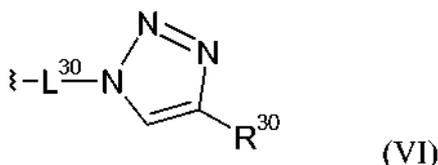
En una descripción, el compuesto de fórmula (I) empleado se selecciona de: ido-N-(5-adamantano-1-il-metoxipentil)desoxinojirimicina; N-(adamantano-1-il-metoxipentil)-L-ido-desoxinojirimicina; N-(adamantano-1-il-metoxipentil)-D-galacto-desoxinojirimicina; C1-beta-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; N-metil-C1-beta-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; N-butil-C1-beta-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; 2-O-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; N-metil-2-O-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; N-butil-2-O-(adamantano-1-il-metoxipentil)-desoxinojirimicina; N-benciloxicarbonil-2-O-(adamantano-1-il-metoxipentil)-3,4,6-tri-O-bencil-desoxinojirimicina; y N-(5-adamantano-1-il-metoxipentil)desoxinojirimicina.

En una modalidad, la descripción proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, dicho compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de la siguiente fórmula (II):



en donde:

R²¹ se selecciona de oxo, -L³⁰-R²³, -L³⁰-C(O)N(H)-R²⁴ y un grupo de la siguiente fórmula (VI):



L³⁰ es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido que está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

R²³ es carboxilo, hidroxilo, éster, éster de fosfonato, éster de fosfato, ácido fosfórico y ácido fosfónico;

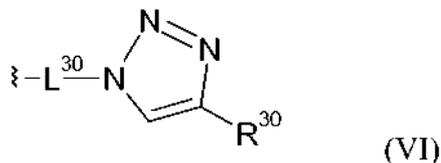
R²⁴ es C₁₋₂₀ alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados de carboxilo, hidroxilo, éster, éster de fosfonato, éster de fosfato, ácido fosfórico y ácido fosfónico, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

R³⁰ es C₁₋₂₀ alquilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados de carboxilo, hidroxilo, éster, amino, éster de fosfonato, éster de fosfato, ácido fosfórico y ácido fosfónico, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno; y

R²² es hidroxilo, oxo, aciloxi, ácido fosfórico o -OC(O)-alk-C(O)OH, en donde alk es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido que está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno,

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Típicamente, en los compuestos de fórmula (II), R²¹ se selecciona de oxo, -L³⁰-R²³, -L³⁰-C(O)N(H)-R²⁴ y un grupo de la siguiente fórmula (VI):



en donde:

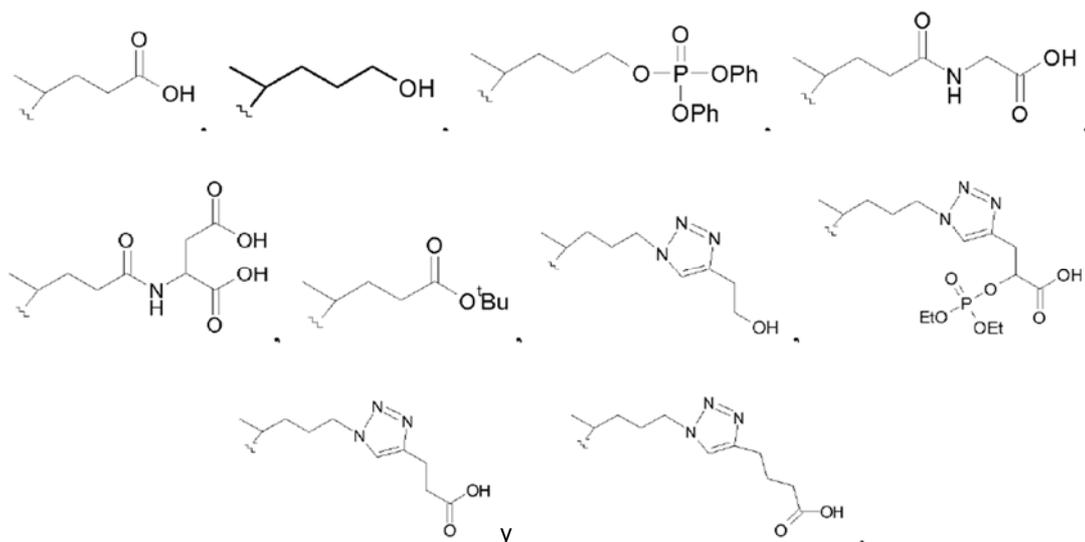
L³⁰ es C₁₋₆ alquileo sustituido o no sustituido,

R²³ es hidroxilo, carboxilo, éster o éster de fosfato,

R²⁴ es C₁₋₆ alquilo que está sustituido o no sustituido con uno o dos grupos carboxilo, y

R³⁰ es C₁₋₆ alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, carboxilo, amino y éster de fosfonato.

Más típicamente, R²¹ es un grupo seleccionado de oxo y los grupos que tienen las siguientes estructuras:



Típicamente, en los compuestos de fórmula (II), R²² se selecciona de hidroxilo, oxo, ácido fosfórico, -OC(O)-CH₂-CH₂-C(O)OH y -OC(O)-CH(NH₂)-CH₂-C(O)OH.

La Tabla 1 muestra ejemplos de compuestos de fórmula (II) que pueden emplearse en la presente descripción:

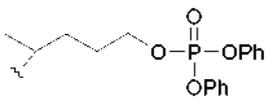
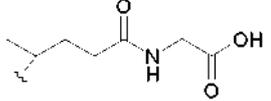
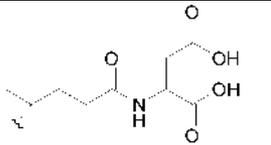
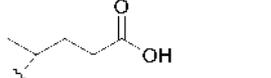
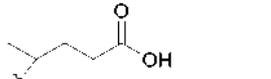
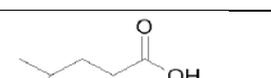
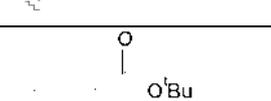
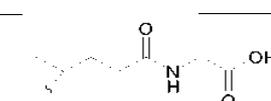
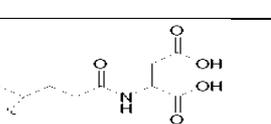
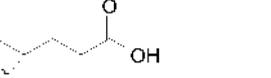
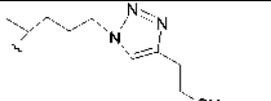
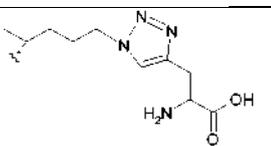
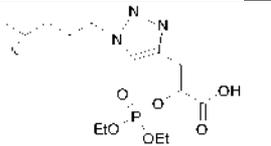
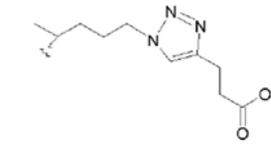
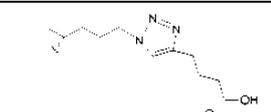
Tabla 1

55

60

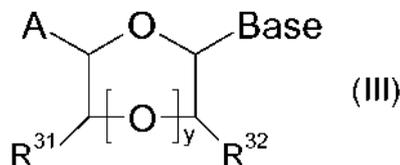
Compuesto	R ²¹	R ²²
1	=O	-OC(O)CH ₂ CH ₂ C(O)OH
2		-OH
3	=O	-OC(O)CH(NH ₂)CH ₂ C(O)OH
4	=O	-OP(=O)(OH) ₂
5	=O	-OC(O)CH ₂ CH ₂ C(O)OH
6		-OH

65

7		-OH
8		-OH
9		-OH
10		=O
11		-OC(O)CH2CH2C(O)OH
12		-OC(O)CH(NH2)CH2C(O)OH
13		-OC(O)CH2CH2C(O)OH
14		-OC(O)CH2CH2C(O)OH
15		-OC(O)CH2CH2C(O)OH
16		-OC(O)CH(NH2)CH2C(O)OH
17		-OH
18		-OH
19		-OH
20		-OH
21		-OH

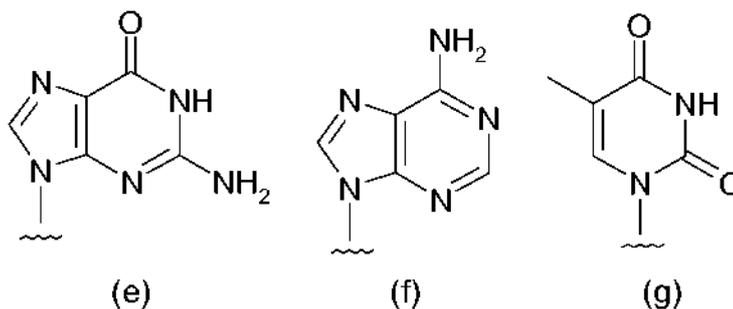
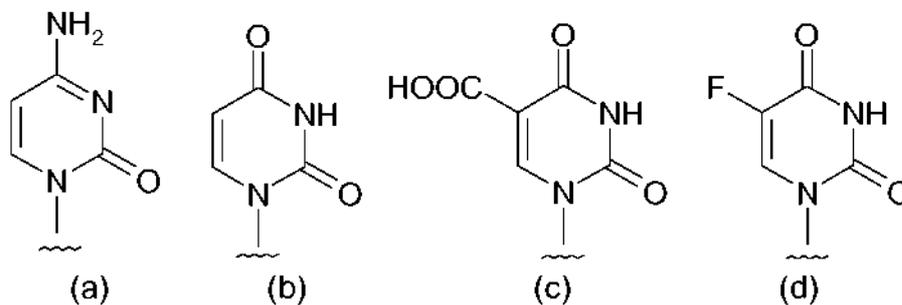
(6):629-31.

En un aspecto, la descripción proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, dicho compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de la siguiente fórmula (III):



en donde:

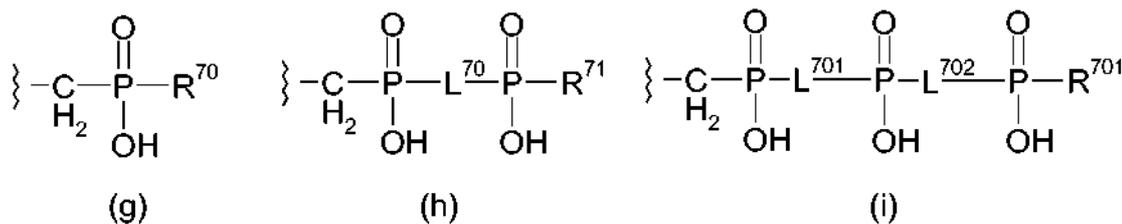
La base se selecciona de un grupo de cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g):

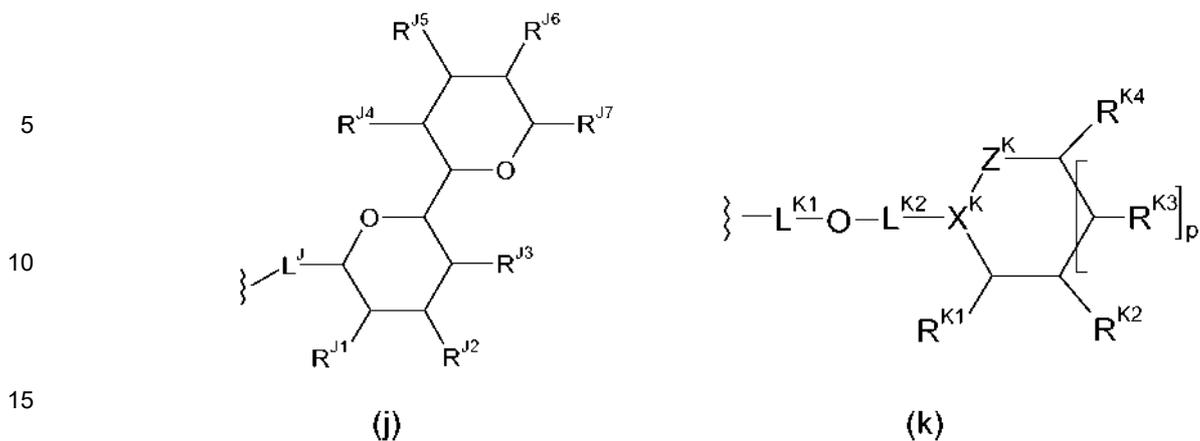


y es 0 o 1;

R^{31} es OH; R^{32} es H u OH; o, siempre que y sea 0, R^{31} y R^{32} juntos forman $-O-C(R^{33})(R^{34})-O-$, en donde R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente de H y metilo;

A es C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquileno-arilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquileno- C_{3-20} heteroarilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquileno- C_{3-25} cicloalquilo sustituido o no sustituido o C_{1-20} alquileno- C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde dicho C_{1-20} alquilo y C_{1-20} alquileno están opcionalmente interrumpidos por N(R'), O, S o arileno, en donde R' es H, C_{1-6} alquilo o arilo, o A es un grupo de cualquiera de las siguientes fórmulas (g) a (k):





20 L^{70} , L^{701} y L^{702} se seleccionan independientemente de -O-, $-C(R^{35})(R^{36})-$ y $-NH-$, en donde R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente de H, OH y CH_3 ;

25 R^{70} , R^{71} y R^{701} se seleccionan de OH, C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alcoxi sustituido o no sustituido, C_{1-10} alquilamino sustituido o no sustituido y $-L^{71}-(X^2)_m-L^{72}-R^{72}$; en donde m es 0 o 1; X^2 es O, S, $-C(R^{45})(R^{46})-$ u $-O-C(R^{45})(R^{46})-$, en donde R^{45} y R^{46} se seleccionan independientemente de H, OH, ácido fosfónico o una sal de ácido fosfónico; L^{71} y L^{72} se seleccionan independientemente de un enlace simple y C_{1-20} alquileo sustituido o no sustituido, dicho C_{1-20} alquileo está opcionalmente interrumpido por $N(R')$, O, S o arileno, en donde R' es H, C_{1-6} alquilo o arilo; y R^{72} es C_{3-25} cicloalquilo o C_{3-20} heterociclilo;

30 L^J es C_{1-20} alquileo sustituido o no sustituido;

35 R^{J1} , R^{J2} , R^{J3} , R^{J4} , R^{J5} , R^{J6} y R^{J7} , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C_{1-10} alquilamino, di(C_{1-10})alquilamino, amido, acilamido, $-N(H)C(O)CH=CH-R^{J8}$, $-OC_{3-25}$ cicloalquilo y $-O-C_{3-20}$ heterociclilo, en donde dicho C_{1-20} alquilo está opcionalmente interrumpido por $N(R')$, O, S o arileno, y en donde R^{J8} es C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido;

40 L^{K1} y L^{K2} , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de un enlace simple y C_{1-20} alquileo sustituido o no sustituido;

45 X^K es N o $C(R^{K6})$, en donde R^{K6} es H, COOH o éster;

Z^K es O o $CH(R^{K5})$;

50 p es 0 o 1; y

R^{K1} , R^{K2} , R^{K3} , R^{K4} y R^{K5} , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C_{1-10} alquilamino, di(C_{1-10})alquilamino, amido, acilamido, $-O-C_{3-25}$ cicloalquilo y $-O-C_{3-20}$ heterociclilo, en donde dicho C_{1-20} alquilo está opcionalmente interrumpido por $N(R')$, O, S o arileno;

una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

55 Típicamente, en los compuestos de fórmula (III), la Base se selecciona de (a) (es decir, citosina), (b) (es decir, uracilo), (c) (es decir, uracilo sustituido con carboxi), (d) (es decir, uracilo sustituido con flúor) y (e) (es decir, guanina).

Típicamente, y es 0 y R^{31} y R^{32} son ambos -OH.

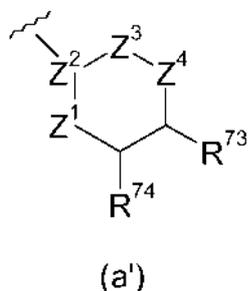
60 En un aspecto, y es 1, y R^{31} y R^{32} juntos forman $-O-C(R^{33})(R^{34})-O-$, en donde R^{33} y R^{34} son como se definieron anteriormente. Típicamente, en ese aspecto, la Base es citosina. Típicamente, R^{33} y R^{34} son ambos metilo.

65 Típicamente, A es (g), (h) o (i). Más típicamente, A es (g) o (h). Típicamente, L^{70} , L^{701} y L^{702} se seleccionan independientemente de O, CH_2 , $CHOH$, $C(OH)(CH_3)$ y NH . Más típicamente, L^{70} , L^{701} y L^{702} se seleccionan independientemente de O o CH_2 . Aún más típicamente, L^{70} , L^{701} y L^{702} son O.

Típicamente, R^{70} , R^{71} y R^{701} son $-L^{71}-(X^2)_m-L^{72}-R^{72}$; en donde m, X^2 , L^{71} , L^{72} y R^{72} son como se definieron anteriormente.

Típicamente, L^{71} es un enlace simple o un grupo C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido. Típicamente, L^{72} es un enlace simple o un grupo C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido. Típicamente, m es 1 y X^2 es O, S, $-\text{CH}(\text{OH})-$ u $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{46})-$ en donde R^{46} es ácido fosfónico o una sal de ácido fosfónico. Alternativamente, m puede ser 0.

5 Típicamente, R^{72} es un grupo de la siguiente fórmula (a'):



en donde

20 Z^1 es CHR^{Z1} y Z^2 es CR^{Z2} en donde Z^1 y Z^2 están conectados por un enlace simple, o Z^1 es CH y Z^2 es C en donde Z^1 y Z^2 están conectados por un enlace doble;

Z^3 es CHR^{Z3} u O, y Z^4 es CHR^{Z4} u O, siempre que Z^3 y Z^4 no sean ambos O;

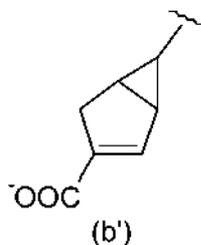
25 R^{Z2} es H o COOR^{Z2a} , en donde R^{Z2a} es H, metilo o etilo;

30 R^{Z1} , R^{Z3} , R^{Z4} , R^{73} y R^{74} , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C_{1-10} alquilamino, di(C_{1-10})alquilamino, amido, acilamido $-\text{O}-\text{C}_{3-25}$ cicloalquilo y $-\text{O}-\text{C}_{3-20}$ heterociclilo, en donde C_{1-20} alquilo está opcionalmente interrumpido por $\text{N}(\text{R}')$, O, S o arileno.

35 Típicamente, R^{Z1} es H, OH, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o fenoxi. Típicamente, R^{Z2} es H o COOH . Típicamente, R^{Z3} es H, OH, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o fenoxi. Típicamente, R^{Z4} , R^{73} y R^{74} se seleccionan independientemente de H; OH; CH_2OH ; NH_2 ; NH_3^+ ; $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; fenoxi; C_{1-4} alquilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, C_{1-4} alcoxi no sustituido o aciloxi; y C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, C_{1-4} alcoxi no sustituido o aciloxi. Más típicamente, R^{Z4} , R^{73} y R^{74} se seleccionan independientemente de H; OH; CH_2OH ; NH_3^+ ; $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; fenoxi; metilo; etilo; propilo y butilo; dicho metilo, etilo, propilo o butilo están sustituidos con uno, dos, tres y cuatro grupos hidroxilo, respectivamente. Aún más típicamente, R^{Z4} , R^{73} y R^{74} se seleccionan independientemente de H, OH, CH_2OH , NH_3^+ , $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, fenoxi, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

40 Cuando R^{72} es (a'), típicamente L^{71} es un enlace simple, L^{72} es un enlace simple, m es 1 y X^2 es O o S. En otro aspecto, cuando R^{72} es (a'), típicamente L^{71} es CH_2 , L^{72} es un enlace simple y m es 0. En otro aspecto, cuando R^{72} es (a'), típicamente L^{71} es un enlace simple, L^{72} es un enlace simple y m es 0.

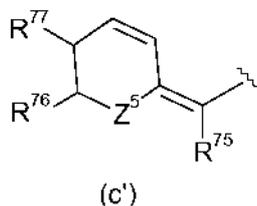
45 En un aspecto, R^{72} es un grupo de la siguiente fórmula (b'):



Típicamente, cuando R^{72} es (b'), L^{71} es un enlace simple, L^{72} es C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido, m es 1 y X^2 es O o S. Más típicamente, cuando R^{72} es (b'), L^{71} es un enlace simple, L^{72} es CH_2 , m es 1 y X^2 es O.

60 En un aspecto, R^{70} , R^{71} y R^{701} son $-\text{L}^{71}-(\text{X}^2)_m-\text{L}^{72}-\text{R}^{72}$, en donde L^{71} , X^2 y m son como se definieron anteriormente y L^{72} y R^{72} juntos forman un grupo de la siguiente fórmula (c'):

65



en donde:

15 R^{75} es H, C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido, o ácido fosfónico;

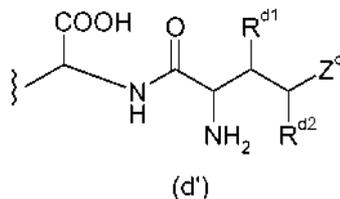
Z^5 es O o $CH(R^{Z5})$;

20 R^{76} , R^{77} y R^{Z5} , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C_{1-10} alquilamino, di(C_{1-10})alquilamino, amido, acilamido $-O-C_{3-25}$ cicloalquilo y $-O-C_{3-20}$ heterociclilo, en donde dicho C_{1-20} alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno.

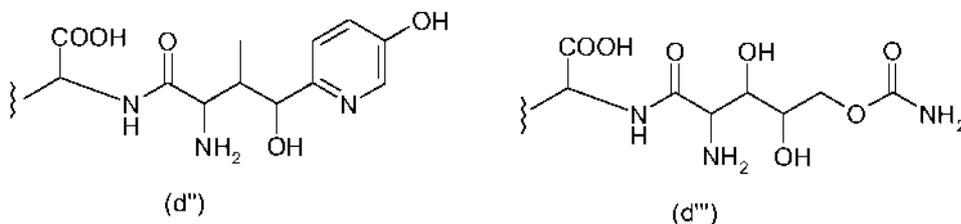
25 Típicamente en este aspecto, L^{71} es un enlace simple. Típicamente en este aspecto, m es 1 y X^2 es O o S. Más típicamente, m es 1 y X^2 es O. Típicamente, R^{75} es H o ácido fosfónico. Típicamente, R^{76} , R^{77} y R^{Z5} , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H; OH; CH_2OH ; NH_2 ; NH_3^+ ; $NHC(O)CH_3$; fenoxi; C_{1-4} alquilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, alcoxi C_{1-4} no sustituido o aciloxi; y C_{1-4} alcoxi sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, C_{1-4} alcoxi no sustituido o aciloxi. Más típicamente, R^{76} , R^{77} y R^{Z5} se seleccionan independientemente de H; OH; CH_2OH ; NH_3^+ ; $NHC(O)CH_3$; fenoxi; metilo; etilo; propilo y butilo; dicho metilo, etilo, propilo o butilo están sustituidos con uno, dos, tres y cuatro grupos hidroxilo, respectivamente. Aún más típicamente, R^{76} , R^{77} y R^{Z5} se seleccionan independientemente de H, OH, CH_2OH , $NHC(O)CH_3$, fenoxi, $-OCH_2CH_2OH$ y $-CH(OH)CH(OH)CH_2OH$. Típicamente, R^{Z5} es H. Típicamente R^{76} se selecciona de H, OH, CH_2OH , $NHC(O)CH_3$, fenoxi, $-OCH_2CH_2OH$ y $-CH(OH)CH(OH)CH_2OH$. Típicamente, R^{77} es H, OH o $NHC(O)CH_3$. Más típicamente, R^{76} es $-CH(OH)CH(OH)CH_2OH$ o fenoxi y R^{77} es $NHC(O)CH_3$. Típicamente, Z^5 es O.

35 En un aspecto, R^{70} , R^{71} y R^{701} se seleccionan de un grupo C_{1-6} alquilo sustituido con ácido fosfónico, carboxilo o $-CH_3C(=CH_2)COOH$; un grupo C_{1-10} alquilamino sustituido con un grupo carboxilo; y un grupo C_{1-10} alcoxi sustituido con uno o más grupos seleccionados de fenilo, ácido fosfónico, sal de ácido fosfónico, 2-furilo, carboxilo, $-COONa$ o bencilo. En particular, R^{70} , R^{71} y R^{701} pueden seleccionarse de un grupo metilo sustituido con ácido fosfónico, carboxilo o $-CH_3C(=CH_2)COOH$; un grupo etilo sustituido con ácido fosfónico o carboxilo; un grupo C_{1-10} alquilamino sustituido con un grupo carboxilo; y $OCH(Z^6)(Z^7)$, donde Z^6 y Z^7 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de fenilo, ácido fosfónico, sal de ácido fosfónico, 2-furilo, carboxilo, $-COONa$ y bencilo.

45 En un aspecto, A en la fórmula (III) se selecciona de C_{1-20} alquilo sustituido, C_{1-20} alquileno-arilo sustituido y C_{1-20} alquileno- C_{3-20} heteroarilo sustituido. Por ejemplo, en un aspecto, A es un grupo de la siguiente fórmula (d'):



55 en donde Z^d es fenilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido o $-CH_2OC(O)NH_2$; R^{d1} es OH, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi; y R^{d2} es OH, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi. En un aspecto, A es un grupo de una de las siguientes fórmulas (d'') y (d'''):

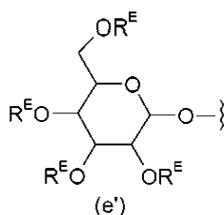


Típicamente, cuando A de fórmula (III) es (j), L^J es C₁₋₄ alquileo sustituido o no sustituido. Más típicamente, L^J es C₁₋₄ alquileo sustituido con un grupo hidroxilo. Por ejemplo, L^J puede ser -CH(OH)CH₂-. Típicamente, R^{J1} y R^{J2} se seleccionan de H, OH, CH₂OH, NHC(O)CH₃ y C₁₋₄ alquilo no sustituido. Más típicamente, R^{J1} y R^{J2} son ambos OH. Típicamente, R^{J3} es -N(H)C(O)CH=CH-R^{J8}. Típicamente, R^{J8} es un grupo C₁₋₂₀ alquilo sustituido con un grupo C₁₋₄ alquilo no sustituido, por ejemplo un grupo C₁₁ alquilo sustituido con un grupo metilo. Típicamente, R^{J4}, R^{J5}, R^{J6} y R^{J7} se seleccionan de H, OH, CH₂OH, NHC(O)CH₃ y C₁₋₄ alquilo no sustituido. Más típicamente, R^{J7} es CH₂OH, R^{J6} y R^{J5} son ambos OH, y R^{J4} es NHC(O)CH₃.

Típicamente, cuando A de fórmula (III) es (k), L^{K1} es C₁₋₄ alquileo no sustituido. Por ejemplo, L^{K1} puede ser metileno, etileno o propileno. Típicamente, L^{K2} es un enlace simple o C₁₋₆ alquileo, dicho C₁₋₆ alquileo no está sustituido o está sustituido con un grupo oxo. Por ejemplo, en un aspecto, L^{K2} es un enlace simple o -C(O)CH₂C(O)-. Típicamente X^K es N, CH, COOH o COOCH₃. Típicamente Z^K es O o CH(CH₂OH).

En una modalidad, X^K es N, Z^K es CH(R^{K5}) y p es 0. Típicamente, en esta modalidad, R^{K1}, R^{K2}, R^{K4} y R^{K5}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, OH, CH₂OH, NH₂, NHC(O)CH₃, fenoxi y C₁₋₄ alquilo, dicho C₁₋₄ alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo. Más típicamente, en esta modalidad, R^{K5} y R^{K1} son ambos CH₂OH, y R^{K2} y R^{K4} ambos son OH.

En otro aspecto, X^K es CH, COOH o éster (por ejemplo, COOCH₃), Z^K es O y p es 1. Típicamente, en este aspecto, R^{K1} y R^{K4}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, OH, CH₂OH, NH₂, NHC(O)CH₃, aciloxi, fenoxi y C₁₋₄ alquilo, dicho C₁₋₄ alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo o aciloxi. Más típicamente, R^{K1} y R^{K4} se seleccionan independientemente de H, OH, CH₂OH, -CH(OH)CH(OH)CH₂ OH y -CH(OAc)CH(OAc)CH₂OAc, en donde Ac es -C(O)CH₃. Típicamente, en esta modalidad, R^{K2} y R^{K3}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H; OH; CH₂OH; NH₂; NHC(O)CH₃; aciloxi; fenoxi; C₁₋₄ alquilo, dicho C₁₋₄ alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo o aciloxi; y un grupo de la siguiente fórmula (e')



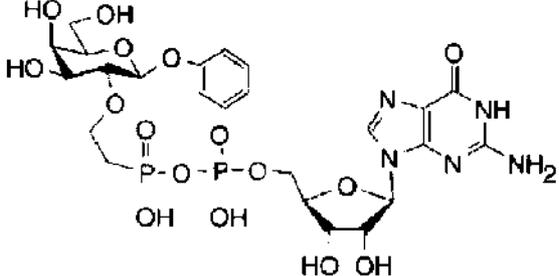
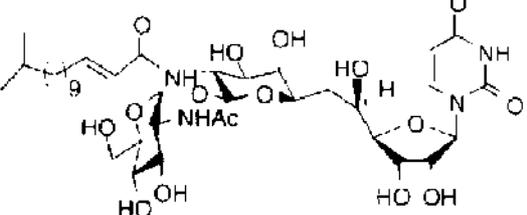
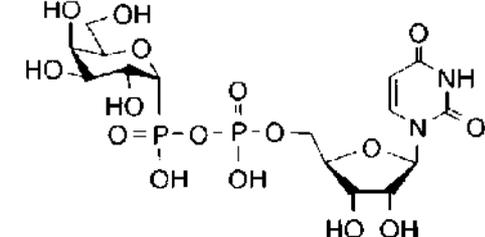
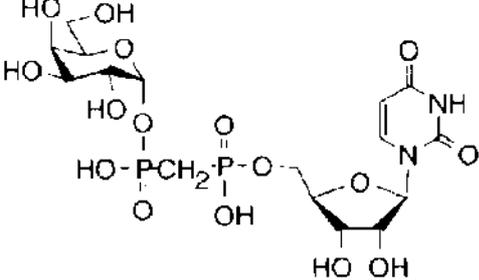
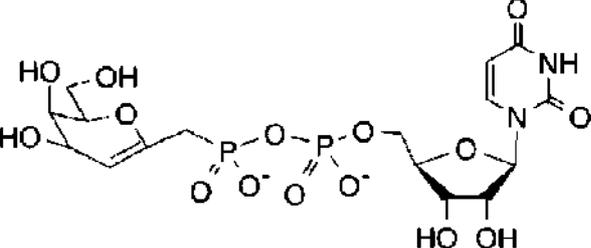
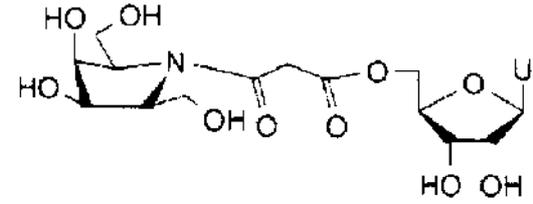
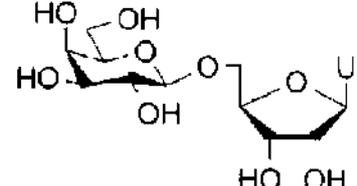
en donde cada RE es H o acilo. Típicamente cada RE es H.

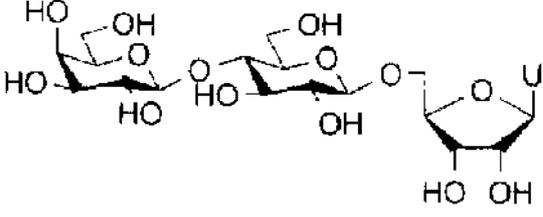
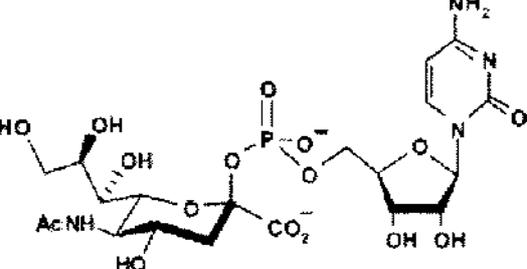
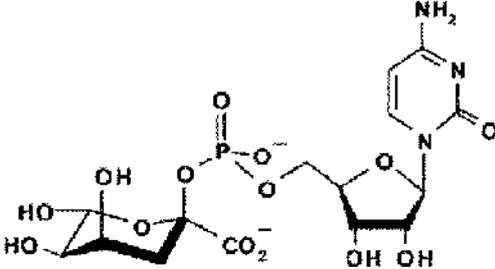
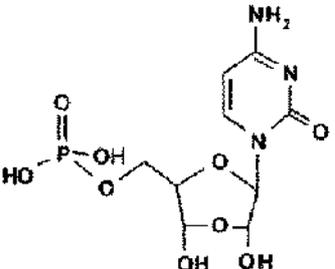
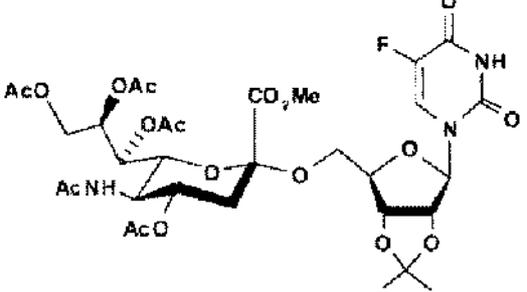
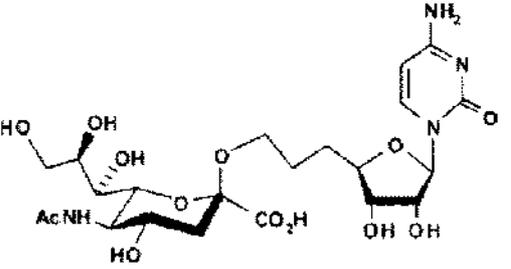
En un aspecto, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es de fórmula (III) en donde la Base se selecciona de (a), (b), (c), (d) y (e); y es 0 y R³¹ y R³² son ambos -OH; A es (g), (h) o (i); L⁷⁰, L⁷⁰¹ y L⁷⁰² se seleccionan de O, CH₂, CHOH, C(OH)(CH₃) y NH; y R⁷⁰, R⁷¹ y R⁷⁰¹ son como se definieron anteriormente.

La Tabla 2 muestra ejemplos de compuestos de fórmula (III) que pueden emplearse en la presente descripción. Los compuestos en la Tabla 2 se describen en R. Wang y otros., Bioorg. & Med. Chem., Vol. 5, núm. 4, págs. 661-672, 1997; X. Wang y otros., Medicinal Research Reviews, vol. 23, núm. 1, 32-47, 2003; Schäfer y otros., J. Org. Chem 2000, 65, 24-29; y Qiao y otros., J. Am. Chem Soc., 1996, 118, 7653-7662.

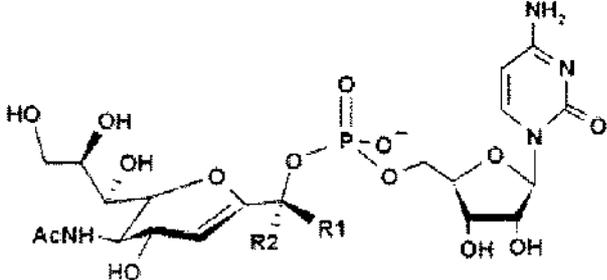
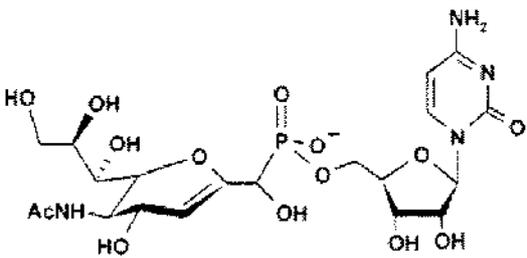
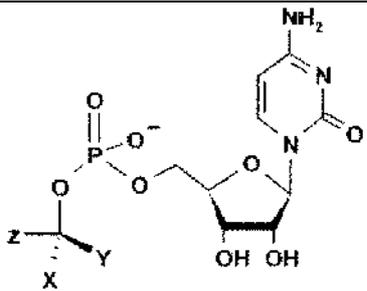
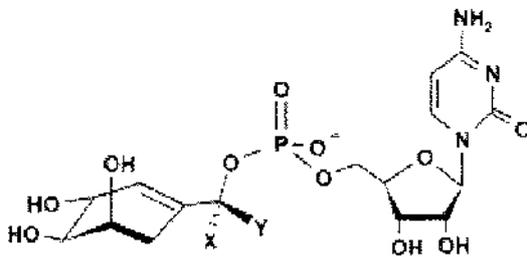
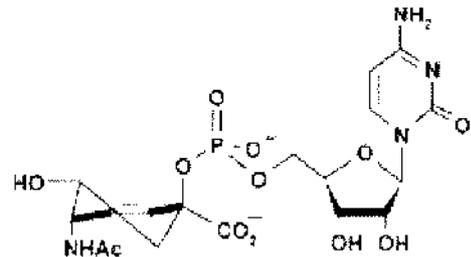
Tabla 2

Compuesto	Estructura del compuesto
22	
23	

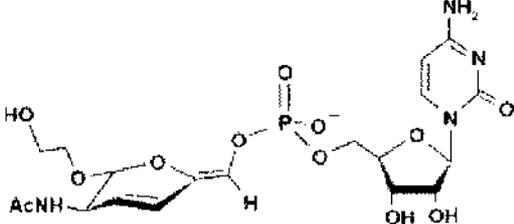
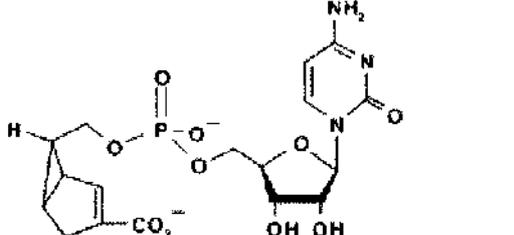
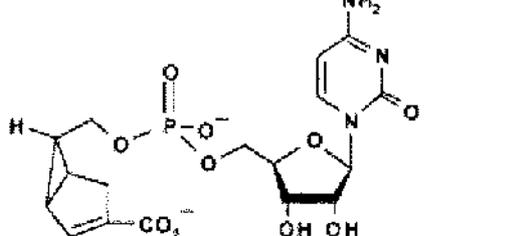
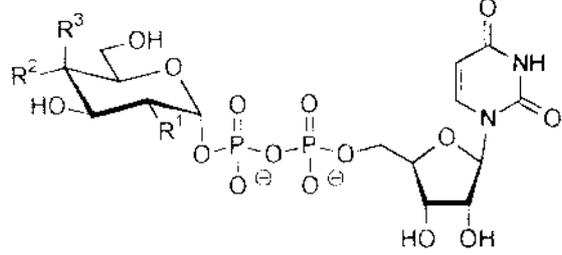
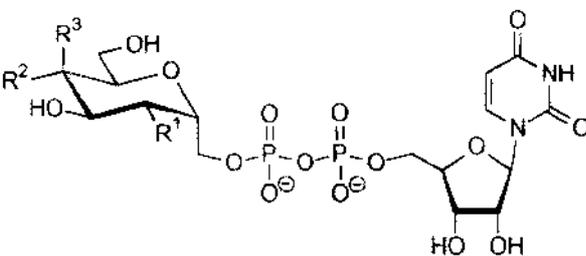
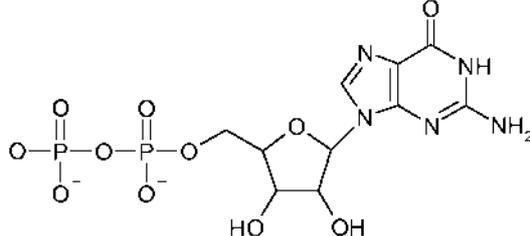
24	
25	
26	
27	
28	
29	 <p>(U = uracilo)</p>
30	 <p>(U = uracilo)</p>

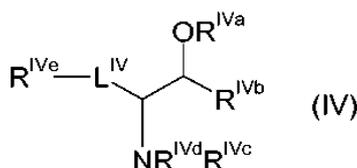
31	 <p>(U = uracilo)</p>
32	
33	
34	
35	
36	

37	
38 (a y b)	<p>a R = H b R = CH(OH)CH(OH)CH₂OH</p>
40	
41 (a a e)	<p>a Y = PO₃H - b Y = CO₂ - c Y = CH₂CO₂ - d Y = CH₂PO₃H - e Y = CH₃C(=CH₂)CO₂ -</p>
42	
43	

<p>44 (a y b)</p>	 <p>a: $R^1=R^2=H$ b: $R^1=H, R^2=P(O)(OH)O-Na^+$</p>
<p>45</p>	
<p>46 (a a h)</p>	 <p>a: $z = Ph, X = H, Y = P(O)(OH)ONa$ b: $z = Ph, X = P(O)(OH)ONa, Y = H$ c: $z = 2\text{-furilo}, X = H, Y = P(O)(OH)ONa$ d: $z = 2\text{-furilo}, X = P(O)(OH)ONa, Y = H$ e: $z = Ph, X = H, Y = CO_2Na$ f: $z = Ph, X = CO_2Na, Y = H$ g: $z = Bn, X = H, Y = CO_2Na$ h: $z = Bn, X = CO_2Na, Y = H$</p>
<p>47 (a y b)</p>	 <p>a: $X=H, Y=P(O)(OH)(ONa)$ b: $X=P(O)(OH)(ONa), Y=H$</p>
<p>48</p>	

49	
50	
51	
52	
53	
54	

55	
56	
57	
58 (a a c)	 <p data-bbox="510 1377 877 1456"> a: R¹-OH, R²=H, R³=OH b: R¹=NHAc, R²=OH, R³=H c: R¹=NHAc, R²=H, R³=OH </p>
59 (a a c)	 <p data-bbox="510 1729 877 1807"> a: R¹=OH, R²=H, R³=OH b: R¹=NHAc, R²=OH, R³=H c: R¹=NHAc, R²=H, R³=OH </p>
60	



en la cual:

R^{IVa} y R^{IVd} , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido;

R^{IVb} es H, arilo sustituido o no sustituido, $-\text{CH}=\text{CHR}^{\text{IVf}}$, o C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, dicho C_{1-20} alquilo está opcionalmente interrumpido por $\text{N}(\text{R}')$, O, S o arileno en donde R' es H, C_{1-6} alquilo o arilo;

R^{IVc} es H, C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{IVg}}$;

R^{IVf} es H o C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, dicho C_{1-20} alquilo está opcionalmente interrumpido por $\text{N}(\text{R}')$, O, S o arileno;

R^{IVg} es H o C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, dicho C_{1-20} alquilo está opcionalmente interrumpido por $\text{N}(\text{R}')$, O, S o arileno;

R^{IVe} es H, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, acilo, éster, aciloxi, C_{1-10} alquilamino, $\text{di}(\text{C}_{1-10})$ alquilamino, amido, acilamido, $-\text{O}-\text{C}_{3-25}$ cicloalquilo, $-\text{O}-\text{C}_{3-20}$ heterociclilo, arilo sustituido o no sustituido, C_{3-20} heteroarilo sustituido o no sustituido, C_{3-25} cicloalquilo sustituido o no sustituido o C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido, dicho C_{1-20} alquilo está opcionalmente interrumpido por $\text{N}(\text{R}')$, O, S o arileno; y

L^{IV} es C_{1-20} alquilenos sustituido o no sustituido, dicho C_{1-20} alquilenos está opcionalmente interrumpido por $\text{N}(\text{R}')$, O, S o arileno;

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

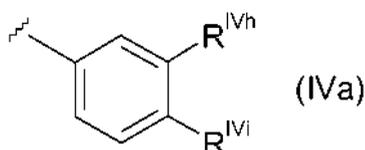
Típicamente, R^{IVa} es H. Típicamente, R^{IVd} es H.

Típicamente, R^{IVe} es H o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{IVg}}$. Más típicamente, R^{IVc} es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{IVg}}$. Típicamente, R^{IVg} es C_{1-20} alquilo no sustituido. R^{IVg} puede ser, por ejemplo, C_5H_{11} , C_9H_{19} o $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$.

Típicamente L^{IV} es CH_2 .

Típicamente, R^{IVb} es $-\text{CH}=\text{CHR}^{\text{IVf}}$. Típicamente, R^{IVf} es C_{1-20} alquilo no sustituido. Por lo tanto, R^{IVf} puede ser, por ejemplo, $-\text{C}_{13}\text{H}_{27}$.

Alternativamente, R^{IVb} puede ser un grupo de la siguiente fórmula (IVa):



en la que R^{IVh} es H, C_{1-6} alquilo, fenilo o, junto con R^{IVi} , un grupo bidentado de la estructura $-\text{O}-\text{alk}-\text{O}-$; y R^{IVi} es H, C_{1-6} alquilo, fenilo o, junto con R^{IVh} , un grupo bidentado de la estructura $-\text{O}-\text{alk}-\text{O}-$, en donde alk es C_{1-6} alquilenos sustituido o no sustituido.

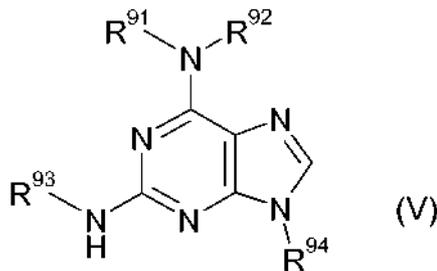
Típicamente, R^{IVh} es H o, junto con R^{IVi} un grupo bidentado de la estructura $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$. Típicamente, R^{IVi} es H, OH o, junto con R^{IVh} un grupo bidentado de la estructura $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$. Más típicamente, R^{IVh} es H y R^{IVi} es H u OH. Alternativamente, R^{IVi} y R^{IVh} juntos forman un grupo bidentado de la estructura $-\text{O}-\text{alk}-\text{O}-$.

Típicamente, R^{IVe} es arilo sustituido o no sustituido, C_{3-20} heteroarilo sustituido o no sustituido, C_{3-25} cicloalquilo sustituido o no sustituido o C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido. Más típicamente, R^{IVe} es C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido, incluso más típicamente un C_{4-6} heterociclilo sustituido o no sustituido. R^{IVe} puede ser N-pirrolidilo o N-morfolinilo, por ejemplo.

Alternativamente, R^{IVe} es OH. Típicamente, cuando R^{IVe} es OH, L^{IV} es CH₂.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (IV) incluyen D,L-treo-1-fenil-2-decanoilamino-3-morfolino-1-propanol (PDMP); D,L-treo-1-fenil-2-hexadecanoilamino-3-morfolino-1-propanol (PPMP); D-treo-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (P4); 4'-hidroxi-D-treo-1-fenil-2-palmitoilamino-3-pirrolidino-1-propanol (4'-hidroxi-P4) y 3',4'-etilendioxi-P4 (EtDO-P4). Dichos compuestos son inhibidores de la glicosiltransferasa y derivados de la esfingosina ("imitadores de lípidos").

En un aspecto, la descripción proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, dicho compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de la siguiente fórmula (V):



en donde:

R⁹¹ y R⁹², que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y -L⁹¹-R⁹⁵, en donde L⁹¹ es C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido, en donde dicho C₁₋₂₀ alquilo y dicho C₁₋₂₀ alquileo están opcionalmente interrumpidos por N(R'), O, S o arileno en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o arilo, y en donde R⁹⁵ es arilo sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₁₀ alquilamino o di(C₁₋₁₀)alquilamino;

R⁹³ es -L⁹²-R⁹⁶, en donde L⁹² es un enlace simple o C₁₋₂₀ alquileo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquileo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno, y en donde R⁹⁶ es amido o arilo sustituido o no sustituido; y R⁹⁴ es H o C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o arileno;

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Típicamente, R⁹¹ es H o -L⁹¹-R⁹⁵, en donde L⁹¹ es alquileo C₁₋₁₀ no sustituido y R⁹⁵ es amino, C₁₋₁₀ alquilamino o di(C₁₋₁₀)alquilamino. Más típicamente, R⁹¹ es H o -L⁹¹-R⁹⁵, en donde L⁹¹ es C₁₋₄ alquileo no sustituido y R⁹⁵ es amino, C₁₋₁₀ alquilamino o di(C₁₋₁₀)alquilamino. Típicamente, R⁹² es -L⁹¹-R⁹⁵, en donde L⁹¹ es alquileo C₁₋₁₀ no sustituido y R⁹⁵ es arilo sustituido o no sustituido. Más típicamente, R⁹² es -L⁹¹-R⁹⁵, en donde L⁹¹ es C₁₋₄ alquileo no sustituido y R⁹⁵ es fenilo sustituido o no sustituido. Por lo tanto, típicamente, R⁹¹ es H y R⁹² es C₁₋₄ alquileo-fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido o no sustituido. Típicamente dicho fenilo está sin sustituir o monosustituido con un grupo halo, por ejemplo con un grupo cloro o flúor. Alternativamente, R⁹¹ es -L⁹¹-R⁹⁵, en donde L⁹¹ es C₁₋₄ alquileo no sustituido y R⁹⁵ es amino, C₁₋₁₀ alquilamino o di(C₁₋₁₀)alquilamino y R⁹² es -C₁₋₄ alquileo-fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido o no sustituido. Típicamente dicho fenilo está sin sustituir o monosustituido con un grupo halo, por ejemplo con un grupo cloro o flúor.

Típicamente, R⁹³ es -L⁹²-R⁹⁶, en donde L⁹² es alquileo C₁₋₁₀ no sustituido y R⁹⁶ es amido o arilo sustituido o no sustituido. Más típicamente, L⁹² es metileno o etileno. Más típicamente, R⁹⁶ es amido o fenilo sustituido o no sustituido. Incluso más típicamente, R⁹⁶ es -C(O)NH₂ o fenilo sustituido o no sustituido. Típicamente dicho fenilo está monosustituido con un grupo halo, por ejemplo con un grupo bromo. Alternativamente, dicho fenilo no está sustituido.

Típicamente, R⁹⁴ es C₁₋₁₀ alquilo, dicho C₁₋₁₀ alquilo no está sustituido o está sustituido con un grupo hidroxilo. Más típicamente R⁹⁴ se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, CH₂OH, etilo sustituido con hidroxilo, propilo sustituido con hidroxilo y butilo sustituido con hidroxilo. Incluso más típicamente, R⁹⁴ es metilo o -CH₂CH₂OH.

Así, en una modalidad, R⁹¹ es H, -C₁₋₄ alquileo-amino, -C₁₋₄ alquileo-C₁₋₁₀ alquilamino o -C₁₋₄ alquileo-di(C₁₋₁₀)alquilamino;

R⁹² es -C₁₋₄ alquileo-fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido o no sustituido;

R⁹³ es -L⁹²-R⁹⁶, en donde L⁹² es C₁₋₁₀ alquileo no sustituido y R⁹⁶ es amido o fenilo sustituido o no sustituido; y

R⁹⁴ es C₁₋₁₀ alquilo, dicho C₁₋₁₀ alquilo no está sustituido o está sustituido con un grupo hidroxilo.

La Tabla 3 muestra ejemplos de compuestos de fórmula (V) que pueden emplearse en la presente invención. Los compuestos en la Tabla 3 se describen en Armstrong, J.I. y otros., Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, núm. 7, pág. 1303-1306.

5

Tabla 3

10

15

20

25

30

35

40

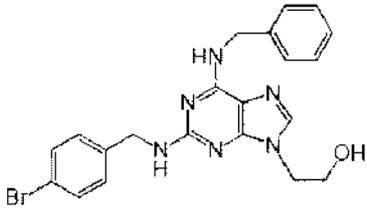
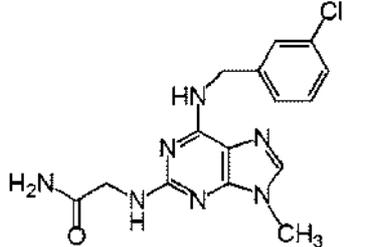
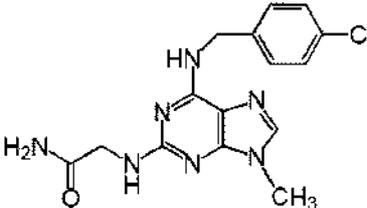
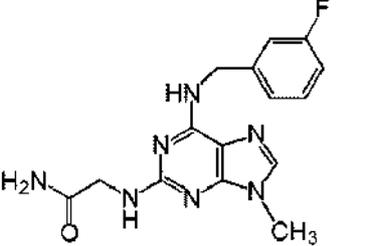
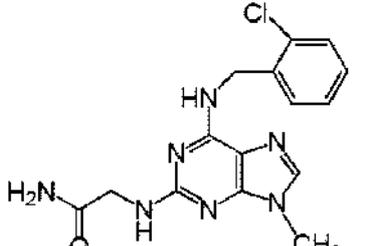
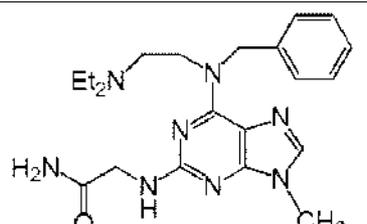
45

50

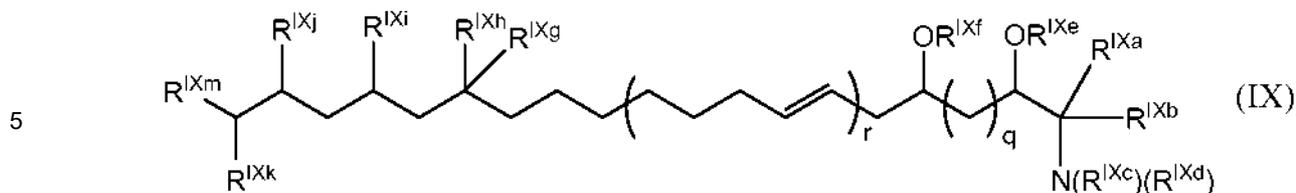
55

60

65

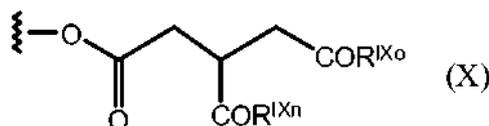
Compuesto	Estructura del compuesto
61	
62	
63	
64	
65	
66	

En una modalidad, la descripción proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, dicho compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de la siguiente fórmula (IX):

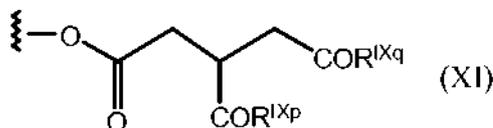


en la cual:

- 10 q es 0 o 1;
- r es 0 o 1;
- 15 R^{IXa} es H, COOH o un éster sustituido o no sustituido;
- R^{IXb} es un C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido;
- 20 R^{IXc} y R^{IXd}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido y fenilo sustituido o no sustituido;
- R^{IXe} y R^{IXf}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y acilo sustituido o no sustituido;
- 25 ya sea (a) uno de R^{IXg} y R^{IXh} es H y el otro es OR^{IXr}, en donde R^{IXr} se selecciona de H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y acilo sustituido o no sustituido, o (b) R^{IXg} y R^{IXh} juntos forman un grupo oxo;
- 30 R^{IXi} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₆ alcoxi sustituido o no sustituido y fenilo sustituido o no sustituido;
- R^{IXj} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o un grupo de la siguiente fórmula (X):



- 40 en la que R^{IXn} y R^{IXo}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de OH, C₁₋₆ alcoxi sustituido o no sustituido, fenoxi sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₆ alquilamino sustituido o no sustituido y di(C₁₋₆)alquilamino sustituido o no sustituido;
- R^{IXk} es H, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o un grupo de la siguiente fórmula (XI):



- 50 en la que R^{IXp} y R^{IXq}, que son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de OH, C₁₋₆ alcoxi sustituido o no sustituido, fenoxi sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₆ alquilamino sustituido o no sustituido y di(C₁₋₆)alquilamino sustituido o no sustituido; y
- R^{IXm} se selecciona de H y C₁₋₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, dicho C₁₋₂₀ alquilo está opcionalmente interrumpido por N(R'), O, S o fenileno, en donde R' es H, C₁₋₆ alquilo o fenilo;

55 una sal farmacéuticamente aceptable de este.

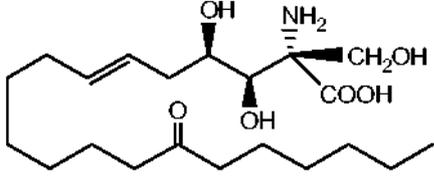
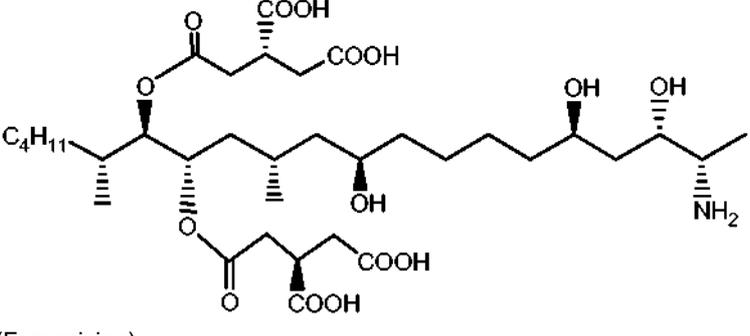
- 60 En un aspecto, r es 0 y q es 1. Típicamente, en ese aspecto, R^{IXb} es C₁₋₆ alquilo no sustituido. Más típicamente, R^{IXb} es metilo. Además, R^{IXa} es típicamente H. Usualmente, R^{IXc} y R^{IXd} se seleccionan independientemente de H y C₁₋₆ alquilo no sustituido. Sin embargo, más típicamente, R^{IXc} y R^{IXd} son ambos H. Típicamente, R^{IXe} y R^{IXf} se seleccionan independientemente de H y C₁₋₆ alquilo no sustituido. Más típicamente, R^{IXe} y R^{IXf} son ambos H. Usualmente, uno de R^{IXg} y R^{IXh} es H y el otro es OR^{IXr}, en donde R^{IXr} se selecciona de H y C₁₋₆ alquilo no sustituido. Sin embargo, más típicamente, uno de R^{IXg} y R^{IXh} es H y el otro es OH. R^{IXi} es típicamente C₁₋₆ alquilo no sustituido, más típicamente metilo. Típicamente, R^{IXj} es un grupo de fórmula (X). Usualmente, R^{IXk} es un grupo de fórmula (XI). Típicamente, R^{IXn}, R^{IXo}, R^{IXp} y R^{IXq}, que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H y C₁₋₆ alquilo no sustituido. Más típicamente, cada uno de R^{IXn}, R^{IXo}, R^{IXp} y R^{IXq} es H. R^{IXm} se selecciona típicamente de C₁₋₁₀ alquilo sustituido o

no sustituido. Más típicamente, R^{IXm} es un C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido. R^{IXm} puede ser, por ejemplo, $-CH(CH_3)(C_4H_{11})$.

En otro aspecto, r es 1 y q es 0. Típicamente, en este aspecto, R^{IXb} es C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo hidroxilo. Más típicamente, R^{IXb} es CH_2OH . Además, R^{IXa} es típicamente $COOH$ o un éster no sustituido. Más típicamente, R^{IXa} es $COOH$. Usualmente, R^{IXc} y R^{IXd} se seleccionan independientemente de H y C_{1-6} alquilo no sustituido. Sin embargo, más típicamente, R^{IXc} y R^{IXd} son ambos H. Típicamente, R^{IXe} y R^{IXf} se seleccionan independientemente de H y C_{1-6} alquilo no sustituido. Más típicamente, R^{IXe} y R^{IXf} son ambos H. Usualmente, en esta modalidad, R^{IXg} y R^{IXh} juntos forman un grupo oxo. R^{IXi} es típicamente H. Típicamente, en esta modalidad, R^{IXj} y R^{IXk} , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H y C_{1-6} alquilo no sustituido. Más típicamente, R^{IXj} y R^{IXk} son ambos H. R^{IXm} típicamente, en esta modalidad, se selecciona de C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido. Más típicamente, R^{IXm} es un C_{1-6} alquilo no sustituido. R^{IXm} puede ser, por ejemplo, metilo.

La Tabla 4 muestra ejemplos de compuestos de fórmula (IX) que pueden emplearse en la presente descripción. Dichos compuestos son inhibidores de la biosíntesis de ceramida. Más específicamente, el compuesto 67 (Miriocina) es un inhibidor de la serina palmitoiltransferasa y el compuesto 68 (Fumonisina) es un inhibidor de la dihidroceramida sintasa.

Tabla 4

Compuesto	Estructura del compuesto (nombre)
67	 <p>(Miriocina)</p>
68	 <p>(Fumonisin)</p>

En una modalidad, la descripción proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, dicho compuesto es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de la siguiente fórmula (XII):



55 en la cual:

R^{Xa} es H, C_{1-20} alquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquilenilo-arilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquilenilo- C_{3-20} heteroarilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquilenilo- C_{3-25} cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquilenilo- C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido, C_{1-20} alquilenilo-O- C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, C_{3-20} heteroarilo sustituido o no sustituido, C_{3-25} cicloalquilo sustituido o no sustituido o C_{3-20} heterociclilo sustituido o no sustituido en donde dichos C_{1-20} alquilo y C_{1-20} alquilenilo están opcionalmente interrumpidos por N(R'), o, S o arileno en donde R' es H, C_{1-6} alquilo o arilo; y

R^{Xb} y R^{Xc} , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C_{1-10} alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

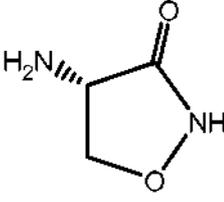
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Típicamente, R^{Xa} es H, C_{1-10} alquilo sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido. Más típicamente, R^{Xa} es H, C_{1-6} alquilo no sustituido o fenilo no sustituido. Aún más típicamente, R^{Xa} es H.

Típicamente, R^{Xb} y R^{Xe} , que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de H, C_{1-6} alquilo no sustituido y fenilo no sustituido. Más típicamente, R^{Xb} y R^{Xc} son ambos H.

La Tabla 5 muestra un ejemplo de un compuesto de fórmula (XII) que puede emplearse en la presente descripción. El compuesto (compuesto 69) es un inhibidor de la biosíntesis de ceramida. Más específicamente, el compuesto 69 (L-cicloserina) es un inhibidor de la serina palmitoiltransferasa.

Tabla 5

Compuesto	Estructura del compuesto (nombre)
69	 <p>(L-cicloserina)</p>

Las enfermedades que tienen un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C pueden tratarse con un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de acuerdo con la presente descripción.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C se caracteriza por la acumulación masiva de colesterol, particularmente en tejidos periféricos, e históricamente se ha visto como una enfermedad de almacenamiento de colesterol (Traffic 2000; 1(3):218-25; J Cell Biol 1989; 108(5):1625-36). Cada vez hay más pruebas de que los otros lípidos de almacenamiento, incluidos los glucoesfingolípidos (GSL) podrían desempeñar un papel en esta enfermedad, y particularmente en el cerebro (J Biol Chem 2004; 279(25):26167-75; Curr Biol 2001; 11(16):1283-7). Se desconoce el principal problema bioquímico en la enfermedad de NPC. Más comúnmente, esta enfermedad resulta de mutaciones en la proteína NPC1, una proteína transmembrana de endosomas tardíos/lisosomas (LE/Lys) (Traffic 2000; 1(3):218-25). La enfermedad puede ser inducida en células de cultivo de tejidos tratando células sanas con un anfífilico secundario, que inhibe directa o indirectamente la función de NPC1 (J Biol Chem 2004; 279(25):26167-75; J Biol Chem 2000; 275(23):17468-75).

Se ha demostrado que las células C1 Niemann-Pick (células CHO nulas para NPC1) y las células normales tratadas con anfífilicos para inducir un fenotipo NPC1, además del almacenamiento de colesterol libre, tienen almacenamiento de glucoesfingolípidos (GSL) (Figura 3A) y anomalías en el transporte endocítico (Figura 3B) que incluyen defectos en el transporte del endosoma temprano al tardío y el transporte endosómico tardío a Golgi (J Biol Chem 2004; 279(25):26167-75). Las células NPC1 tienen un aumento de 2 veces en los GSL totales (cuantificados mediante HPLC) en comparación con los controles (Figura 3A). El tratamiento de células NPC1 con NB-DNJ (miglustat; un medicamento aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1), un inhibidor de la ceramida glucosiltransferasa y, por lo tanto, de la biosíntesis de esfingolípidos (Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003; 358(1433): 947-54), conduce a una reducción posterior en el almacenamiento de GSL en el sistema endo/lisosómico, que corrige la endocitosis anormal (Figura 3B) (J Biol Chem 2004; 279(25):26167-75). La reducción en la biosíntesis de GSL endógena disminuye el almacenamiento de GSL en las células NPC1 a los niveles del control (Figura 3A). Esta corrección en los niveles de GSL está asociada con una corrección en los defectos del transporte endocítico (J Biol Chem 2004; 279(25):26167-75). La lactosilceramida marcada con fluorescencia (BODIPY-LacCer), un GSL que normalmente se transporta a través del sistema endocítico al Golgi (Figura 3Bi), está dirigida de manera incorrecta al sistema LE/Lys en células NPC1 no tratadas (Figura 3Bii), indicativo de almacenamiento de GSL (J Biol Chem 2004; 279(25):26167-75; J Biol Chem 2003; 278(23):20961-70; Am J Hum Genet 2001; 68(6):1361-72). Una corrección en el transporte de BODIPY-LacCer al Golgi en las células NPC1 tratadas con NB-DGJ (Figura 3Biv) sugiere que el transporte endocítico defectuoso puede corregirse si el almacenamiento excesivo de GSL se reduce en las células NPC1.

Los hallazgos del estudio en ratones NPC1 proporcionaron el ímpetu para la evaluación de miglustat en un paciente con NPC (R.H. Lachmann y otros., 2004). Se aislaron células B de sangre periférica del paciente a intervalos de tiempo que abarcaban 6 meses. Las células B se seleccionaron ya que son una población de células en reposo homogénea que se purifica fácilmente y se realizaron comparaciones en el tiempo en un solo paciente y entre pacientes posibles. En la enfermedad NPC se conocen varias anomalías biológicas celulares. Estas incluyen la acumulación de GSL

(Vanier y Millat, 2003), la alteración del tráfico de GSL (Puri y otros., 1999; te Vruchte y otros., 2004), la reducción de la absorción endosómica de los marcadores de fase fluida (Mayran, Parton y Gruenberg, 2003) y la expansión del compartimento endosómico/lisosómico tardío. En el paciente con NPC tratado con miglustat, el almacenamiento lipídico patológico se redujo, el compartimento endosómico/lisosómico tardío total casi se normalizó, se observó una mejor captación endosómica y el tráfico de lípidos en los linfocitos B de sangre periférica mejoró considerablemente (R.H. Lachmann y otros., 2004). La demostración de que el tratamiento con miglustat, que no tiene un efecto directo sobre el metabolismo del colesterol, corrigió el tráfico anormal de lípidos observado en los linfocitos B en NPC indica que la acumulación de GSL es un mecanismo patogénico importante en NPC. Aunque este estudio no revela el estado del almacenamiento y la patología en el cerebro, sirve para ilustrar los parámetros clave de la enfermedad, atribuibles a la enfermedad NPC que pueden mejorarse en las células periféricas. El seguimiento a largo plazo y el monitoreo clínico y bioquímico de este paciente están en curso (R.H. Lachmann y otros., 2004).

Posteriormente, se ha realizado un ensayo clínico en pacientes con NPC en centros en el Reino Unido y los Estados Unidos para evaluar la eficacia clínica. Los datos provisionales publicados después de 12 meses de un ensayo de 2 años demostraron un beneficio (estabilización o mejora en el movimiento ocular sacádico) (Patterson y otros., 2006). Por lo tanto, estos hallazgos son prometedores para el uso de miglustat en el manejo clínico de pacientes con NPC en el futuro.

Enfermedades que tienen un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C

Los hallazgos presentados en los ejemplos a continuación evidencian que la acumulación en las células del síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) del anfifílico clase II 7-DHC provoca un almacenamiento y transporte anormales de esfingolípidos en el sistema LE/Lys, y que el tratamiento de tales células con un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos corrige estas anomalías.

Estos hallazgos sugieren que si se genera una biomolécula secundaria (un anfifílico de clase 2, por ejemplo) como parte de una cascada patógena de una enfermedad, dicha biomolécula produce una enfermedad de NPC como el fenotipo celular, la Terapia de reducción de sustrato (SRT), mediante el uso de un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, mostrará beneficios en el tratamiento de esa enfermedad. En particular, los hallazgos respaldan que los inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos pueden mejorar los defectos del transporte de colesterol intracelular asociados con enfermedades que tienen un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C, por ejemplo, SLOS, independientemente del mecanismo que las provoca.

Por consiguiente, las enfermedades que tienen un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C pueden tratarse con un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos de acuerdo con la presente descripción.

Se cree que la enfermedad primaria de Niemann-Pick tipo C (NPC) implica una mutación en el gen de NPC1 o NPC2. Sin embargo, el término "una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C", como se usa en la presente descripción, generalmente se refiere a cualquier enfermedad que no implica una mutación en el gen NPC1 o el gen NPC2 y que implica:

una mutación en un gen diferente de NPC1 o NPC2;

una alteración en la función de una proteína distinta de la proteína NPC1 o la proteína NPC2; o

un proceso que causa la localización incorrecta de la proteína NPC1 o la proteína NPC2,

en donde dicha mutación del gen diferente de NPC1 o NPC2, dicha alteración en la función de la proteína diferente de la proteína NPC1 o la proteína NPC2, o dicha localización incorrecta de la proteína NPC1 o la proteína NPC2, da como resultado un fenotipo celular similar a una enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

Típicamente, la enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C (NPC) es una enfermedad que no involucra una mutación ni en el gen de NPC1 ni en el gen de NPC2 pero que incurre en la acumulación de una biomolécula, cuya acumulación a su vez induce un fenotipo celular similar a una enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Por lo general, la biomolécula es un anfifílico de clase II. Un anfifílico de clase II es una molécula de tipo detergente que, típicamente, puede alterar la estabilidad del lisosoma. Típicamente, el anfifílico de clase II es 7-DHC. Alternativamente, el anfifílico de clase II puede ser U18666A, 7-cetocolésterol, progesterona o imipramina, todos los cuales son esteroides o análogos de esteroides que se sabe que inducen el almacenamiento de colesterol libre y la endocitosis anormal de los lípidos. Más típicamente, la biomolécula es un anfifílico de clase II que es un precursor o análogo del colesterol. Así, la biomolécula puede ser, por ejemplo, 7-DHC.

Alternativamente, el término "una enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C", como se usa en la presente descripción, generalmente se refiere a cualquier enfermedad que implica una mutación en un gen distinto de NPC1 o NPC2, o que implica una alteración en la función de una proteína distinta de la proteína NPC1 o la proteína NPC2, en donde ese gen distinto de NPC1 o NPC2 o esa proteína distinta de la proteína NPC1 o la proteína NPC2, o cualquier metabolito de esta, da como resultado un fenotipo celular de

NPC.

5 Alternativamente o además, el término "enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C", como se usa en este documento, puede definirse como cualquier enfermedad que incurre en la acumulación de una biomolécula, cuya acumulación a su vez induce un fenotipo celular similar a una enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Por lo general, la biomolécula es un anfifílico de clase II. Un anfifílico de clase II es una molécula de tipo detergente que, típicamente, puede alterar la estabilidad del lisosoma.

10 En un aspecto, por lo tanto, la enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C es una enfermedad que incurre en la acumulación de un anfifílico de clase II.

15 Por lo tanto, la descripción proporciona además el uso de un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que incurre en la acumulación de un anfifílico de clase II.

Típicamente, el anfifílico de clase II es 7-DHC. Alternativamente, el anfifílico de clase II puede ser U18666A, 7-cetocolesterol, progesterona o imipramina, todos los cuales son esteroides o análogos de esteroides que se sabe que inducen el almacenamiento de colesterol libre y la endocitosis anormal de los lípidos.

20 Más típicamente, la biomolécula es un anfifílico de clase II que es un precursor o análogo del colesterol. Así, la biomolécula puede ser, por ejemplo, 7-DHC.

25 El término "fenotipo celular similar a una enfermedad de Niemann-Pick tipo C", como se usa en la presente descripción, significa un fenotipo celular que incluye: (a) tráfico y metabolismo anormales del colesterol; (b) almacenamiento y tráfico anormales de esfingolípidos; y (c) endocitosis defectuosa. Típicamente, el almacenamiento anormal de esfingolípidos (b) implica que la mayoría de los esfingolípidos en la célula están presentes en niveles anormalmente elevados. Típicamente, (c) comprende una endocitosis defectuosa de prácticamente todas las biomoléculas en la vía endocítica, incluidos lípidos y biomoléculas distintas de los lípidos, por ejemplo proteínas.

30 Las enfermedades que tienen un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, entre otros, las siguientes afecciones:

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS);

35 otros errores congénitos de la síntesis de colesterol, síndrome del CHILD (NSDHL, esteroisomerasa), condrodisplasia punctata XLD tipo 2 o síndrome de Conradi-Hunermann-Happle (esteroisomerasa) y displasia HEM;

Enfermedad de Tangier - (Neufeld, E.B., y otros., J. Biol. Chem., 2004,279:15571-8);

40 Enfermedad de Huntington - (Truchina, E., y otros., Hum. Mol. Genet., 2006, 15:3578-91);

Fibrosis quística - (Gentsch, M., y otros., J. Cell. Sci., 2007, 120:447-455);

45 Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher - (Simons, M., y otros., J. Cell. Biol., 2002, 157:327-36);

Mucopolipidosis II (células de inclusión) - (Inui, K., y otros., Biochem. Int., 1989, 18:1129-35); y Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal variante infantil tardía - (Teixeira, C.A., y otros., Biochem. Biophys. Acta., 2006, 1762:637-46).

50 La enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C puede ser un trastorno que altera la actividad de una enzima involucrada en la síntesis de colesterol. También existe una asociación entre el SLOS, el metabolismo alterado del colesterol y el autismo.

55 Por lo tanto, típicamente, la enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C se selecciona del síndrome de Smith-Lemli-Opitz, un error innato de la síntesis de colesterol, síndrome CHILD, condrodisplasia punctata XLD tipo 2, síndrome de Conradi-Hünnermann-Happle, displasia HEM, enfermedad de Tangier, enfermedad de Huntington, fibrosis quística, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, mucopolipidosis II (células de inclusión), lipofuscinosis ceroidea neuronal variante infantil tardía y un trastorno que altera la actividad de una enzima involucrada en la síntesis o la homeostasis del colesterol, por ejemplo el autismo.

60 De acuerdo con la invención, la enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C es el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS).

65 Típicamente, la enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C es distinta de la mucopolisacaridosis. El término "mucopolisacaridosis", como se usa en la presente descripción, incluye todas las mucopolisacaridosis, incluidas las mucopolisacaridosis tipos I, II, III, IV, V, VI y VII.

- En un aspecto, la enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C puede ser Mucopolisacaridosis IV (Soyombo AA, y otros. J. Biol. Chem., 2006, 281:7294-301). Por lo tanto, en un aspecto, la enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C se selecciona del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, un error innato de la síntesis de colesterol, síndrome CHILD, condrodisplasia punctata XLD tipo 2, síndrome de Conradi-Hünnermann-Happle, displasia HEM, enfermedad de Tangier, enfermedad de Huntington, fibrosis quística, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, mucopolisacaridosis II (células de inclusión), mucopolisacaridosis IV, lipofuscinosis ceroida neuronal variante infantil tardía y un trastorno que altera la actividad de una enzima involucrada en la síntesis o la homeostasis del colesterol, por ejemplo el autismo.
- 5 Sin embargo, más típicamente, la enfermedad que tiene un fenotipo celular similar a una enfermedad secundaria de Niemann-Pick tipo C es distinta de la mucopolisacaridosis y distinta de la mucopolisacaridosis IV.
- Una posible terapia para pacientes con SLOS es aumentar el colesterol en la dieta para compensar un bloqueo endógeno en la biosíntesis del colesterol. Hasta ahora, sin embargo, esta terapia ha producido un beneficio clínico limitado en pacientes con SLOS porque, debido a la acumulación endosómica y al tráfico endocítico defectuoso del colesterol libre, dichos pacientes no pueden utilizar completamente la suplementación dietética con colesterol.
- 15 Sin embargo, es un hallazgo de la presente descripción que los inhibidores de la biosíntesis de esfingolípidos pueden mejorar los defectos del transporte de colesterol intracelular asociados con SLOS; por lo tanto, es probable que el uso de un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos aumente la utilización de colesterol en la dieta por parte de los pacientes. Por lo tanto, el SLOS puede ser tratado con un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, ya sea solo o en combinación con colesterol. Típicamente, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es NB-DNJ. Por lo tanto, el SLOS puede ser tratado mediante el uso de NB-DNJ solo o una combinación de NB-DNJ y colesterol.
- 20 Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un producto que comprende (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos y (b) colesterol, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de SLOS.
- La descripción proporciona, además, un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso en el tratamiento de SLOS mediante la administración conjunta con colesterol.
- 30 La descripción proporciona, además, colesterol para su uso en el tratamiento de SLOS mediante la administración conjunta con un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.
- 35 La descripción proporciona, además, el uso de (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS mediante administración conjunta con (b) colesterol.
- La descripción proporciona además el uso de (b) colesterol en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS mediante la administración conjunta con (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.
- 40 La descripción proporciona además el uso de (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos y (b) colesterol en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS.
- 45 La descripción proporciona un método para tratar SLOS, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos y una cantidad eficaz de colesterol.
- La descripción proporciona, además, una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de SLOS que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, colesterol y un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.
- 50 El SLOS puede tratarse mediante el uso de una combinación de (a) un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos y (b) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo. Típicamente, el inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo es una estatina, por ejemplo simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastatina o atorvastatina. Más típicamente, el inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo es simvastatina. La simvastatina puede usarse para reducir los niveles de 7-DHC mediante la inhibición de la síntesis de esteroides de novo y/o la regulación de la expresión de DHCR7 (Wassif y otros., Mol Genet Metab. 85: 96-107).
- 55 El inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo, por ejemplo una estatina, debe administrarse a una dosis apropiada porque se ha demostrado que las dosis altas de dichos inhibidores son perjudiciales y la terapia con estatinas (0,5-1,0 mg/kg/d) se limita a pacientes con SLOS con una función enzimática residual importante (fenotipos de leves a clásicos) (Wassif y otros. Mol Genet Metab. 85: 96-107; Stark y otros., Am J Med Genet 113:183-189). Típicamente, por lo tanto, la dosis del inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo es de 0,5 a 1,0 mg/kg/día.
- 60 Por consiguiente, en un aspecto, la descripción proporciona un producto que comprende (a) un compuesto que es un
- 65

- inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos y (b) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de SLOS.
- 5 La descripción proporciona, además, un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso en el tratamiento de SLOS mediante administración conjunta con un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo.
- La descripción proporciona, además, un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo para su uso en el tratamiento de SLOS mediante administración conjunta con un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.
- 10 La descripción proporciona, además, el uso de (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS mediante administración conjunta con (b) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo.
- 15 La descripción proporciona además el uso de (b) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS mediante administración conjunta con (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.
- 20 La descripción proporciona además el uso de (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos y (b) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS.
- 25 La descripción proporciona, además, un método para tratar SLOS, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos y una cantidad eficaz de un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo.
- 30 La invención proporciona, además, una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de SLOS que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo y un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.
- 35 Típicamente, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es NB-DNJ.
- SLOS puede tratarse mediante el uso de una combinación de (a) un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, (b) colesterol y (c) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo. Dicha terapia combina el aumento del colesterol administrado exógenamente y el aumento de la capacidad de los pacientes para utilizar ese colesterol mediante la administración de un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, a la vez que reduce los niveles de 7-DHC al inhibir la síntesis de colesterol de novo. Típicamente, el inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo es una estatina, por ejemplo simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastatina o atorvastatina. Más típicamente, el inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo es la simvastatina.
- 40 El inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo, por ejemplo, una estatina, debe administrarse a una dosis apropiada porque se ha demostrado que altas dosis de tales inhibidores son perjudiciales en algunos casos de SLOS (Stark y otros. *Am J Med Genet* 113:183-189; Hass (2007) *J Inher Metab Dis* 30:375-387). Típicamente, por lo tanto, la dosis del inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo es de 0,5 a 1,0 mg/kg/día.
- 45 Por consiguiente, en un aspecto, la descripción proporciona un producto que comprende (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, (b) colesterol y (c) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo, para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de SLOS.
- 50 La descripción proporciona, además, un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso en el tratamiento de SLOS mediante la administración conjunta con un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo y colesterol.
- 55 La descripción proporciona, además, un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo para su uso en el tratamiento de SLOS mediante la administración conjunta con colesterol y un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.
- 60 La descripción proporciona, además, colesterol para su uso en el tratamiento de SLOS mediante la administración conjunta con un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo y un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.
- 65 La descripción proporciona además el uso de (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS mediante la administración conjunta con (b) colesterol y (c) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo.
- La descripción proporciona además el uso de (b) colesterol en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS mediante la administración conjunta con (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de

esfingolípidos y (c) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo.

La descripción proporciona además el uso de (c) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS mediante la administración conjunta con (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos y (b) colesterol.

La descripción proporciona además el uso de (a) un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, (b) colesterol y (c) un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SLOS.

La descripción proporciona un método para tratar SLOS, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, una cantidad eficaz de colesterol y una cantidad eficaz de un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo.

La descripción proporciona, además, una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de SLOS, que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, colesterol, un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo y un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos.

Típicamente, el inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos es NB-DNJ.

Un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, para usar de acuerdo con la presente invención, puede administrarse en una variedad de formas de dosificación, por ejemplo oralmente, como en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o con una película, soluciones o suspensiones líquidas o por vía parenteral, por ejemplo intramuscular, intravenosa o subcutánea. Por lo tanto, el compuesto puede administrarse mediante inyección o infusión.

El compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos puede presentarse para su administración en un liposoma. Por lo tanto, el compuesto puede encapsularse o quedar atrapado en el liposoma y después administrarse al paciente que se va a tratar. Los ingredientes activos encapsulados por los liposomas pueden reducir la toxicidad, aumentar la eficacia o ambos. En particular, se cree que los liposomas interactúan con las células mediante absorción estable, endocitosis, transferencia de lípidos y fusión (R.B. Egerdie y otros., 1989, J. Urol. 142:390). El suministro de medicamentos a través de liposomas es un enfoque bien explorado para el suministro de iminoazúcares. Costin GE, Trif M, Nichita N, Dwek RA, Petrescu SM. Biochem Biophys Res Commun. 10 de mayo de 2002; 293(3):918-23 describen el uso de liposomas compuestos de dioleoilfosfatidiletanolamina y colesteril hemisuccinato para la administración de NB-DNJ. En ese estudio, el uso de liposomas redujo la dosis requerida de NB-DNJ en un factor de 1000, lo que indica que los liposomas son vehículos eficientes para el suministro de iminoazúcares en células de mamíferos.

La dosis depende de una variedad de factores que incluyen la edad, el peso y el estado del paciente y la vía de administración. Las dosis diarias pueden variar dentro de límites amplios y se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso particular. Típicamente, sin embargo, la dosis adoptada para cada vía de administración cuando un compuesto se administra solo a humanos adultos es de 0,0001 a 50 mg/kg, más comúnmente en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg, peso corporal, por ejemplo 0,01 a 1 mg/kg. Dicha dosis se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día. Para la inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es de 0,0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,0001 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria se puede administrar como una dosis única o de acuerdo con un programa de dosis divididas.

Típicamente, una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto para usar de acuerdo con la invención, más típicamente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto para usar de acuerdo con la invención. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o con mayor frecuencia, según las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluida la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en la dosis y el régimen de administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula o comprimido puede ingerirse diariamente o con menos frecuencia durante un período de tiempo específico. El régimen puede repetirse durante varios ciclos de terapia.

Un compuesto está formulado para su uso como una composición farmacéutica que también comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan típicamente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada. El compuesto puede administrarse en cualquier forma convencional, por ejemplo, de la siguiente manera:

A. Por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos recubiertos, pastillas recubiertas, pastillas para chupar, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones líquidas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones

farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.

5 Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, ácido algínico, alginatos o almidón glicolato de sodio; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; 10 agentes lubricantes, por ejemplo sílice, estearato de magnesio o calcio, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; colorantes, edulcorantes, agentes humectantes como lecitina, polisorbatos o laurilsulfato. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. 15 Dichas preparaciones pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento de azúcar o recubrimiento de película.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo está presente como tal, o mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. 20

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, goma de polivinilpirrolidona, tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como el monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. 25 30

Dichas suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, tales como sacarosa o sacarina. 35

La suspensión oleosa se puede formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. 40

Se pueden agregar agentes edulcorantes, como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante esta adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes. 45

Las composiciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceites de arachis, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como vehículos solo productos, por ejemplo sorbitol, que no se metabolizan a glucosa o que solo metabolizan una cantidad muy pequeña a glucosa. 50 55

Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes; 60

B. Por vía parenteral, ya sea subcutánea, o intravenosa, o intramuscular o intraesternal, o mediante técnicas de infusión en la forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes y humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, 65

por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol.

Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables;

C. Por inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores;

D. Por vía rectal, en forma de supositorios preparados al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles;

E. Por vía tópica, en forma de cremas, pomadas, jaleas, colirios, soluciones o suspensiones.

F. Por vía vaginal, en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del ingrediente activo los portadores apropiados conocidos en la técnica.

La presente invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos:

Ejemplos

Ejemplos 1 a 4; SLOS tiene un fenotipo de NPC

Se realizó un estudio piloto en fibroblastos embrionarios murinos (MEF), de la siguiente manera:

Ejemplo 1: El tráfico incorrecto de GSL depende de la reducción del colesterol/elevación de 7-DHC

El tratamiento de las células con AY9944 (un inhibidor químico de 3β -hidroxiesteroil A7-reductasa) conduce a la acumulación de 7-DHC (Teratology 1996; 54(3):115-25). Los macrófagos murinos RAW cultivados en medio suplementado con LPDS durante 5 días para elevar la biosíntesis de colesterol endógeno se trataron con AY9944 1 mM en medio suplementado con suero deficiente en lipoproteínas (LPDS) durante otros 5 o 10 días para inducir el almacenamiento de 7-DHC. A los 5 días después del tratamiento con AY9944, las células RAW mostraron una ligera disminución en los niveles de colesterol (evaluada por filipina, no mostrada), mientras que, a los 10 días después del tratamiento, los niveles de colesterol se redujeron notablemente (Figura 4, paneles superiores). Esto se correlacionó con el transporte anormal de un análogo GSL fluorescente de lactosilceramida (LacCer) - BODIPY-LacCer. A los 5 días después del tratamiento con AY9944, BODIPY-LacCer se transportó al Golgi después de un pulso de 30 minutos y una caza de 90 minutos (Figura 4, paneles inferiores). A los 10 días después de AY9944, BODIPY-LacCer quedó atrapado en LE/Lys punteado, indicativo de un almacenamiento de GSL y una falla en el flujo de salida de lípidos del endosoma tardío al Golgi (Figura 4). Esto se destacó aún más al cambiar las células a un medio que contenía suero fetal bovino (FCS) al 10 % después de un tratamiento de 10 días con AY9944, después de lo cual el colesterol derivado de forma exógena quedó atrapado en el endosoma tardío punteado (Figura 4, paneles superiores).

Por lo tanto, el tráfico incorrecto de GSL parecía depender de la reducción del colesterol/elevación de 7-DHC.

La figura 4 consiste en micrografías que juntas muestran la inducción de un fenotipo NPC en células RAW nulas de colesterol. Todas las células RAW se cultivaron en medio suplementado con LPDS durante 5 días (controles) para reducir el colesterol derivado de forma exógena antes de la adición de AY9944 1 μ M para inhibir la síntesis de colesterol endógeno durante otros 5 días o 10 días (como se indica). Las alteraciones en el tráfico de esfingolípidos se midieron en células vivas mediante el uso de BODIPY-LacCer (paneles inferiores), los niveles de colesterol en células fijas se midieron con filipina (paneles superiores). El almacenamiento de colesterol endocítico en células con reducción de colesterol fue inducido por el cultivo en medio suplementado con FCS al 10 % durante otras 24 h. Para cada condición n = 2, las imágenes son representativas de al menos 10 campos capturados, barra de escala = 5 μ m.

Ejemplo 2: Los GSL se almacenan en células SLOS debido a la acumulación de 7-DHC

Como los fibroblastos SLOS cultivados en LPDS (para elevar 7-DHC; Mol Genet Metab 2002;75(4):325-34) acumulan colesterol derivado de LDL exógeno en el sistema LE/Lys de manera similar a las células NPC1, se evaluó si en las células SLOS se había alterado el tráfico de GSL. Los MEF de control, de latosterolosis (Sc5d^{-/-}), de desmosterolosis (DHCR24^{-/-}) y SLOS (DHCR7^{-/-}) se cultivaron en FCS o LPDS durante 5 días antes de la adición de BODIPY-LacCer para seguir el transporte de GSL. BODIPY-LacCer se transporta correctamente al Golgi en todas las células cultivadas en FCS y LPDS, a diferencia de las células SLOS cultivadas en LPDS, donde BODIPY-LacCer se localiza incorrectamente hacia los endosomas tardíos punteados y lisosomas (Figura 5A). El transporte normal de BODIPY-LacCer al Golgi en células MEF de las otras dos enfermedades de la vía biosintética de esteroides, latosterolosis (conversión defectuosa de lathosterol a 7-DHC) (Figura 5A) y desmosterolosis (desmosterol a colesterol) (Figura 5A)

indicó que la acumulación de 7-DHC sola causó un transporte endocítico anormal de lípidos. Una posible razón para esto es que 7-DHC pertenece a una clase de anfílicos secundarios, que incluyen U18666A, 7-cetocolesterol, progesterona e imipramina, todos los cuales son esteroides o análogos de esteroides conocidos por inducir el almacenamiento de colesterol libre y la endocitosis anormal de lípidos en una manera idéntica a las células Niemann-Pick C1 (Brain Dev 1998; 20(1):50-2). También se ha demostrado que los anfílicos secundarios inducen el almacenamiento de GSL (J Biol Chem 2004;279(25):26167-75).

Este ejemplo indica que los GSL pueden almacenarse en células SLOS debido a la acumulación de 7-DHC.

La figura 5 muestra el transporte endocítico anormal en MEF de SLOS.

La Figura 5A consiste en micrografías que muestran MEF de control, de latosterolosis (Sc5d^{-/-}), de desmosterolosis (DHCR24^{-/-}) y de SLOS (DHCR7^{-/-}) que se cultivaron en medio con FCS al 10 % durante 7 días (paneles superiores) o LPDS al 10 % (para reducir el colesterol extracelular) durante 7 días (paneles inferiores). El transporte de esfingolípidos se evaluó mediante transporte de pulso/caza in vivo (pulso de 45 minutos, caza de 1 h, 37 °C) de BODIPY-LacCer 5 µM.

Ejemplo 3: La acumulación de 7-DHC en los MEF SLOS induce un defecto del transporte del endosoma temprano al tardío

Además del transporte defectuoso de los lípidos del endosoma tardío al Golgi observado en las células SLOS, se midió la absorción total del marcador de fase fluida HRP en las células MEF cultivadas en medios que contienen FCS o LPDS. El cultivo en LPDS durante 5 días redujo significativamente la cantidad de absorción de HRP en los MEF de SLOS (DHCR7^{-/-}) (Figura 5B). No hubo efecto de LPDS en los MEF de control (Figura 5B) mientras que los MEF de desmosterolosis (DHCR24^{-/-}) tuvieron una baja absorción tanto en FCS como en LPDS (Figura 5B). Esto indicó que la acumulación de 7-DHC en los MEF de SLOS indujo un defecto del transporte del endosoma temprano al tardío, lo que resultó en una absorción limitada de HRP como se ha descrito previamente para las células NPC1. Este fenotipo en las células NPC1 también se asocia con el almacenamiento de GSL ya que el agotamiento de los GSL almacenados mediante la inhibición de la biosíntesis con NB-DGJ conduce a una corrección en la absorción de HRP (J Biol Chem 2004; 279(25):26167-75).

La figura 5B es un gráfico de la absorción total del marcador de fase fluida HRP (eje y) para los MEF de control, DHCR7^{-/-} y DHCR24^{-/-} (eje x), que se incubaron con HRP a 3 mg/ml durante 2 h a 37 °C. La absorción de HRP por la fase fluida se cuantificó mediante el uso de un kit comercial de peroxidasa. Barra = 10 µm, n = 3.

Ejemplo 4: Los MEF de SLOS almacenan GSL en condiciones de privación de colesterol

Mediante un ensayo de HPLC interno sensible, se pueden cuantificar los GSL de células y tejidos (Anal Biochem 2004; 331(2):275-82). Se cuantificó el contenido de GSL de las células MEF de los ratones control, con SLOS (DHCR7^{-/-}) y desmosterolosis (DHCR24^{-/-}) cultivados en medios que contenían FCS o LPDS. Después de 5 días, las células se cosecharon y sus GSL se extrajeron con una versión modificada de Fredman & Svennerholm (Anal Biochem 2004;331(2):275-82). En presencia de FCS, los MEF de SLOS tuvieron un ligero aumento en el total de GSL, pero esto no fue estadísticamente significativo en comparación con los controles (Figura 6B). El desmosterol no es un anfífilo secundario y, como tal, no puede inducir un fenotipo NPC1 que a su vez explica la ausencia del fenotipo. La disminución del contenido de GSL no afecta el transporte de lípidos como se ha observado antes con un tratamiento prolongado con NB-DNJ (J Biol Chem 2004; 279(25):26167-75), de ahí el transporte normal de GSL al Golgi en estas células descritas anteriormente (Figura 5A). Sin embargo, después de 5 días de cultivo en LPDS, observamos un gran aumento en todas las especies de GSL en los MEF de SLOS (Figura 6A, 6B), en particular LacCer y gangliósidos GM1 y GM2 (Figura 6A). Esto es indicativo de un almacenamiento lisosómico y el perfil de almacenamiento de GSL es similar al observado en las células NPC1 (J Biol Chem 2004;279(25):26167-75). Por lo tanto, los MEF de SLOS almacenan GSL en condiciones de privación de colesterol.

La Figura 6 muestra el almacenamiento de glucoesfingolípidos en MEF Smith-Lemli-Opitz. Los MEF se cosecharon después de 5 días de cultivo en medio que contenía FCS al 10 % o LPDS al 10 %. Los GSL se extrajeron y purificaron de acuerdo con una versión modificada de Fredman y Svennerholm. Las muestras fueron analizadas mediante HPLC. La figura 6A muestra trazas de HPLC representativas de GSL de células SLOS cultivadas en FCS (traza de color rojo) o LPDS (traza de color verde); se cargaron cantidades iguales de ambas muestras (según el contenido de proteína). LacCer = lactosilceramida, GM3, GM2, GM1a y GD1a son todos gangliósidos. La Figura 6B proporciona los niveles totales de GSL para células de control, SLOS (DHCR7^{-/-}) y desmosterolosis (DHCR24^{-/-}) cultivadas en FCS o LPDS. Para cada experimento n = 3.

Ejemplo 5: La inhibición de la biosíntesis de GSL corrige la alteración del tráfico de gangliósido endógeno GM1 del sistema LE/Lys

Se realizó un estudio piloto para investigar los efectos del tratamiento con NB-DGJ sobre el tráfico alterado de GSL en células SLOS cultivadas en LPDS. La inhibición de la biosíntesis de GSL, a través del tratamiento de MEF de SLOS

con NB-DGJ durante 5 días en medio que contenía LPDS, corrigió la alteración del tráfico de gangliósido endógeno GM1 (evaluado por la unión específica de la toxina del cólera al gangliósido GM1 con posterior internalización y transporte) del sistema LE/Lys punteado de regreso al Golgi (Figuras 7 y 8). Esto podría permitir que el colesterol no esterificado derivado de LDL sea transportado correctamente al ER para su utilización. Por lo tanto, el iminoazúcar (NB-DNJ/miglustat), que ya está en uso como agente terapéutico para la enfermedad de Gaucher tipo 1 que es un trastorno humano de almacenamiento de GSL (C. Neurobiol Dis 2004;16(3):654-8), puede tener un posible beneficio para pacientes con SLOS.

Las Figuras 7 y 8 muestran que la alteración del tráfico de GSL en MEF de SLOS se corrige después del tratamiento con NB-DGJ. La figura 7 consiste en micrografías que muestran células MEF de control, desmosterolosis (DHCR24^{-/-}) y SLOS (DHCR7^{-/-}), que se cultivaron durante 5 días en medio completo con FCS al 10 % o LPDS al 10 % en presencia o ausencia de NB-DGJ 50 μ M. Se evaluó el efecto del agotamiento del colesterol, el agotamiento de GSL y ambos juntos sobre el tráfico de GSL mediante el uso de la subunidad B de la toxina del cólera conjugada a rodamina. Las células se incubaron con toxina del cólera 2 μ M durante un pulso de 30 minutos y una caza de 90 minutos en células vivas a 37 °C seguido de fijación con paraformaldehído. Para cada experimento n = 3, barra de escala = 5 μ m. La figura 8 muestra trazas de HPLC de los GSL, que se extrajeron, como para la figura 6A, de células MEF cosechadas cultivadas durante 5 días en FCS (traza de color naranja), LPDS (traza de color rojo) o LPDS + NB-DGJ (traza de color azul).

En conclusión, ahora se ha demostrado que los glicoesfingolípidos (GSL) se acumulan en las células MEF aisladas del modelo de ratón de SLOS y evidencian que la acumulación de GSL contribuye a la endocitosis intracelular defectuosa. En el contexto de SLOS, esta endocitosis defectuosa impide el suministro correcto de colesterol derivado de forma exógena al ER. A la luz del defecto biosintético del colesterol endógeno, cualquier inhibición de la utilización de colesterol exógeno es perjudicial. La inhibición de la biosíntesis de esfingolípidos con, por ejemplo, NB-DNJ o NB-DGJ, conduce a una corrección en la endocitosis, lo que permitiría la utilización del colesterol derivado de forma exógena.

En el cerebro de pacientes con SLOS, el colesterol exógeno no puede atravesar la barrera hematoencefálica, por lo tanto, la presencia de GSL solo puede causar neurodegeneración, como es el caso de Niemann-Pick C1. La reducción de GSL también puede (así como mejorar la endocitosis) conducir a una función neuronal mejorada y retrasar la muerte celular neuronal. En esencia, SLOS es una enfermedad en donde el sustrato acumulativo conduce a la inducción de otro proceso de enfermedad más leve (NPC1). Los pacientes con SLOS pueden responder mejor que los pacientes con NPC1 a la SRT debido al fenotipo más leve.

Otros precursores/análogos del colesterol u otras moléculas generadas en otros estados patológicos pueden inducir fenotipos de NPC1. Por ejemplo, existe una enfermedad asociada con casi todos los pasos de la biosíntesis de colesterol después del escualeno. En todas estas enfermedades, la molécula precursora se acumula.

Si, al igual que SLOS, la molécula precursora es un anfifílico de clase II, entonces es especialmente probable que el paciente tenga un fenotipo NPC1 secundario. Anteriormente se ha demostrado que los anfifílicos de clase II progesterona y U18666A pueden inducir un fenotipo NPC1, y que el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos puede revertir algunas de las funciones celulares que se vuelven disfuncionales después del tratamiento con un anfifílico de clase II. Por lo tanto, a la luz del hallazgo de que otro anfifílico natural de clase II, el 7-DHC, también puede inducir un fenotipo NPC1, cualquier trastorno que incurra en la acumulación de un anfifílico de clase II puede tener un fenotipo secundario NPC1 que puede tratarse con un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos (por ejemplo, NB-DNJ o NB-DGJ) que conducen a un posible beneficio clínico.

Ejemplo 6: Restauración del contenido de lípidos neutros de ER en células SLOS después del tratamiento con NB-DGJ

Se cultivaron fibroblastos embrionarios de ratón DHCR7^{-/-} en las condiciones indicadas en la Figura 9 (FCS = suero fetal bovino, LPDS = suero deficiente en lipoproteínas) durante 5 días antes de la tinción de lípidos neutros con rojo Nilo. En condiciones de tipo silvestre (cultivo en FCS), el rojo Nilo tiñe el retículo endoplásmico (ER) como se esperaba. La inducción de células DHCR7^{-/-} en un fenotipo Smith-Lemli-Opitz mediante cultivo en LPDS conduce a un agotamiento de los lípidos neutros de ER y una elevación en la tinción punteada indicativa de un bloqueo en el transporte al ER. El cultivo combinado en LPDS y NB-DGJ (50 mM) supera este defecto de transporte que conduce a la restauración de los niveles normales de lípidos neutros en el ER, indicativo de esterificación de colesterol normal. N = 2.

Ejemplo 7: Composición de los comprimidos

Los comprimidos, cada uno con un peso de 0,15 g y que contienen 25 mg de un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, para su uso de acuerdo con la invención, se fabrican de la siguiente manera:

Composición para 10 000 comprimidos

Compuesto activo (250 g)

Lactosa (800 g)

5 Almidón de maíz (415 g)

Talco en polvo (30 g)

10 Estearato de magnesio (5 g)

El compuesto activo, la lactosa y la mitad del almidón de maíz se mezclan. La mezcla se fuerza después a través de un tamiz de malla de 0,5 mm. El almidón de maíz (10 g) se suspende en agua tibia (90 ml). La pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se divide en pequeños fragmentos en un tamiz de malla de 1,4 mm. La cantidad restante de almidón, talco y magnesio se agrega, se mezcla cuidadosamente y se procesa en comprimidos.

15 Ejemplo 8: Formulación inyectable

		<u>Formulación A</u>	
20	Compuesto activo		200 mg
	Solución de ácido clorhídrico 0,1 M o		
	Solución de hidróxido de sodio 0,1 M c.s. a pH		4,0 a 7,0
	Agua estéril c.s. para		10 ml

25 El inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, para usar de acuerdo con la invención, se disuelve en la mayor parte del agua (35 ° 40 °C) y el pH se ajusta a entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio, según corresponda. Después, el lote se completa hasta el volumen con agua y se filtra a través de un filtro de microporos estéril en un frasco de vidrio ámbar estéril de 10 ml (tipo 1) y se sella con cierres y sellos estériles.

		<u>Formulación B</u>	
30	Compuesto activo		125 mg
	Fosfato estéril, sin pirógenos, pH 7		
	Buffer, c.s. para		25 ml
	Compuesto activo		200 mg
	Alcohol bencílico		0,10 g
35	Glicofurol 75		1,45 g
	Agua para inyección c.s. para		3,00 ml

40 El compuesto activo se disuelve en el glicofurol. Después se agrega y disuelve el alcohol bencílico y se agrega agua hasta 3 ml. Después, la mezcla se filtra a través de un filtro de microporos estéril y se sella en frascos de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

40 Ejemplo 9: Formulación en jarabe

Compuesto activo 250 mg

45 Solución de sorbitol 1,50 g

Glicerol 2,00 g

Benzoato de sodio 0,005 g

50 Sabor 0,0125 ml

Agua purificada c.s. para 5,00 ml

55 El inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos, para usar de acuerdo con la invención, se disuelve en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. Después se agrega una solución acuosa del benzoato de sodio a la solución, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente el saborizante. El volumen se compone con agua purificada y se mezcla bien.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un inhibidor de la biosíntesis de esfingolípidos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que es el Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) y en donde el compuesto se selecciona de N-butildesoxinojirimicina; N-nonildesoxinojirimicina; N-butildesoxigalactonojirimicina; N-5-adamantano-1-ilmetoxipentil-desoxinojirimicina; alfa-homogalactonojirimicina; nojirimicina; desoxinojirimicina; N7-oxadecil-desoxinojirimicina; desoxigalactonojirimicina; N-butildesoxigalactonojirimicina; N-nonil-desoxigalactonojirimicina; N-nonil-6-desoxigalactonojirimicina; N7-oxanonil-6-desoxi-DGJ; alfa-homoalonojirimicina; o beta-1-C-butyl-desoxigalactonojirimicina.
2. Un compuesto para usar como se reivindica en la reivindicación 1, que es para usar en dicho tratamiento de dicha enfermedad mediante la administración conjunta con colesterol y/o un inhibidor de la biosíntesis de colesterol de novo.
3. Un compuesto para usar como se reivindica en cualquier reivindicación anterior que se selecciona de N-butildesoxinojirimicina, N-butildesoxigalactonojirimicina; o N-5-adamantano-1-ilmetoxipentil-desoxinojirimicina.
4. Un compuesto para usar como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-butildesoxinojirimicina.

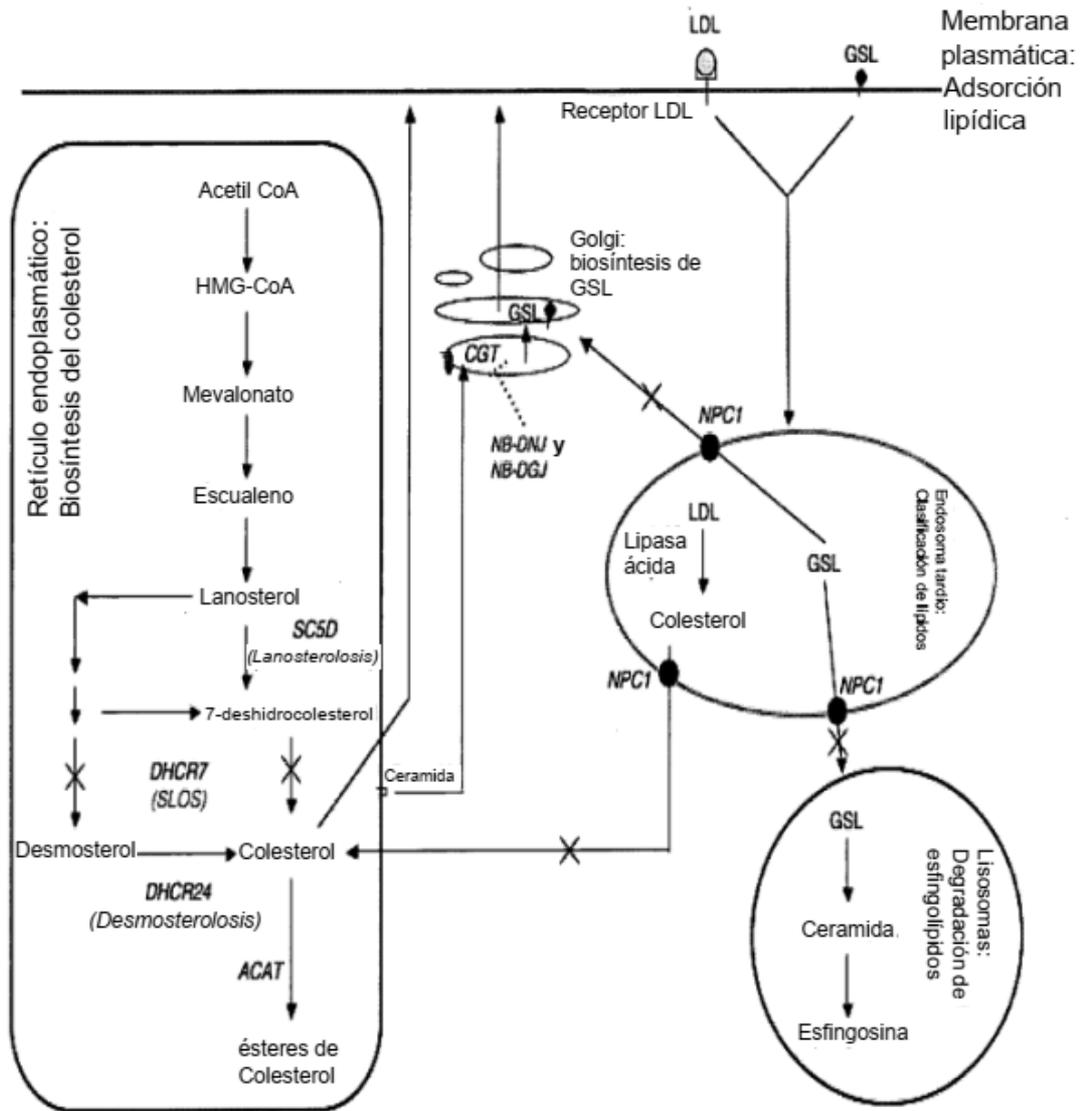


Figura 1

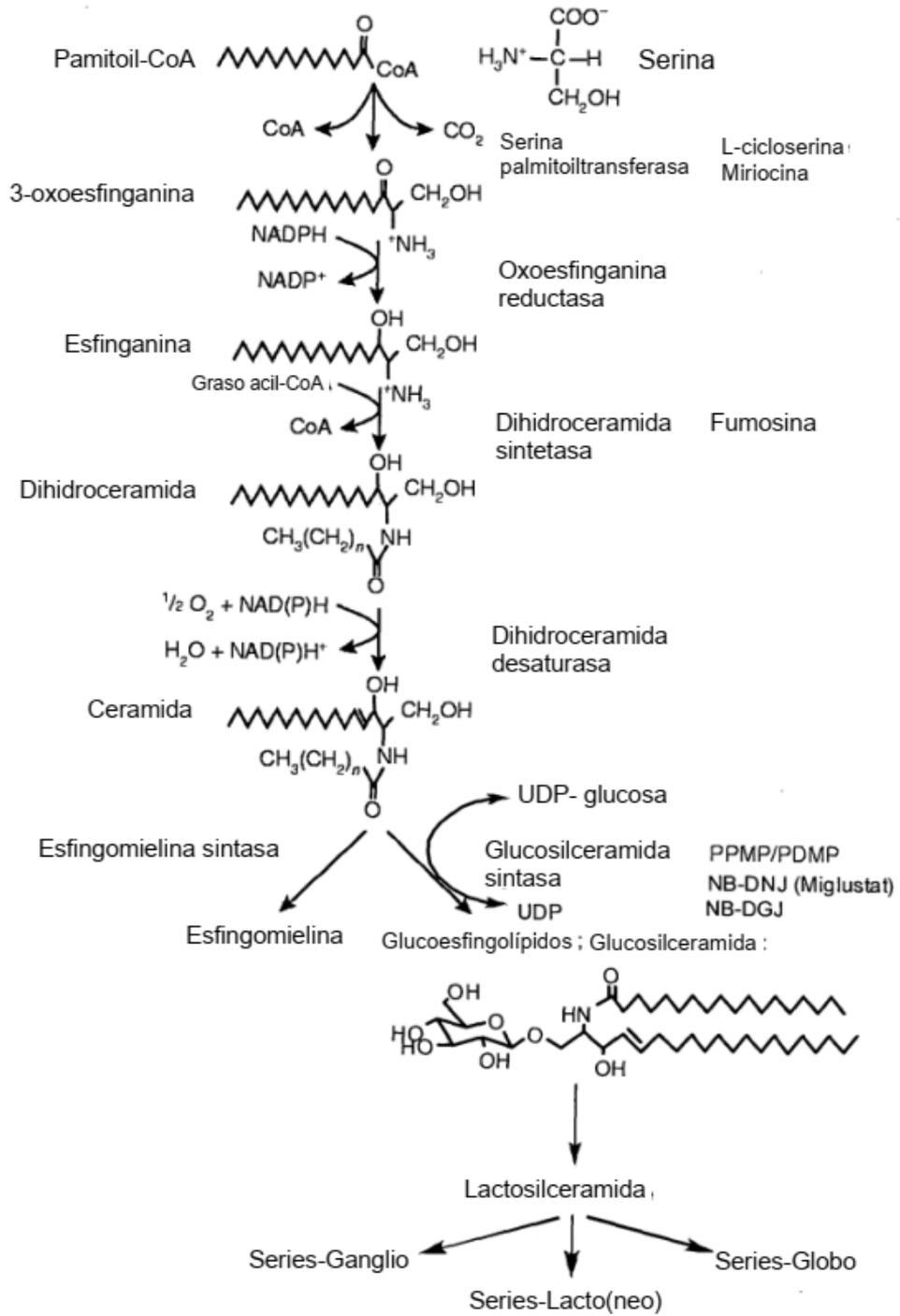


Figura 2

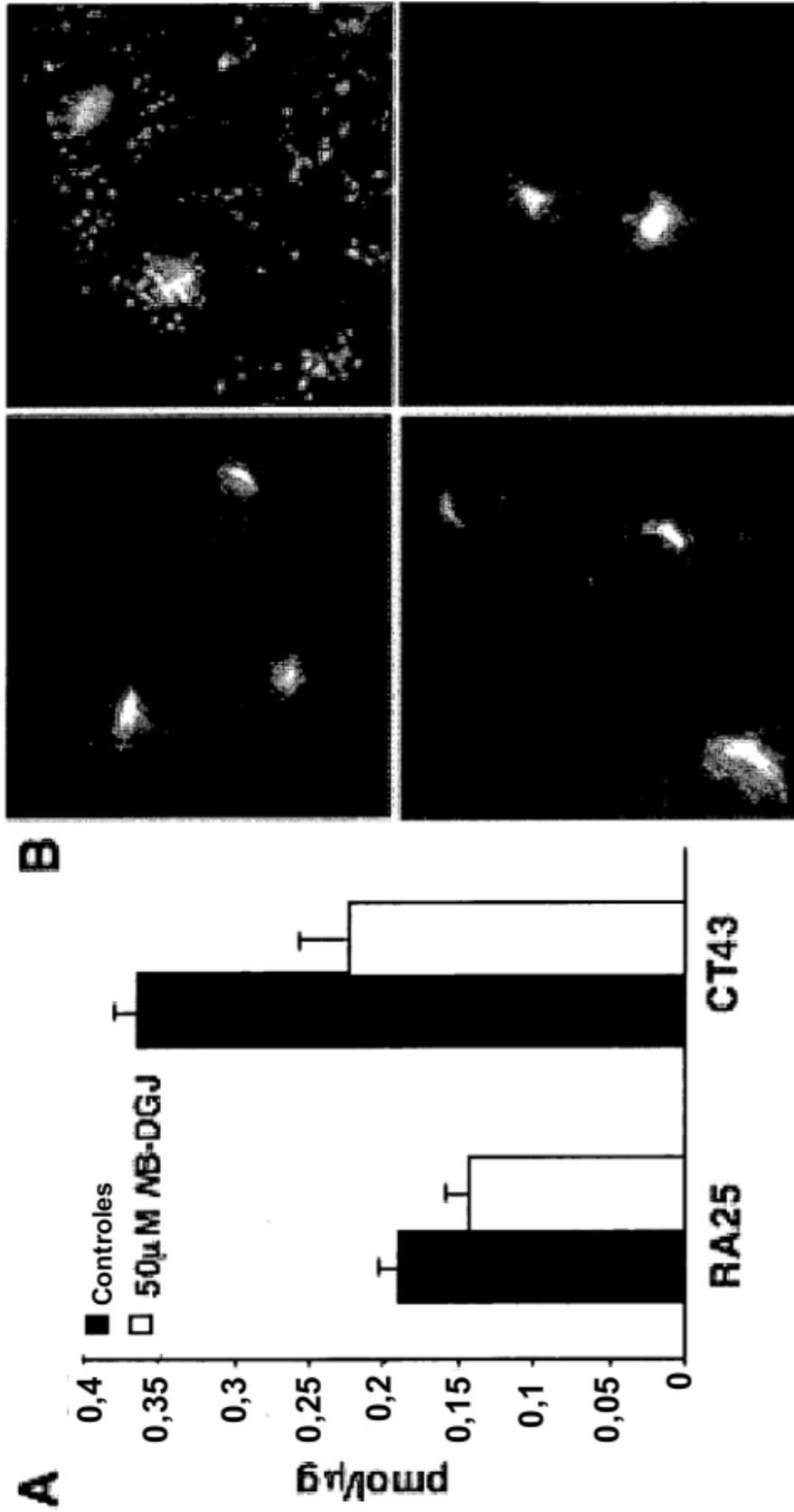


Figura 3

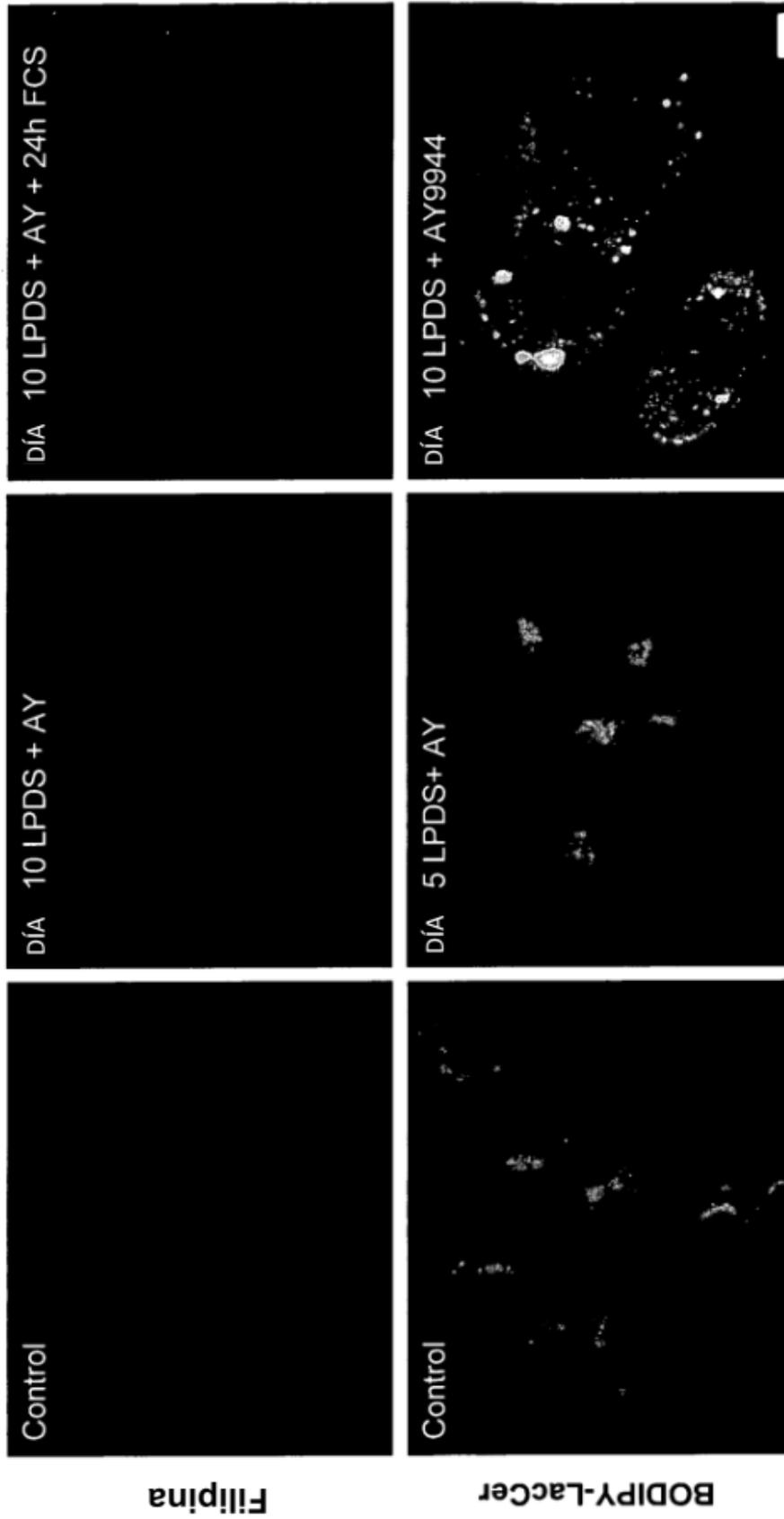


Figura 4

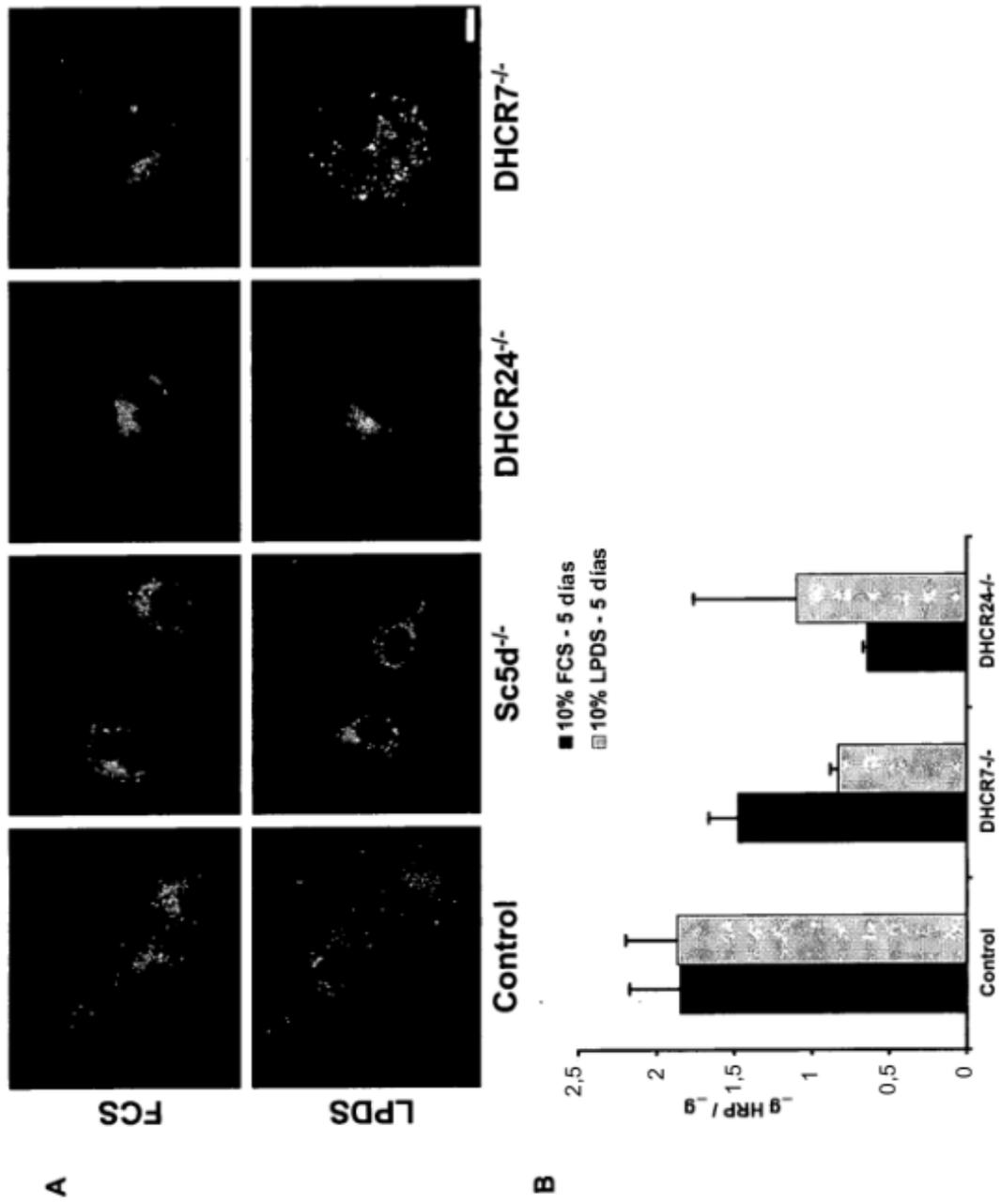


Figura 5

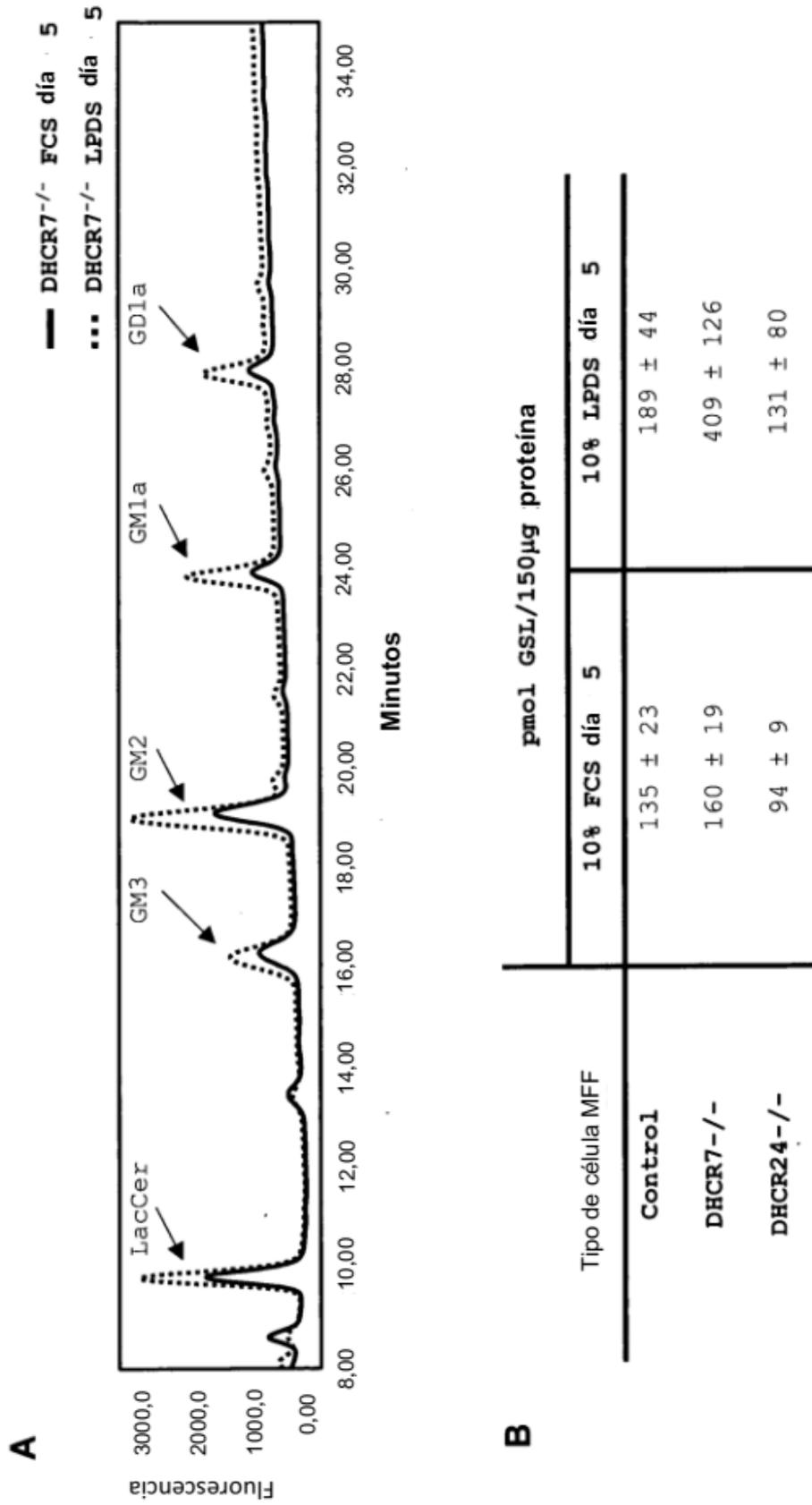


Figura 6

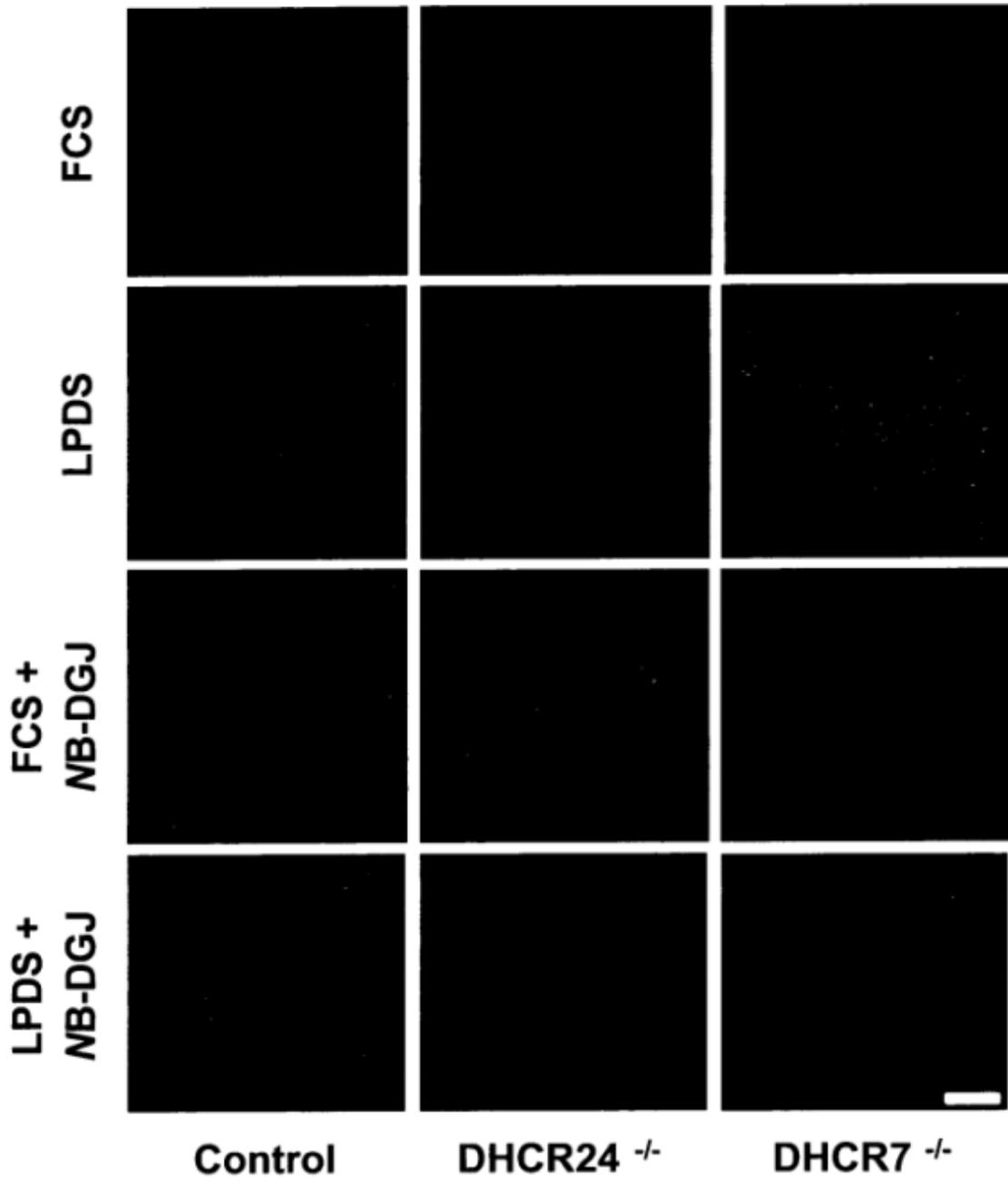


Figura 7

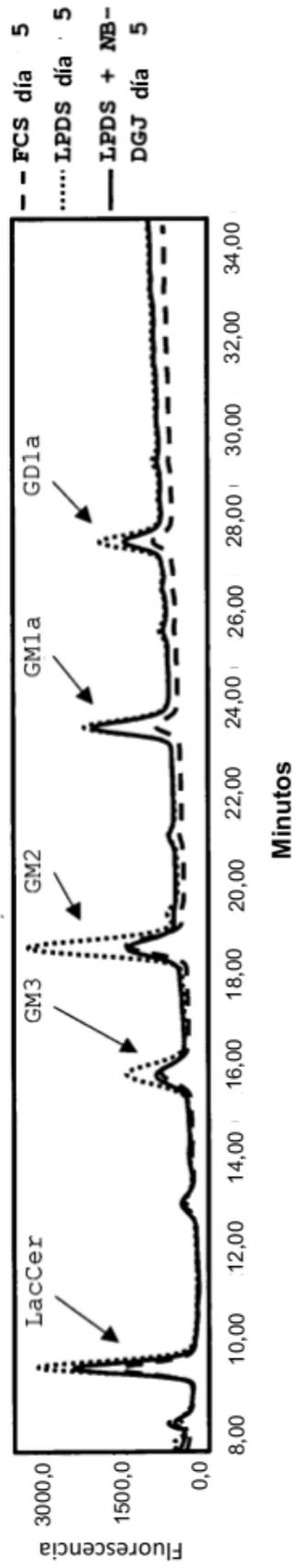


Figura 8

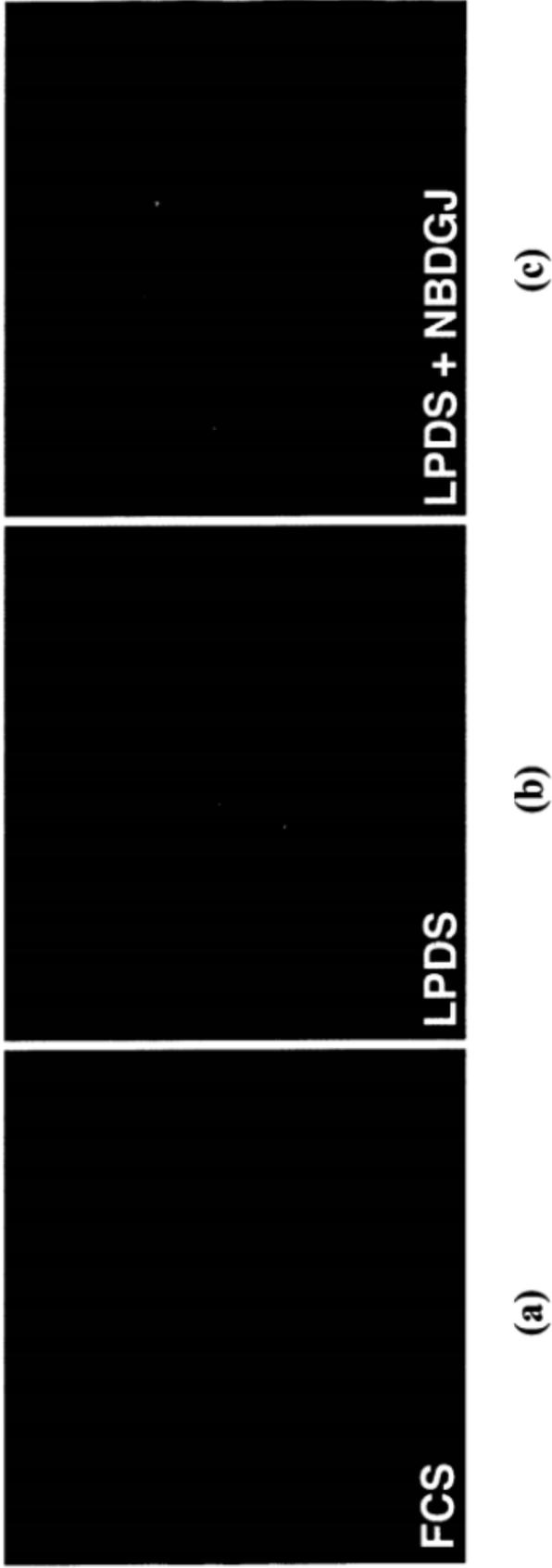


Figura 9