

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 603**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2012** **E 12753341 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016** **EP 2748171**

54 Título: **Pirano[3,2-d][1,3]tiazol como inhibidores de glicosidasas**

30 Prioridad:

25.08.2011 US 201161527323 P

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

03.05.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DONNELLY, MARIANNE;
QIU, HUI;
YU, HENRY;
LIU-BUJALSKI, LESLEY y
GOUTOPOULOS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

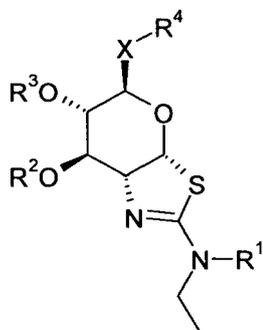
ES 2 568 603 T3

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

Pirano[3,2-d][1,3]tiazol como inhibidores de glicosidasas

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

5 en la que R¹ a R⁴ y X tienen el significado según las reivindicaciones, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como inhibidores de glicosidasas. También son objetos de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I), y los compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

10 Una amplia variedad de proteínas celulares, tanto nucleares como citoplasmáticas, se modifican postraduccionalmente mediante la adición del monosacárido 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (β-N-acetilglucosamina) que se une por medio de una unión O-glicosídica. Esta modificación se denomina en general N-acetilglucosamina unida a O u O-GlcNAc. La enzima responsable de la unión postraduccional de β-N-acetilglucosamina (GlcNAc) a residuos de serina y treonina específicos de numerosas proteínas nucleocitoplasmáticas es O-GlcNAc transferasa (OGTasa). Una segunda enzima, conocida como O-GlcNAcase, elimina esta modificación postraduccional liberando proteínas, lo que hace que la modificación de O-GlcNAc sea un ciclo dinámico que se produce varias veces durante la vida de una proteína.

15 Las proteínas modificadas con O-GlcNAc regulan una amplia variedad de funciones celulares vitales incluyendo, por ejemplo, transcripción, degradación proteosómica y señalización celular. O-GlcNAc también se encuentra en muchas proteínas estructurales. Por ejemplo, se ha encontrado en varias proteínas citoesqueléticas, incluyendo proteínas de neurofilamentos, sinapsinas, proteína de ensamblaje de clatrina específica de sinapsina AP-3 y anquirina-G. Se ha encontrado que la modificación con O-GlcNAc es abundante en el cerebro. También se ha encontrado en proteínas claramente implicadas en la etiología de varias enfermedades incluyendo la enfermedad de Alzheimer (AD) y cáncer.

20 Por ejemplo, está bien establecido que la AD y varias taupatías relacionadas incluyendo síndrome de Down, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C y esclerosis lateral amiotrófica (ALS) se caracterizan, en parte, por el desarrollo de ovillos neurofibrilares (NFT). Estos NFT son agregados de filamentos helicoidales apareados (PHF) y se componen de una forma anómala de la proteína citoesquelética "tau". Normalmente, tau estabiliza una red celular clave de microtúbulos que es esencial para distribuir proteínas y nutrientes dentro de las neuronas. Sin embargo, en pacientes con AD, tau se hiperfosforila, alterando su función normal, formando PHF y en última instancia agregándose para formar NFT. Se encuentran seis isoformas de tau en el cerebro humano. En pacientes con AD, las seis isoformas de tau se encuentran en NFT, y todas están notablemente hiperfosforiladas. Tau en tejido cerebral sano lleva sólo 2 ó 3 grupos fosfato, mientras que las que se encuentran en los cerebros de pacientes con AD llevan, en promedio, 8 grupos fosfato. Un paralelismo claro entre los niveles de NFT en los cerebros de pacientes con AD y la gravedad de la demencia apoya fuertemente un papel clave de la disfunción de tau en AD. Las causas precisas de esta hiperfosforilación de tau siguen siendo desconocidas. Por consiguiente, se ha dedicado un considerable esfuerzo a: a) esclarecer la base fisiológica molecular de la hiperfosforilación de tau; y b) identificar estrategias que pudiesen limitar la hiperfosforilación de tau con la esperanza de que se pudiese detener, o incluso revertir, la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Varios conjuntos de pruebas sugieren que la regulación por incremento de varias cinasas puede estar implicada en la hiperfosforilación de tau, aunque muy recientemente, se ha propuesto una base alternativa para esta hiperfosforilación.

En particular, se ha revelado recientemente que los niveles de fosfato de tau se regulan mediante los niveles de O-GlcNAc en tau. La presencia de O-GlcNAc en tau ha estimulado estudios que correlacionan los niveles de O-GlcNAc con los niveles de fosforilación de tau. El reciente interés en este campo proviene de la observación de que se ha

encontrado que la modificación con O-GlcNAc se produce en muchas proteínas en residuos de aminoácido que también se sabe que van a fosforilarse. Consecuente con esta observación, se ha encontrado que aumentos en los niveles de fosforilación dan como resultado niveles de O-GlcNAc disminuidos y a la inversa, niveles de O-GlcNAc aumentados se correlacionan con niveles de fosforilación disminuidos. Esta relación recíproca entre O-GlcNAc y fosforilación se ha denominado la "hipótesis del Yin-Yang" y ha obtenido un fuerte apoyo bioquímico por el reciente descubrimiento de que la enzima OGTasa forma un complejo funcional con fosfatasa que actúan eliminando grupos fosfato de proteínas. Como la fosforilación, O-GlcNAc es una modificación dinámica que puede eliminarse y reinstalarse varias veces durante la vida de una proteína. De manera sugerente, el gen que codifica para O-GlcNAc se ha mapeado en un locus cromosómico que está vinculado a AD. Tau hiperfosforilada en cerebros con AD humanos tiene niveles notablemente inferiores de O-GlcNAc que los encontrados en cerebros humanos sanos. Muy recientemente, se ha mostrado que los niveles de O-GlcNAc de proteína tau soluble de cerebros humanos afectados por AD son marcadamente inferiores que los de un cerebro sano. Además, se sugirió que los PHF de cerebros enfermos carecían completamente de cualquier modificación con O-GlcNAc en absoluto. La base molecular de esta hipoglicosilación de tau no se conoce, aunque puede proceder del aumento de la actividad de cinasas y/o la disfunción de una de las enzimas implicadas en el procesamiento de O-GlcNAc. Apoyando esta última opinión, tanto en células neuronales PC-12 como en secciones de tejido cerebral de ratones, se usó un inhibidor de N-acetilglucosaminidasa no selectivo para aumentar los niveles de O-GlcNAc de tau, tras lo cual se observó que los niveles de fosforilación disminuían. La implicación de estos resultados conjuntos es que manteniendo los niveles de O-GlcNAc sanos en pacientes con AD, tal como inhibiendo la acción de O-GlcNAc (OGA), debe poderse bloquear la hiperfosforilación de tau y todos los efectos asociados con la hiperfosforilación de tau, incluyendo la formación de NFT y efectos posteriores. Sin embargo, debido a que el funcionamiento apropiado de las β -hexosaminidasas lisosómicas es crítico, cualquier posible intervención terapéutica para el tratamiento de AD que bloquee la acción de O-GlcNAc tendría que evitar la inhibición concomitante de las hexosaminidasas lisosómicas A y B.

De manera consecuente con las propiedades conocidas de la ruta biosintética de hexosamina, las propiedades enzimáticas de O-GlcNAc transferasa (OGTasa), y la relación recíproca entre O-GlcNAc y fosforilación, se ha mostrado que la disminución de la disponibilidad de glucosa en el cerebro conduce a hiperfosforilación de tau. La alteración gradual del transporte y el metabolismo de la glucosa conduce a una disminución de O-GlcNAc e hiperfosforilación de tau (y otras proteínas). Por consiguiente, la inhibición de O-GlcNAc debe compensar la alteración relacionada con la edad del metabolismo de la glucosa dentro de los cerebros de individuos sanos así como pacientes que padecen AD o enfermedades neurodegenerativas relacionadas.

Estos resultados sugieren que un mal funcionamiento en los mecanismos que regulan los niveles de O-GlcNAc de tau puede ser de una importancia fundamental en la formación de NFT y neurodegeneración asociada. Un buen apoyo para el bloqueo de la hiperfosforilación de tau como intervención terapéuticamente útil procede de recientes estudios que muestran que cuando se tratan ratones transgénicos que albergan tau humana con inhibidores de cinasas, no desarrollan defectos motores típicos y, en otro caso, muestran niveles disminuidos de tau insoluble. Estos estudios proporcionan un vínculo claro entre la disminución de los niveles de fosforilación de tau y el alivio de síntomas conductuales similares a AD en un modelo murino de esta enfermedad.

Hay también un gran conjunto de pruebas que indican que el aumento de los niveles de modificación de proteínas con O-GlcNAc proporciona protección frente a efectos patógenos del estrés en tejido cardíaco, incluyendo estrés provocado por isquemia, hemorragia, choque hipervolémico y paradoja del calcio. Por ejemplo, se ha demostrado que la activación de la ruta biosintética de hexosamina (HBP) mediante la administración de glucosamina ejerce un efecto protector en modelos animales de isquemia/reperfusión, hemorragia por traumatismo, choque hipervolémico y paradoja del calcio. Además, pruebas sólidas indican que estos efectos cardioprotectores están mediados por niveles elevados de modificación con O-GlcNAc de proteínas. Hay también pruebas de que la modificación con O-GlcNAc desempeña un papel en una variedad de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

Los seres humanos tienen tres genes que codifican para enzimas que escinden residuos de β -N-acetil-glucosamina terminales de glicoconjugados. El primero de éstos codifica para la enzima O-glicoprotein-2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosidasa (O-GlcNAc). O-GlcNAc es un miembro de la familia 84 de glicosido hidrolasas. O-GlcNAc actúa eliminando por hidrólisis O-GlcNAc de residuos de serina y treonina de proteínas modificadas postraducionalmente. De manera consecuente con la presencia de O-GlcNAc en muchas proteínas intracelulares, la enzima O-GlcNAc parece tener un papel en la etiología de varias enfermedades incluyendo diabetes tipo II, AD y cáncer. Aunque probablemente se aisló O-GlcNAc antes, pasaron aproximadamente 20 años antes de que se comprendiese su papel bioquímico en la escisión de O-GlcNAc de residuos de serina y treonina de proteínas. Más recientemente, se ha clonado O-GlcNAc, se ha caracterizado parcialmente y se ha sugerido que tiene actividad adicional como histona acetiltransferasa.

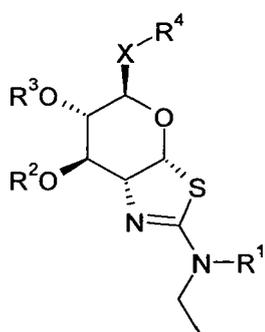
Sin embargo, un desafío importante en el desarrollo de inhibidores para bloquear la función de glicosidasas de mamífero, incluyendo O-GlcNAc, es el gran número de enzimas funcionalmente relacionadas presentes en tejidos de eucariotas superiores. Por consiguiente, el uso de inhibidores no selectivos en el estudio del papel

fisiológico celular y en el organismo de una enzima particular es complicado porque surgen fenotipos complejos de la inhibición concomitante de tales enzimas funcionalmente relacionadas. En el caso de β -N-acetilglucosaminidasas, los compuestos existentes que actúan bloqueando la función de O-GlcNAc no son específicos y actúan de manera potente inhibiendo las β -hexosaminidasas lisosómicas.

- 5 Se dan a conocer inhibidores de OGA de bajo peso molecular en las solicitudes internacionales WO 2008/025170, WO 2011/140640, WO 2012/061927, WO 2012/062157 y WO 2012/083435. Existe todavía la necesidad de moléculas de bajo peso molecular que inhiban selectivamente OGA.

La invención tenía el objeto de hallar compuestos novedosos que tuviesen propiedades valiosas, en particular los que pudiesen usarse para la preparación de medicamentos.

- 10 Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos según la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas. En particular, actúan como inhibidores de glicosidasas. La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

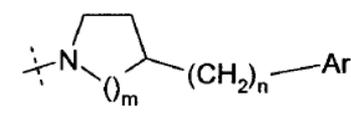
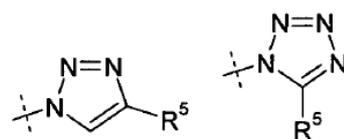
en la que

- 15 R^1 indica Y, COA, COOA, COO-(CH₂)_n-Ar, COO-(CH₂)_n-Cyc;

R^2, R^3 indican independientemente entre sí Y o SO₂Y;

R^4 indica Hal, Y, OY, OCOOY, COOY, CONYY, NHCoy, SO₂Y, CN, NYY, NYOY, N=N⁺=N⁻, CAr₃, (CH₂)_n-Ar, O-

(CH₂)_n-Ar, NY-(CH₂)_n-Ar, NY-(CH₂)_n-Cyc, NY-(CH₂)_n-Het,



- 20 R^5 indica (CH₂)_n-Ar, (CH₂)_n-Cyc, (CH₂)_n-Het, (CH₂)_n-O-Ar, (CH₂)_n-CY(OH)-Ar, (CH₂)_n-CO-Ar o (CH₂)_n-NY-Ar;

X indica CH₂, CO o CH(OH);

Y indica H o A;

A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse independientemente entre sí por Hal y/o en el que un grupo CH₂ puede sustituirse con un grupo -CH=CH-;

- 25 Cyc indica cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden sustituirse independientemente entre sí por Hal y/o que pueden sustituirse por Ar;

Ar indica un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 3-12 átomos de C, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, CN y fenoxilo;

5 Het indica un heterociclo mono, bi o tricíclico, insaturado o aromático que tiene 1-12 átomos de C y 1-4 átomos de N, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, SO₂Ar, CN y tiofenilo;

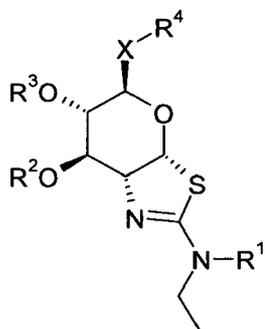
Hal indica F, Cl, Br o I;

m indica 1, 2 ó 3; y

n indica 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

10 y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

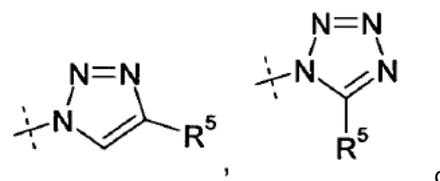


(I)

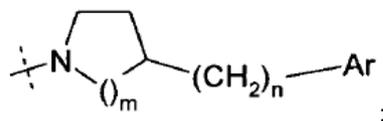
en la que

R¹ indica Y, COA, COOA, COO-(CH₂)_n-Ar, COO-(CH₂)_n-Cyc;

15 R², R³ indican independientemente entre sí Y o SO₂Y;



R⁴ indica Cl, Br, I, COOY, SO₂Y, CN, CAr₃, (CH₂)_m-Ar,



R⁵ indica (CH₂)_n-Ar, (CH₂)_n-Cyc, (CH₂)_n-Het, (CH₂)_n-O-Ar, (CH₂)_n-CY(OH)-Ar, (CH₂)_n-CO-Ar o (CH₂)_n-NY-Ar;

X indica CH₂, CO o CH(OH);

20 Y indica H o A;

A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse independientemente entre sí por Hal y/o en el que un grupo CH₂ puede sustituirse con un grupo -CH=CH-;

Cyc indica cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden sustituirse independientemente

entre sí por Hal y/o que pueden sustituirse por Ar;

Ar indica un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 3-12 átomos de C, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, $(CY_2)_n-OY$, $(CY_2)_n-NYY$, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, CN y fenoxilo;

- 5 Het indica un heterociclo mono, bi o tricíclico, insaturado o aromático que tiene 1-12 átomos de C y 1-4 átomos de N, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, $(CY_2)_n-OY$, $(CY_2)_n-NYY$, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, SO₂Ar, CN y tioenilo;

Hal indica F, Cl, Br o I;

m indica 1, 2 ó 3; y

- 10 n indica 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y/o

una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

En el significado de la presente invención, se define que el compuesto incluye derivados, solvatos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones.

- 15 El término "derivados farmacéuticamente utilizables" pretende significar, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención. El término "solvatos" de los compuestos pretende significar formación de aductos de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos. La invención también comprende solvatos de sales de los compuestos según la invención. Se sabe además que las sustancias químicas se convierten en el cuerpo en metabolitos que cuando sea apropiado pueden provocar asimismo el efecto biológico deseado (en algunas circunstancias) incluso en una forma más pronunciada. Cualquier compuesto biológicamente activo que se convirtiese *in vivo* mediante metabolismo a partir de cualquiera de los compuestos de la invención es un metabolito dentro del alcance y espíritu de la invención.

- 25 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de doble enlace como isómeros E o Z puros, o en forma de mezclas de estos isómeros de doble enlace. Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, tales como tautómeros de ceto-enol. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, o bien en una mezcla o bien en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. En consecuencia, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier razón de mezclado deseada de los estereoisómeros. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que se producen como racematos o como mezclas diastereoméricas pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* para dar sus isómeros ópticos puros, es decir enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede tener lugar mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo opcionalmente o con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante derivatización, con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y eliminación posterior del radical.

- 40 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. Éstas son de manera particularmente preferible mezclas de compuestos estereoisoméricos.

- 45 La nomenclatura tal como se usa en el presente documento para definir compuestos, especialmente los compuestos según la invención, se basa en general en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y especialmente compuestos orgánicos. Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre, a menos que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones, los siguientes significados:

- 50 El término "no sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o resto no tiene sustituyentes. El término "sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o resto tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene una pluralidad de sustituyentes, y se especifica una selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos. Aun cuando un radical tenga una pluralidad de un sustituyente designado específico (por ejemplo AR₃ o YY) la expresión de tal sustituyente puede diferir entre sí (por ejemplo metilo y etilo). Se entenderá por consiguiente que una sustitución múltiple por cualquier radical de la invención puede implicar radicales idénticos o diferentes. Por tanto, si aparecen radicales individuales

varias veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan los significados indicados, independientemente entre sí. En el caso de una sustitución múltiple, el radical podría designarse alternativamente con R', R", R''' etc.

Los términos "alquilo" o "A" se refieren a radicales hidrocarbonados saturados o insaturados acíclicos, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y tienen preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, es decir alcanilos C₁-C₁₀. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-, 2- ó 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 1-, 2-, 3- o -metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo.

En una realización preferida de la invención, A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse independientemente entre sí por Hal y/o en el que un grupo CH₂ puede sustituirse con un grupo -CH=CH-. Una realización más preferida de A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en el que 1-4 átomos pueden sustituirse independientemente entre sí con Hal. En la realización más preferida de la invención, A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C, en el que 1-3 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal. Se prefiere altamente que A indique alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-4 átomos de C, en el que 1-3 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por F y/o Cl. Se prefieren particularmente alquilo C₁₋₄. Un radical alquilo C₁₋₄ es por ejemplo un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, terc-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, especialmente metilo, etilo, propilo o trifluorometilo. Se entenderá que la notación respectiva de A es independiente una de otra en cualquier radical de la invención.

Los términos "cicloalquilo" o "Cyc" se refieren a grupos/radicales hidrocarbonados cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos, que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 9 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se condensa con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define en el presente documento mediante cualquier miembro del anillo posible y deseado. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse por medio de cualquier miembro del anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo.

En una realización preferida de la invención, Cyc indica cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden sustituirse independientemente entre sí por Hal y/o que pueden sustituirse por Ar. Se prefiere más cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar monosustituido por Ar. Lo más preferido es cicloalquilo C₃-C₆, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Además, la definición de A comprenderá también cicloalquilos y deberá aplicarse cambiando lo que se deba cambiar a Cyc. Se entenderá que la notación respectiva de Cyc es independiente una de otra en cualquier radical de la invención.

El término "arilo" o "carboarilo" se refiere a sistemas hidrocarbonados aromáticos mono o policíclicos que tienen de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 10, más preferiblemente de 6 a 8 átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos. El término "arilo" también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como cuando el ciclo aromático se condensa con un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define en el presente documento por medio de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse por medio de cualquier miembro del anillo posible del radical arilo. Ejemplos de radicales arilo adecuados son fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antracenilo, pero asimismo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Carboarilos preferidos de la invención son fenilo, naftilo y bifenilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente carboarilo monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 6-8 átomos de C, lo más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido.

En otra realización de la invención, un carbociclo, incluyendo, pero sin limitarse a, carboarilo, se define como "Ar". Ejemplos de radicales Ar adecuados son fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o pentoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-sulfonamidofenilo, o-, m- o p-(N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N-etil-N-metilsulfonamido) fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietil-sulfonamido)-fenilo, particularmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxí-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar indica preferiblemente un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 3-12 átomos de C, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, CN y fenoxilo. En una realización más preferida de la invención, Ar indica un carbociclo

mono o bicíclico aromático que tiene 3-12 átomos de C, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, SO₂Y, CN y fenoxilo. En la realización más preferida de la invención, Ar indica un carbociclo monocíclico aromático que tiene 4-10 átomos de C, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, SO₂Y, CN y fenoxilo. Se prefiere altamente que Ar indique un carbociclo monocíclico aromático que tiene 6-8 átomos de C, que pueden monosustituirse con Hal, A, OA, (CY₂)_n-OH, SO₂A o CN. En una realización altamente preferida particularmente de la invención, Ar indica fenilo. Se entenderá que la notación respectiva de Ar es independiente una de otra en cualquier radical de la invención.

El término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema mono o policíclico de 1-15 átomos de anillo, preferiblemente 1-12 átomos de anillo, más preferiblemente 3-9 átomos de anillo, que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, que son idénticos o diferentes, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El sistema cíclico puede estar saturado o mono o poliinsaturado, preferiblemente insaturado. En el caso de un sistema cíclico que consiste en al menos dos anillos, los anillos pueden estar condensados o conectados con espiro o de otra forma. Tales radicales heterociclilo pueden unirse por medio de cualquier miembro del anillo. El término "heterociclilo" también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como cuando el heterociclo se condensa con un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define en el presente documento por medio de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse por medio de cualquier miembro del anillo posible del radical heterociclilo. Ejemplos de radicales heterociclilo adecuados son pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropirranilo.

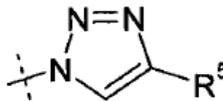
El término "heteroarilo" se refiere a un radical hidrocarbonado mono o policíclico aromático de 1-15, preferiblemente 1-12, más preferiblemente 3-9, lo más preferiblemente 5, 6 ó 7 miembros que comprende al menos 1, cuando sea apropiado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. Preferiblemente, el número de átomos de nitrógeno es 0, 1, 2, 3 ó 4, y el de los átomos de oxígeno y azufre es independientemente entre sí 0 ó 1. El término "heteroarilo" también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como cuando el ciclo aromático se condensa con un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define en el presente documento por medio de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse por medio de cualquier miembro del anillo posible del radical heteroarilo. Ejemplos de heteroarilo adecuado son pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazilo, isotiazilo, oxazilo, oxadiazilo, isoxazilo, pirazilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazilo, indolilo, quinolilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazilo, ftalazinilo, indazolilo, indolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo y acridinilo.

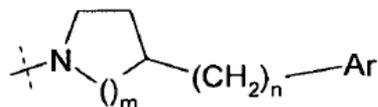
Se prefiere que heterociclo o heteroarilo en el ámbito de "Het" represente un heterociclo mono, bi o tricíclico insaturado o aromático que tiene 1-12 átomos de C y 1-4 átomos de N, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, SO₂Ar, CN y tiofenilo. Ejemplos adecuados son pirrolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirazilo, triazolilo, benzotriazolilo, piridilo y carbazolilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos. En una realización más preferida de la invención, Het indica un heterociclo mono, bi o tricíclico insaturado o aromático que tiene 2-12 átomos de C y 1-3 átomos de N, que pueden estar mono, di o trisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CH₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, SO₂Y, SO₂Ar, CN y tiofenilo. Lo más preferido es que Het indique un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 3-9 átomos de C y 1-3 átomos de N, que pueden estar mono, di o trisustituidos por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, SO₂Ar y tiofenilo. Un Het altamente preferido es un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 5-7 átomos de C y 1-3 átomos de N. Se prefiere particularmente benzotriazolilo. Se entenderá que la notación respectiva de Het es independiente una de otra en cualquier radical de la invención.

El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente halógeno" o "Hal" se refiere a uno o, cuando sea apropiado, una pluralidad de átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) o yodo (I, yodo). Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. Halógeno significa preferiblemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Se prefieren más flúor y cloro, particularmente cuando los halógenos se sustituyen en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxilo (por ejemplo CF₃ y CF₃O). Otro aspecto preferido es que halógeno indique Cl, Br o I. Se entenderá que la notación respectiva de Hal es independiente una de otra en cualquier radical de la invención.

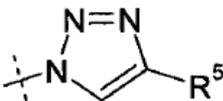
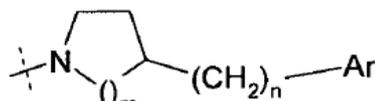
Una realización preferida de la presente invención es que R¹, R², R³ indiquen independientemente entre sí H o A, más preferiblemente H.

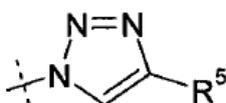
Otra realización preferida de la presente invención es que R⁴ indique Hal, H, OY, OCOOA, COOA, NYY, NAOA,

$N=N^+=N^-$, CAr_3 , $(CH_2)_n-Ar$, $O-(CH_2)_n-Ar$, $NY-(CH_2)_n-Ar$, $NH-(CH_2)_n-Cyc$, $NH-(CH_2)_n-Het$,  o



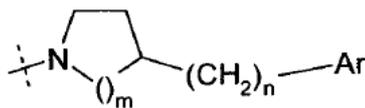
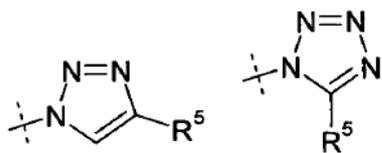
; más preferiblemente Hal, H, COOA, NYY, NAOA, $(CH_2)_n-Ar$, $NH-(CH_2)_n-Cyc$,

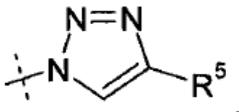
$NH-(CH_2)_n-Het$,  o  ; y



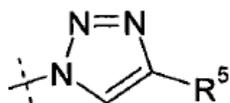
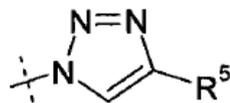
lo más preferiblemente Hal, NYY, $(CH_2)_n-Ar$ o

5 Otro aspecto más preferido de la invención es que R^4 indique Hal, H, COOY, SO_2Y , CN, CAr_3 , $(CH_2)_m-Ar$,



CAr_3 o  ;

de manera altamente preferible Hal o



10 Otra realización preferida de la presente invención es que R^5 indique $(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_n-Cyc$, $(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_n-O-Ar$, $(CH_2)_n-CY(OH)-Ar$ o $(CH_2)_n-NA-Ar$; más preferiblemente $(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_n-Cyc$, $(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_n-O-Ar$ o $CY(OH)-Ar$; y lo más preferiblemente $(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_n-O-Ar$ o $CY(OH)-Ar$.

Otra realización preferida de la presente invención es que X indique CH_2 , CO o $CH(OH)$ con la condición de que CH_2 y/o $CH(OH)$ se excluyan si R^4 indica H.

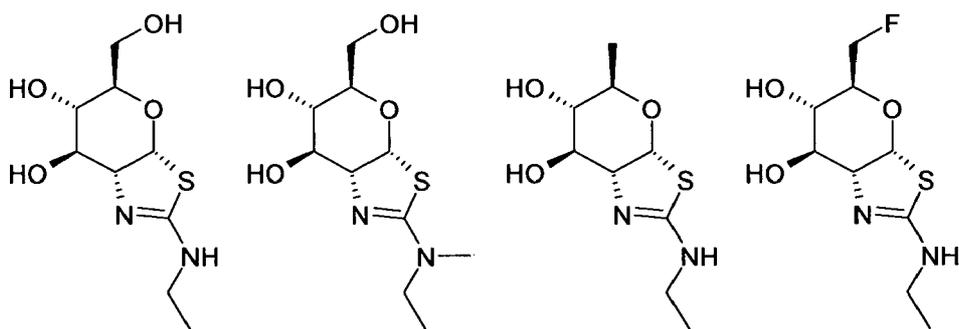
15 En un aspecto de la invención, Y indica H o A. Se entenderá que la notación respectiva de Y es independiente una de otra en cualquier radical de la invención.

Una realización preferida del índice m según la presente invención es que sea 1 ó 2, más preferiblemente 2.

Una realización preferida del índice n según la presente invención es que sea 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, más preferiblemente 0, 1, 2, 3 ó 4, lo más preferiblemente 0, 1, 2 ó 3. Se entenderá que la notación respectiva de n es independiente una de otra en cualquier radical de la invención.

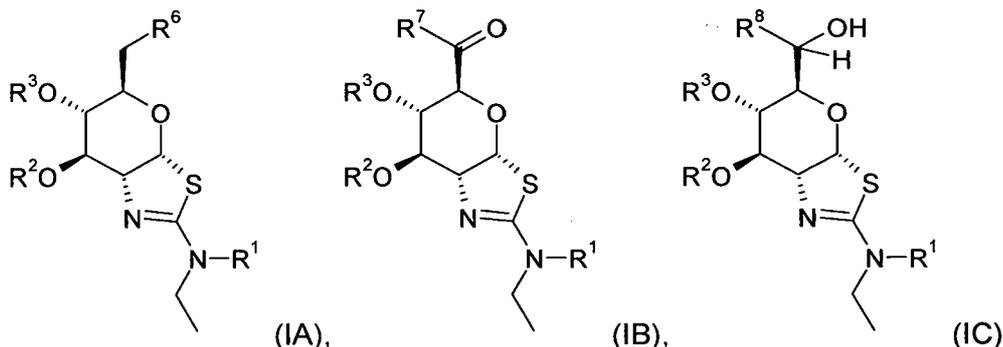
20

En otro aspecto preferido de la invención, se excluyen uno o más de los siguientes compuestos del alcance de la fórmula (I) o cualquier subfórmula de la misma:

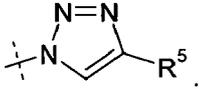


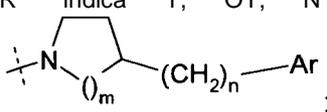
Por consiguiente, el contenido de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que al menos uno de los radicales mencionados anteriormente tiene cualquier significado, particularmente realizan cualquier realización preferida, tal como se describió anteriormente. Los radicales, que no se especifican de manera explícita en el contexto de cualquier realización de fórmula (I), subfórmulas de la misma u otros radicales en la misma, se interpretará que representan cualquier notación respectiva según la fórmula (I) tal como se da a conocer a continuación en el presente documento para solucionar el problema de la invención. Eso significa que los radicales mencionados anteriormente pueden adoptar todos los significados designados tal como se describió cada uno anteriormente o se describe a continuación en la presente memoria descriptiva, independientemente del contexto en que se encuentre, incluyendo, pero sin limitarse a, cualquier realización preferida. Se entenderá particularmente que cualquier realización de un determinado radical puede combinarse con cualquier realización de uno o más de otros radicales.

En otra realización preferida de la presente invención, se proporcionan derivados de las subfórmulas (IA), (IB), (IC)



15 en las que

R^6 indica Hal, Y, OY, OCOOY, COOY, NYY, $N=N^+=N^-$, CAr_3 , $O-(CH_2)_n-Ar$, $NY-(CH_2)_n-Ar$ o  ;

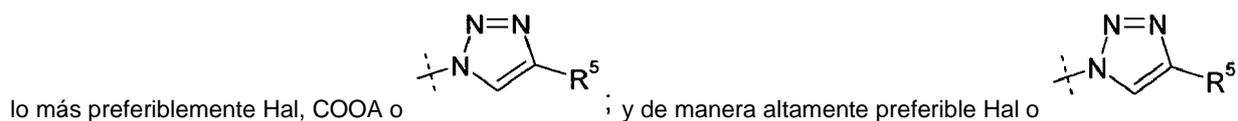
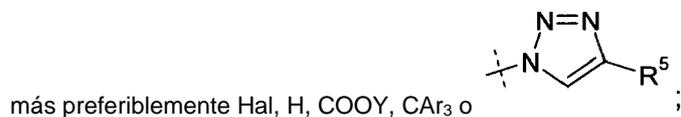
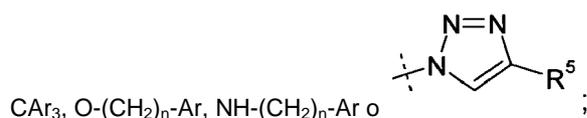
R^7 indica Y, OY, NYY, NYOY, $(CH_2)_n-Ar$, $NY-(CH_2)_n-Ar$, $NY-(CH_2)_n-Cyc$, $NY-(CH_2)_n-Het$ o  ;

R^8 indica $(CH_2)_n-Ar$; y

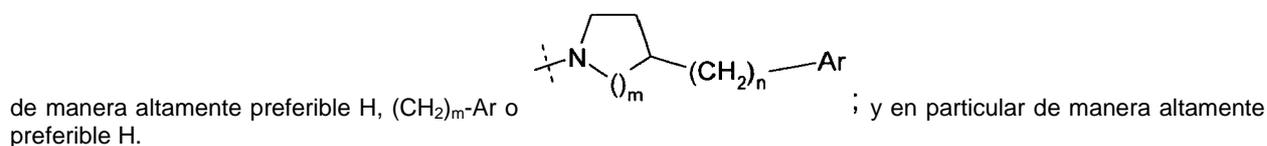
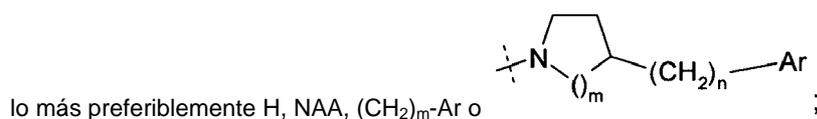
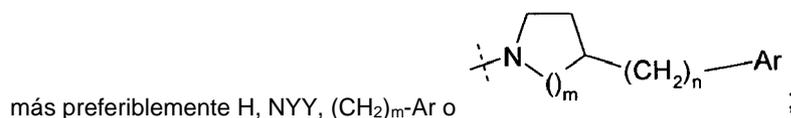
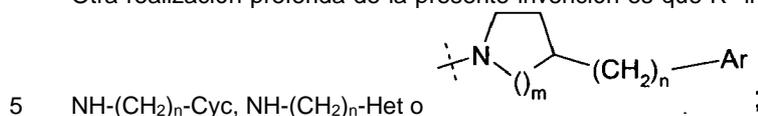
20 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y, A, Cyc, Ar, Het, Hal, m y n tienen el significado tal como se definió anteriormente; y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

Se entenderá que R^6 , R^7 y R^8 son diferentes subconjuntos de R^4 y también pueden designarse en relación con R^4 , por ejemplo R^{4-IA} , R^{4-IB} y R^{4-IC} .

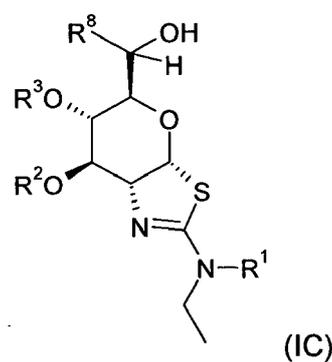
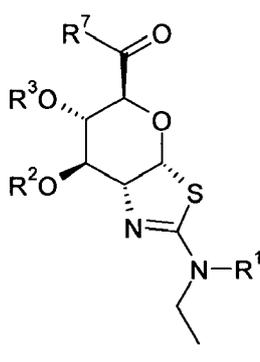
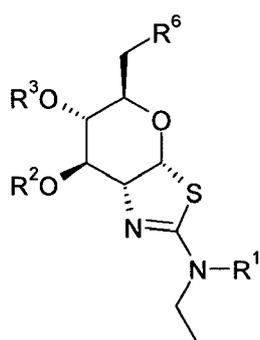
Otra realización preferida de la presente invención es que R^6 indique Hal, H, OY, OCOOA, COOY, NYY, $N=N^+=N^-$,



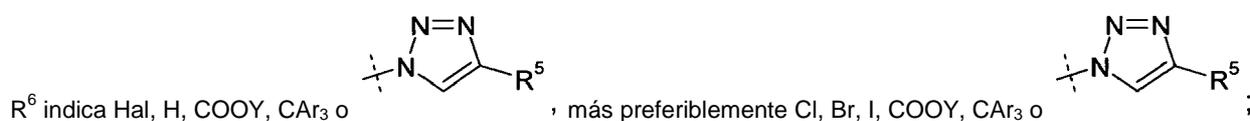
Otra realización preferida de la presente invención es que R^7 indique H, OY, NYY, NAOA, $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, $\text{NY}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$,

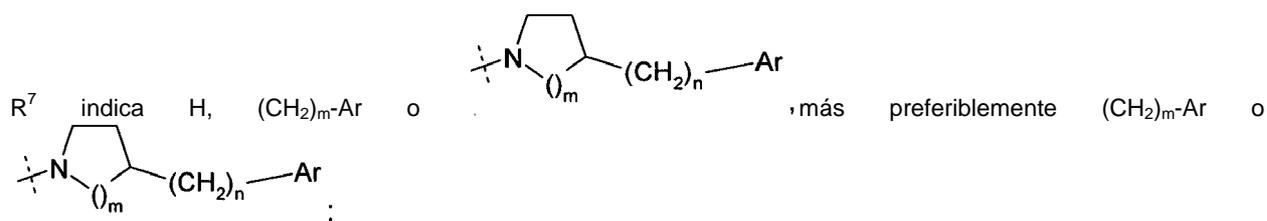


10 Todavía en otra realización preferida de la presente invención, se proporciona un compuesto de subfórmula (IA), (IB) o (IC)



en las que



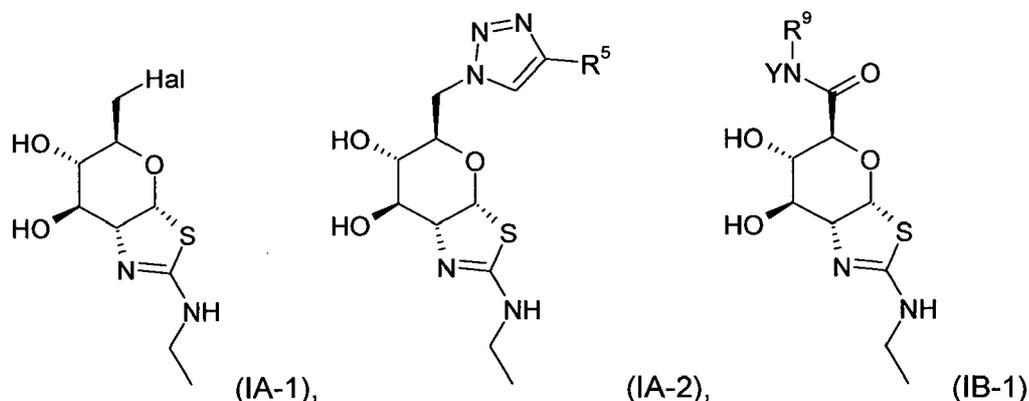


R^8 indica $(CH_2)_m-Ar$; y

$R^1, R^2, R^3, R^5, Y, Ar, Het, Hal, m$ y n tienen el significado tal como se definió anteriormente;

5 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

En otra realización más preferida de la presente invención, se proporcionan derivados de las subfórmulas (IA-1), (IA-2), (IB-1)



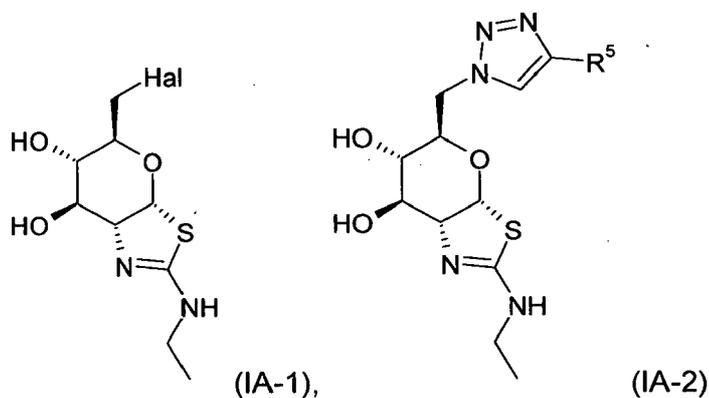
en las que

10 R^9 indica Y, OY, $(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_n-Cyc$ o $(CH_2)_n-Het$; y

$R^5, Y, A, Cyc, Ar, Het, Hal$ y n tienen el significado tal como se definió anteriormente; y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

Una realización preferida de la presente invención es que R^9 indique H, OA, $(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_n-Cyc$ o $(CH_2)_n-Het$; preferiblemente NYY; y más preferiblemente NAA.

15 Todavía en otra realización más preferida de la presente invención, se proporciona un compuesto de subfórmula (IA-1) o (IA-2)



en las que

R⁵, Y y Hal tienen el significado tal como se definió anteriormente;

y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

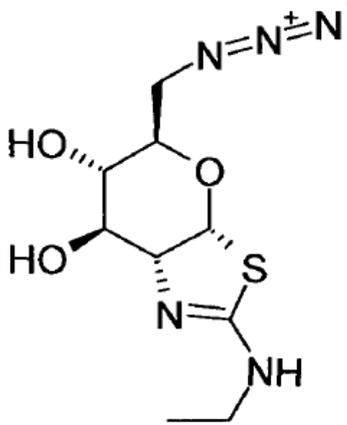
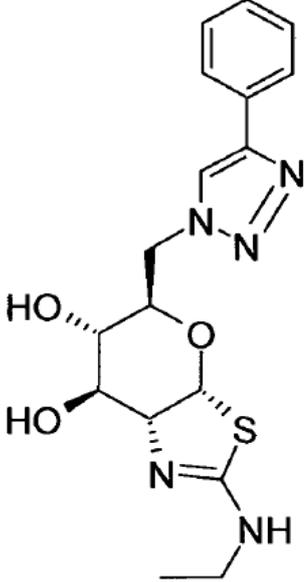
Una realización más preferida de Hal es que sea Cl, Br o I en la subfórmula (IA-1).

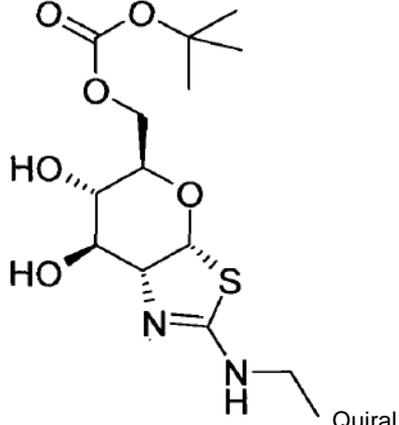
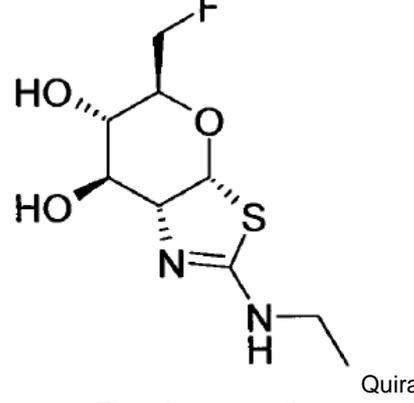
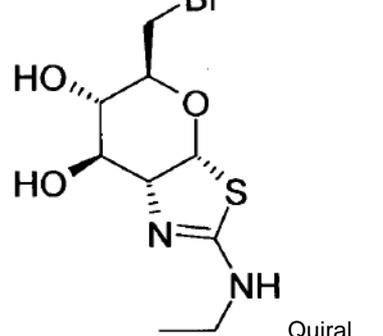
- 5 Las enseñanzas anteriores de la presente memoria descriptiva referentes a los compuestos de fórmula (I), incluyendo la definición de cualquier radical y realización preferida de los mismos, son válidas y pueden aplicarse sin restricciones a los compuestos según las subfórmulas (IA), (IA-1), (IA-2), (IB), (IB-1), (IC) y sus sales si es conveniente.

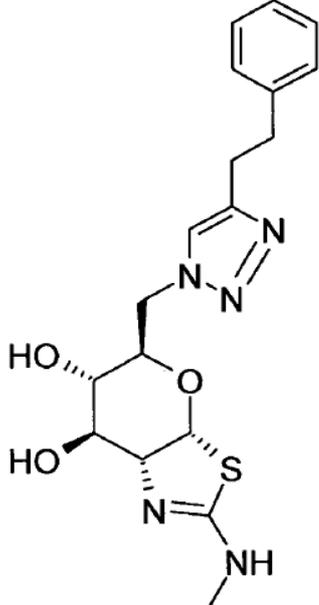
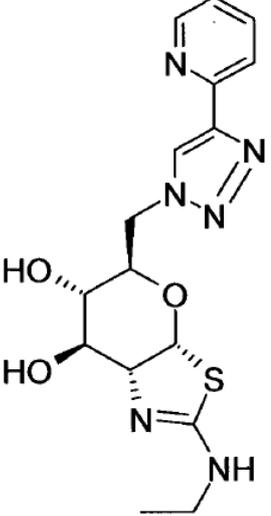
Las realizaciones más preferidas son los compuestos de fórmulas (IA), (IA-1), (IA-2), (IB), (IB-1), (IC) tal como se enumeran en la tabla 1.

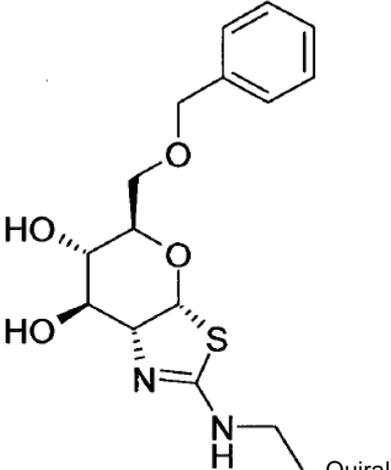
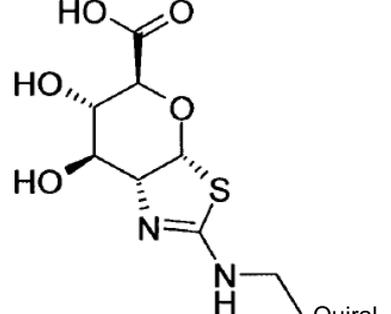
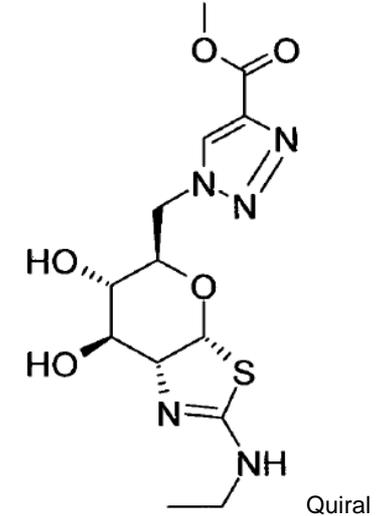
- 10 Tabla 1: Compuestos de fórmulas (IA), (IA-1), (IA-2), (IB), (IB-1), (IC).

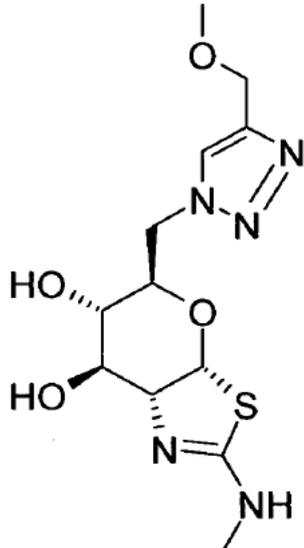
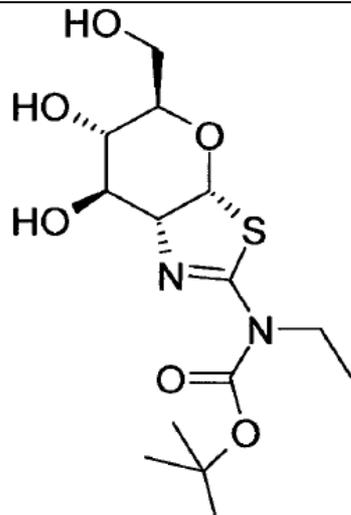
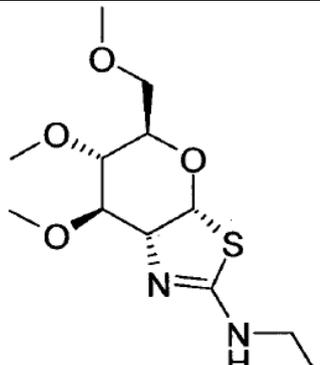
Ensayo de inhibición de la enzima OGA: ejemplo 49. Ensayo de inhibición celular de OGA: ejemplo 50.

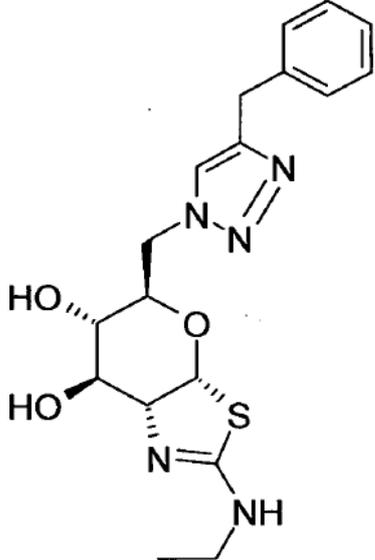
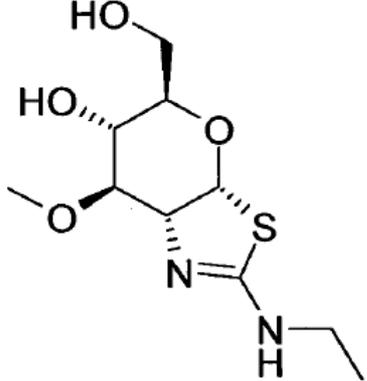
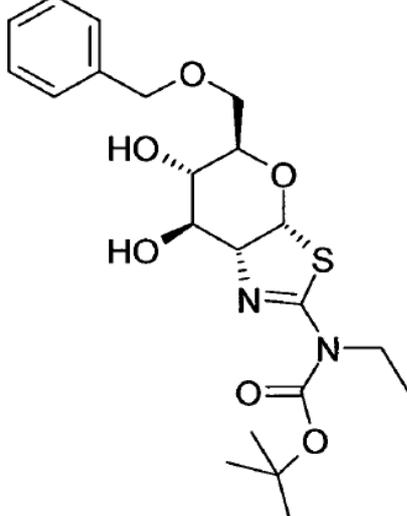
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
1	 <p>Quiral</p>	+++	++
2	 <p>Quiral</p>	++	0

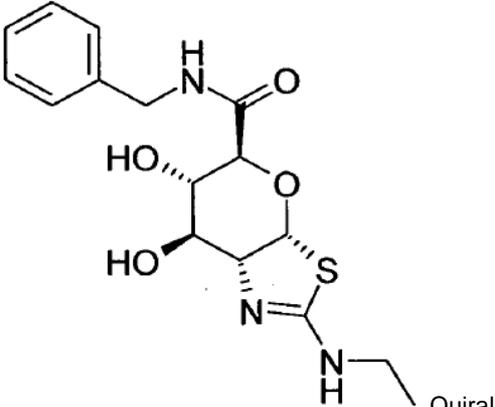
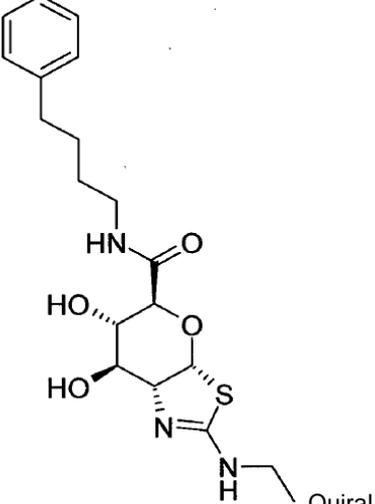
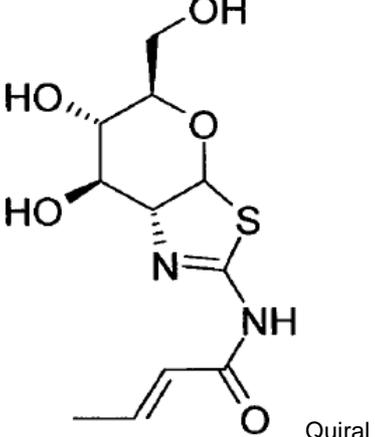
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
3	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	+++
4	 <p style="text-align: right;">Quiral</p> <p style="text-align: center;">Ejemplo comparativo</p>	+++	++
5	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	++

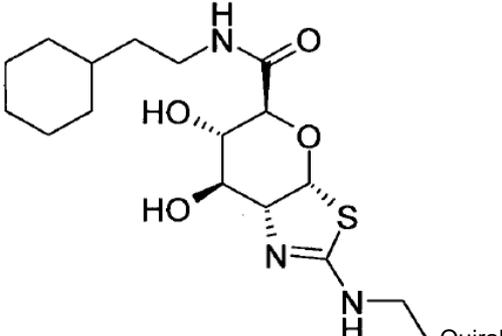
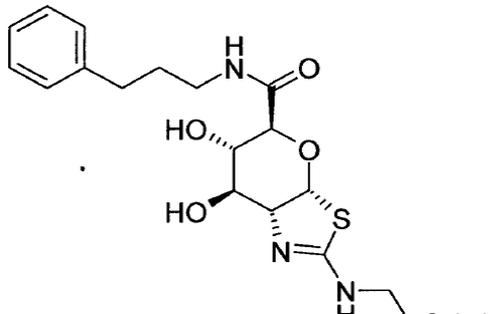
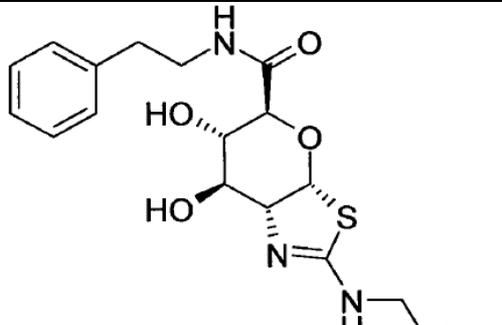
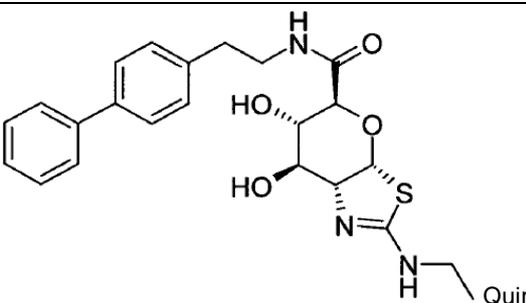
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
6	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	+
7	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	0

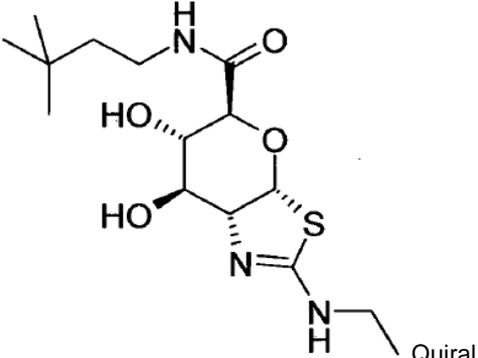
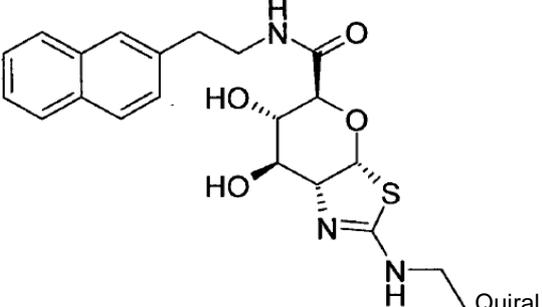
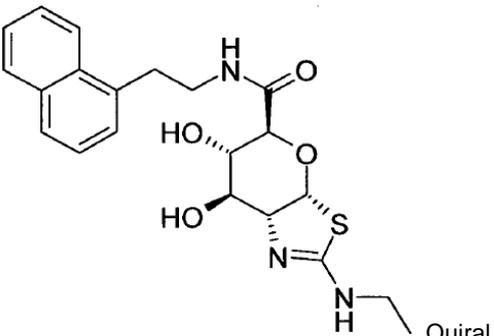
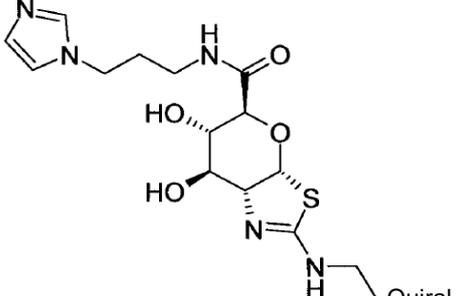
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
8		0	
9		0	
10		++	+

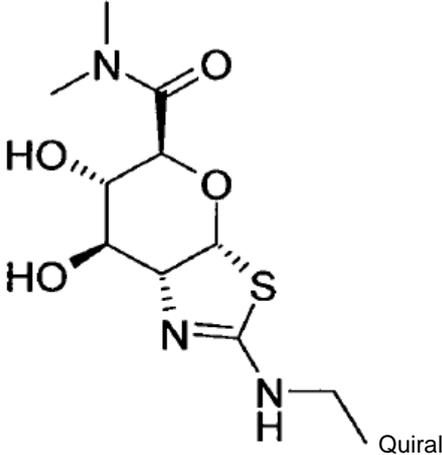
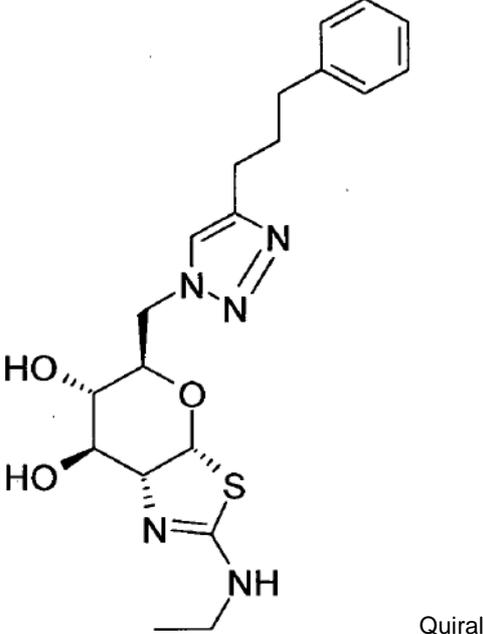
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M	0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M
11	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	
12	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	+++
13	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0	

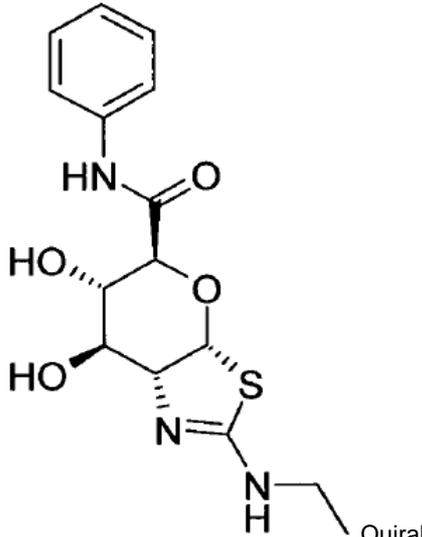
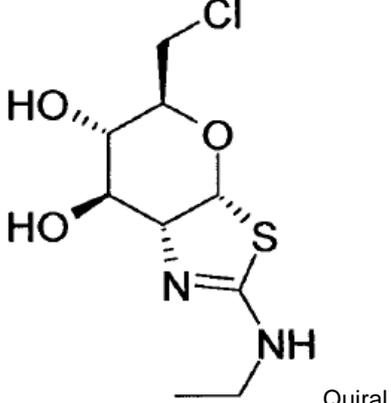
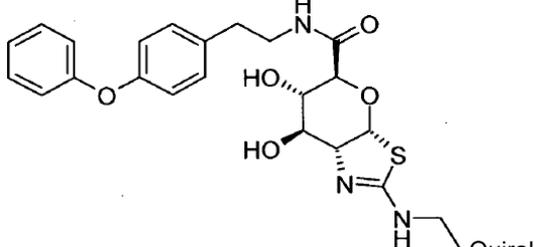
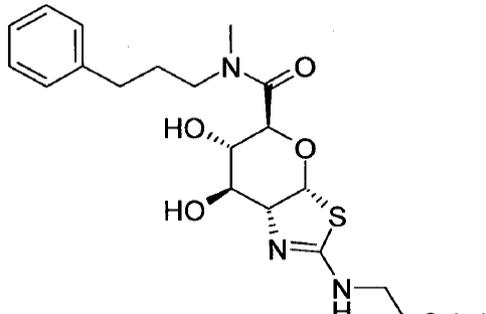
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
14	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	++
15	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0	
16	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0	

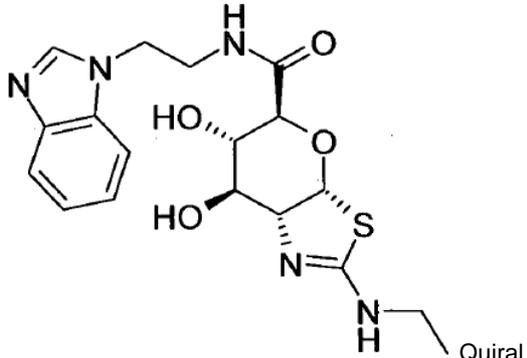
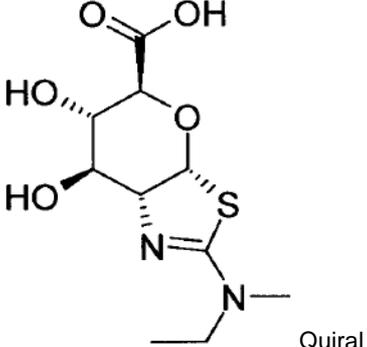
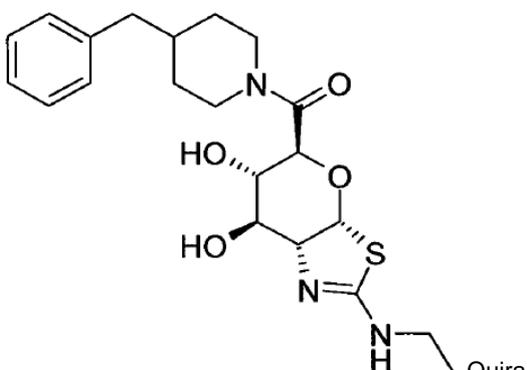
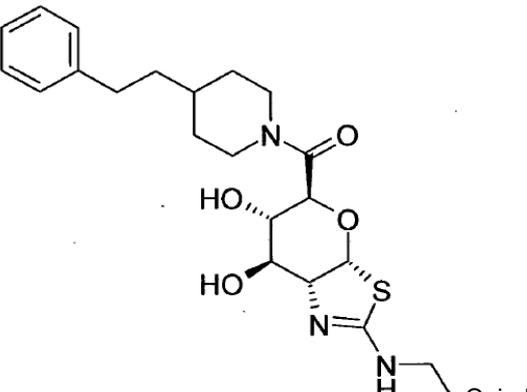
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
17			
18			
19		+	0

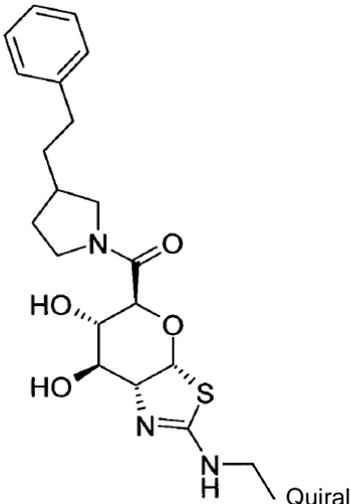
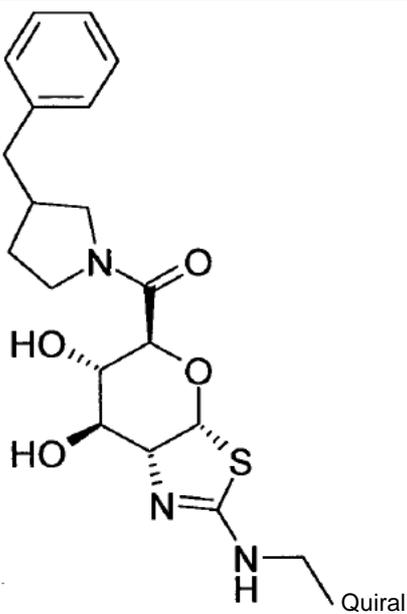
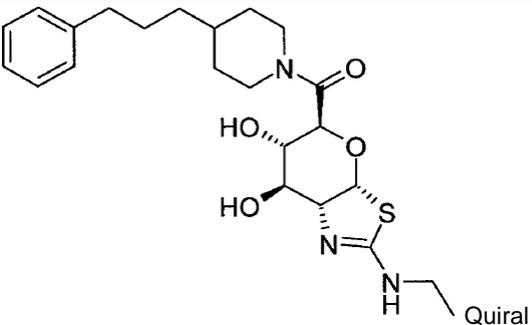
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
20			
21			
22			
23		0	

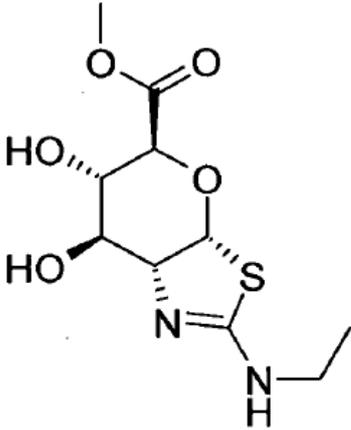
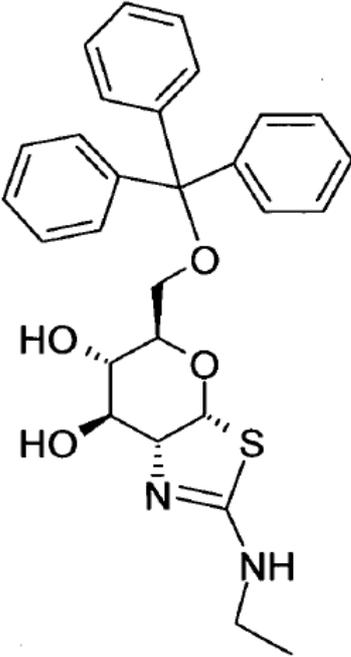
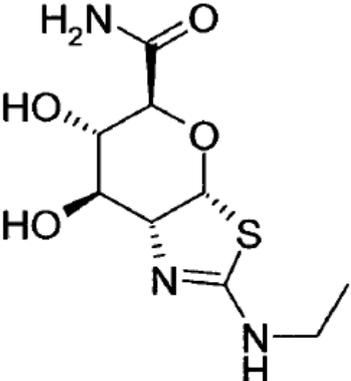
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M	0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M
24	 <p>Chemical structure 24: A chiral sugar derivative (likely a pyranose ring) with a thiazolidine ring fused to it. The sugar has hydroxyl groups at the 2, 3, and 6 positions. The thiazolidine ring has a carbonyl group at the 4-position and a tert-butyl group at the 5-position. The nitrogen at the 2-position of the thiazolidine ring is labeled 'Quiral'.</p>		
25	 <p>Chemical structure 25: A chiral sugar derivative (likely a pyranose ring) with a thiazolidine ring fused to it. The sugar has hydroxyl groups at the 2, 3, and 6 positions. The thiazolidine ring has a carbonyl group at the 4-position and a naphthalen-1-ylmethyl group at the 5-position. The nitrogen at the 2-position of the thiazolidine ring is labeled 'Quiral'.</p>		
26	 <p>Chemical structure 26: A chiral sugar derivative (likely a pyranose ring) with a thiazolidine ring fused to it. The sugar has hydroxyl groups at the 2, 3, and 6 positions. The thiazolidine ring has a carbonyl group at the 4-position and a naphthalen-2-ylmethyl group at the 5-position. The nitrogen at the 2-position of the thiazolidine ring is labeled 'Quiral'.</p>		
27	 <p>Chemical structure 27: A chiral sugar derivative (likely a pyranose ring) with a thiazolidine ring fused to it. The sugar has hydroxyl groups at the 2, 3, and 6 positions. The thiazolidine ring has a carbonyl group at the 4-position and a 1H-imidazol-2-ylmethyl group at the 5-position. The nitrogen at the 2-position of the thiazolidine ring is labeled 'Quiral'.</p>		

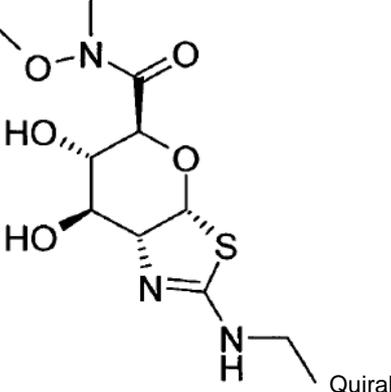
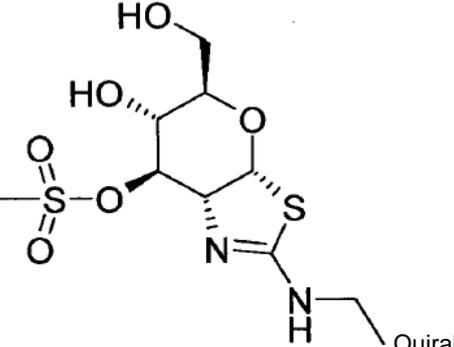
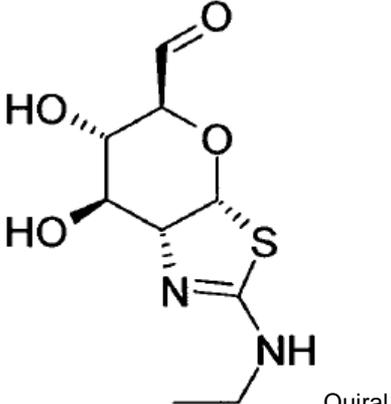
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
28		0	
30		++	0

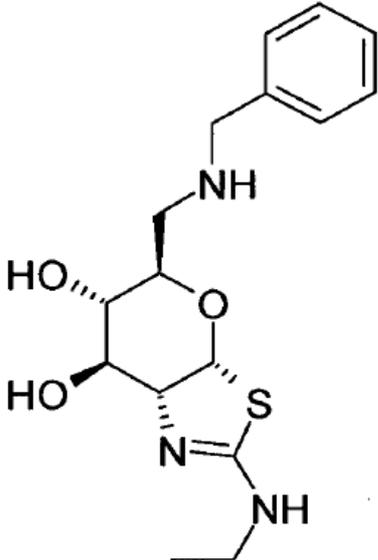
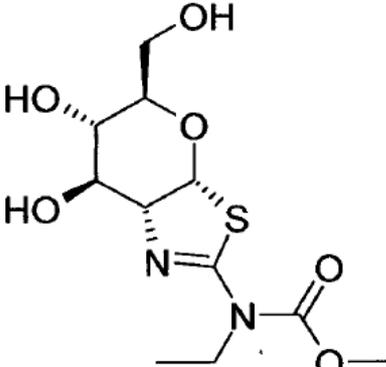
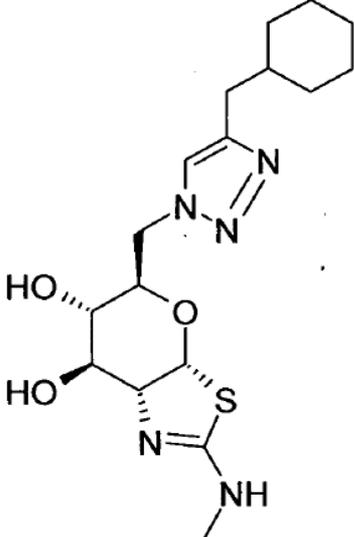
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
31		0	
32		+++	+++
33		0	
34			

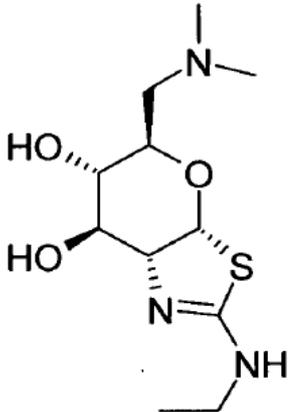
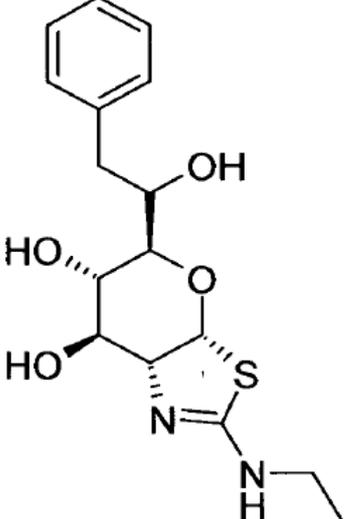
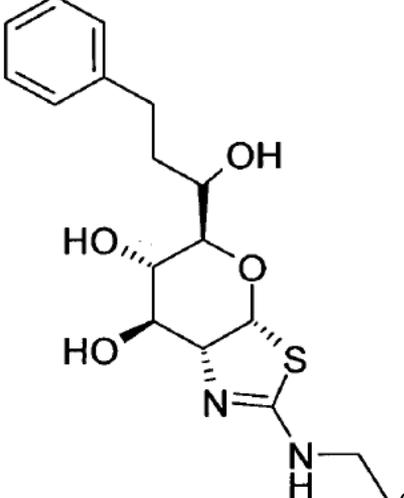
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
35			
36		0	
37			
38			

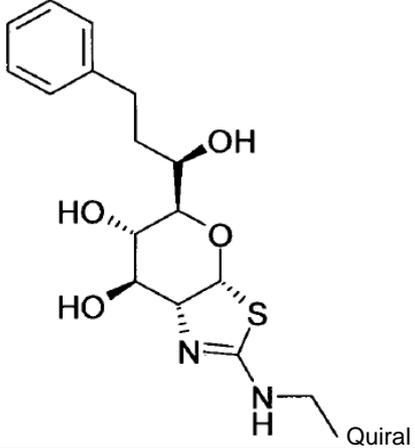
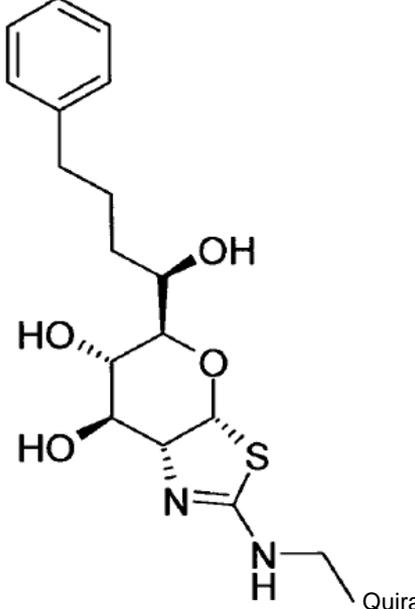
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M	0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M
39			
40			
41			

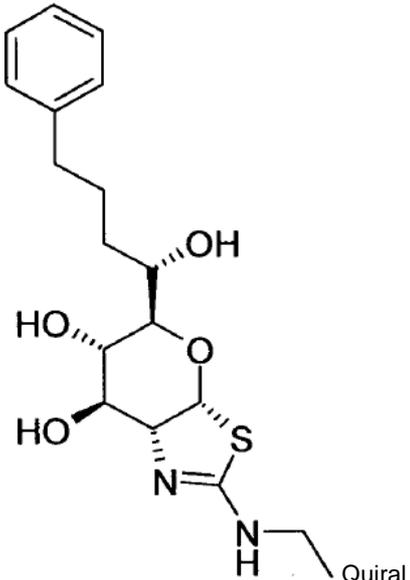
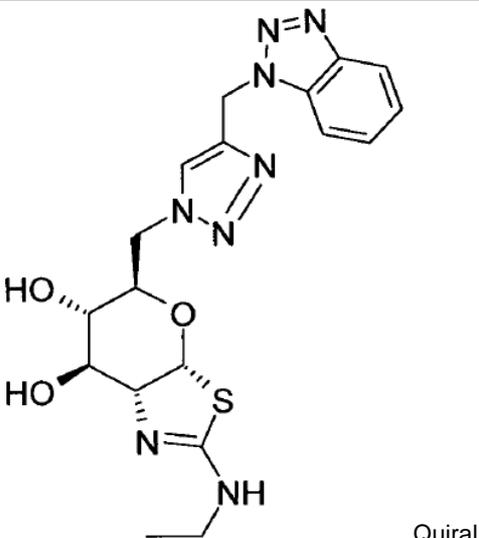
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
42	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0	
43	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+	0
44	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>		

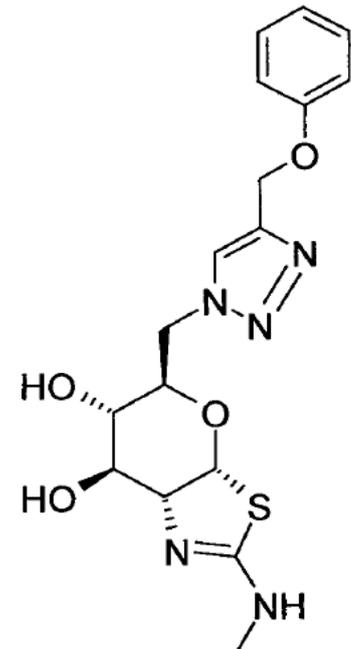
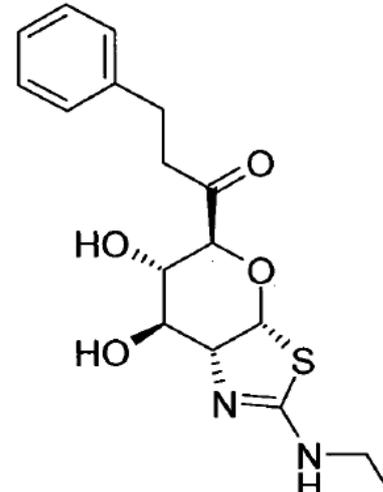
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
45		0	
46		++	++
47		+++	

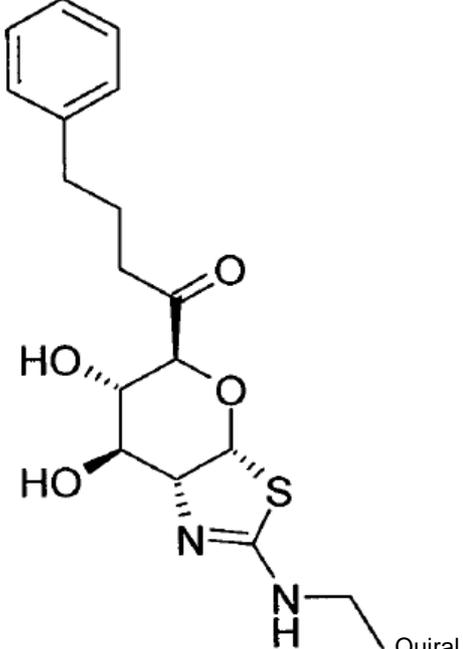
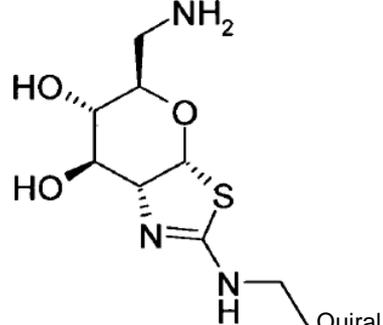
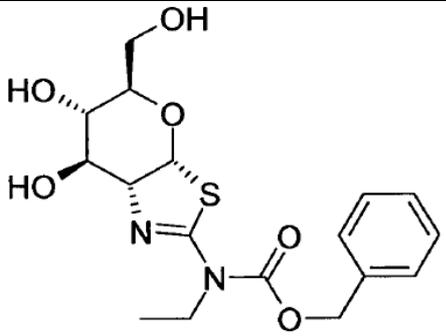
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
48	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+	
49	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	
50	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	+

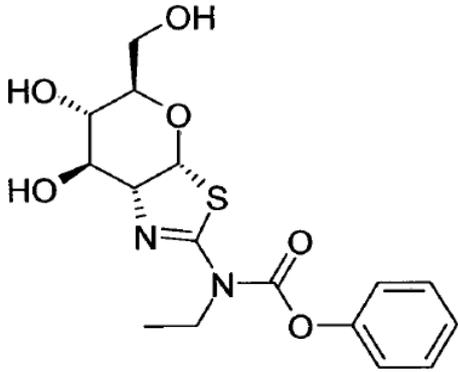
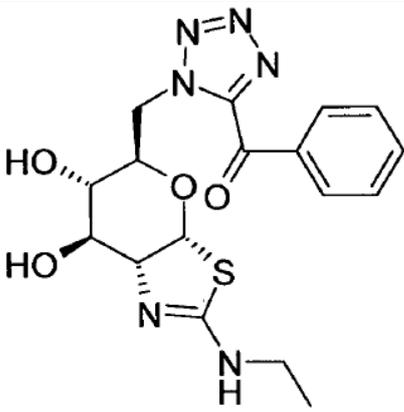
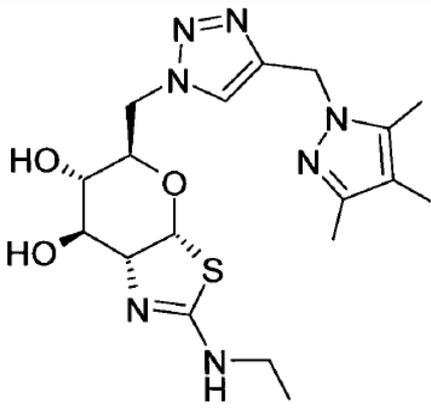
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M	0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M
51	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	++
52	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	
53	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	++

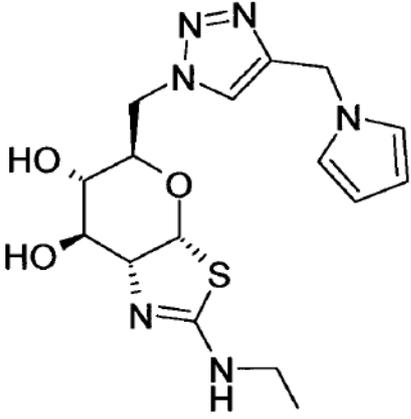
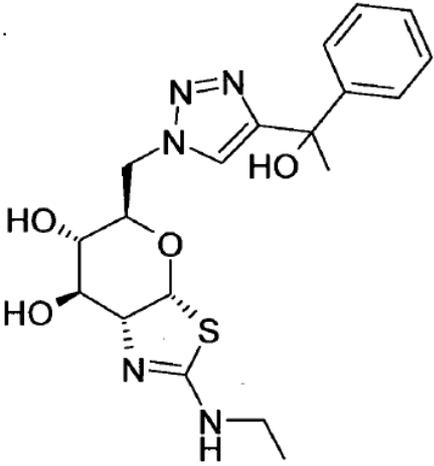
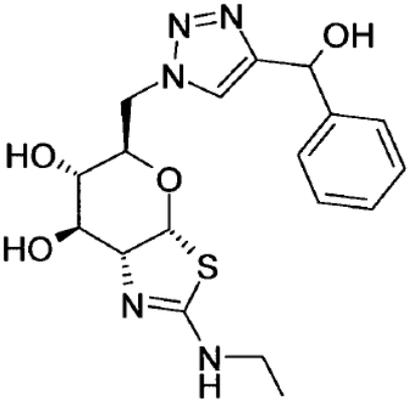
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
54		0	
55		0	

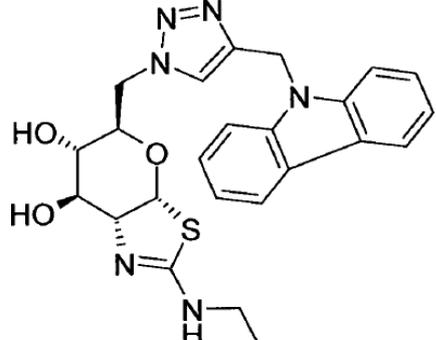
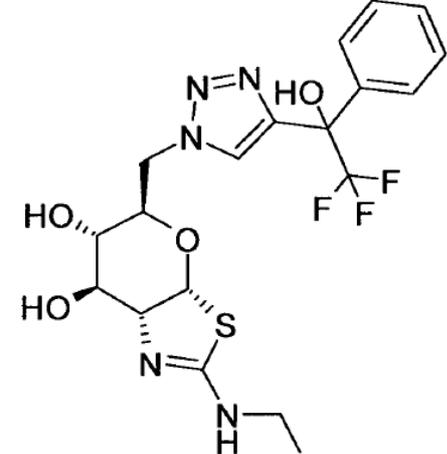
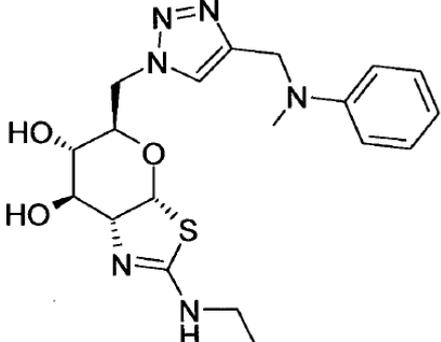
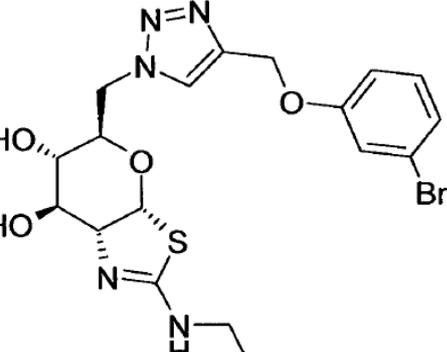
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M	0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M
56		++	
57		+++	0

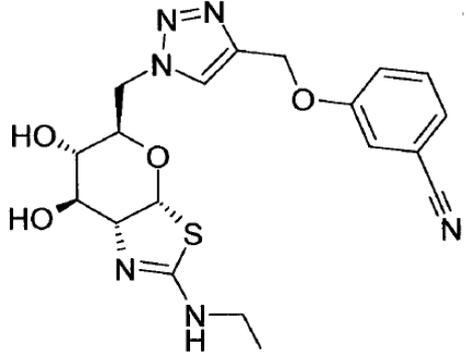
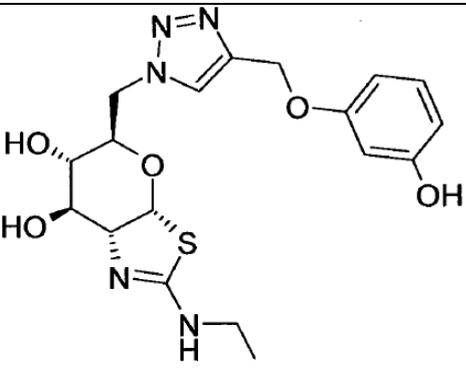
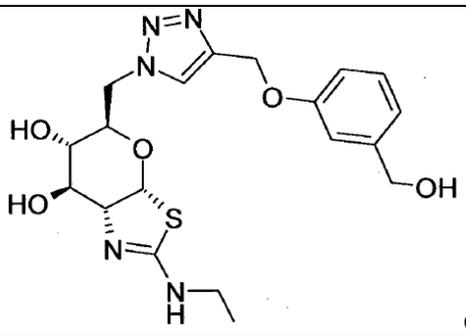
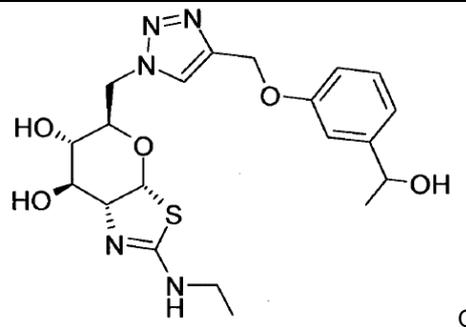
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
58	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	+
59	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0	

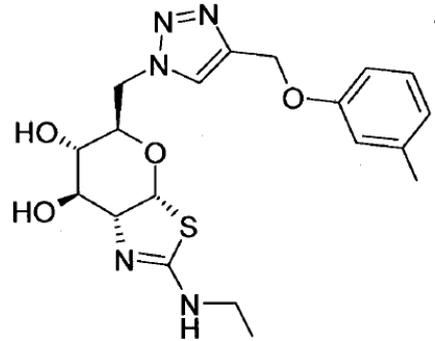
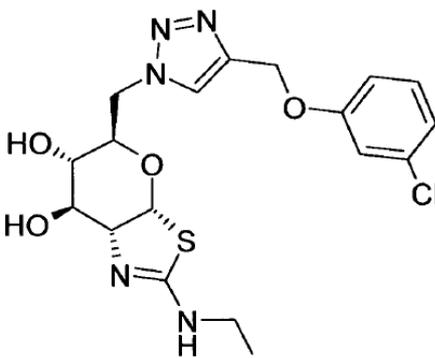
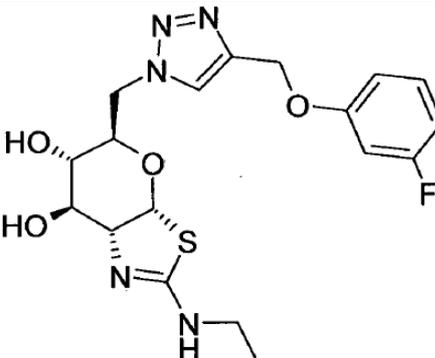
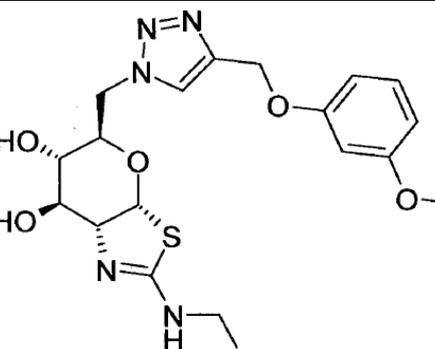
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
60		0	
61		++	
62		++	

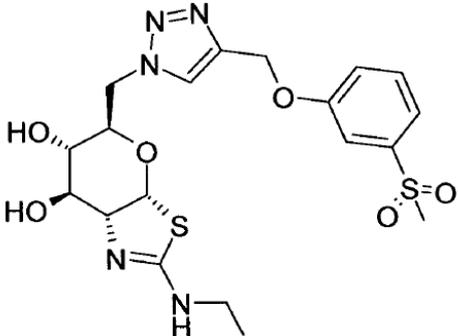
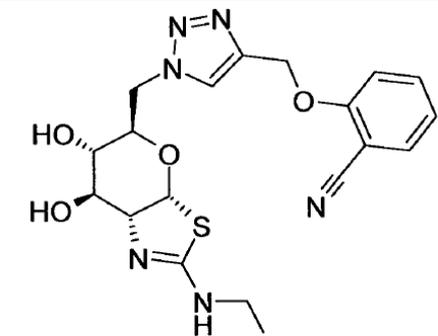
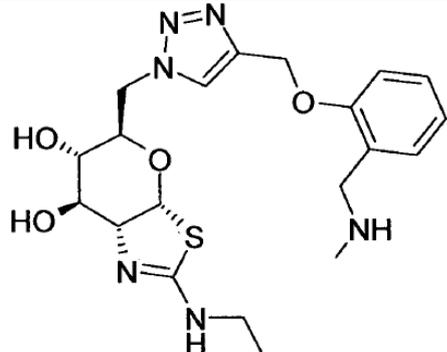
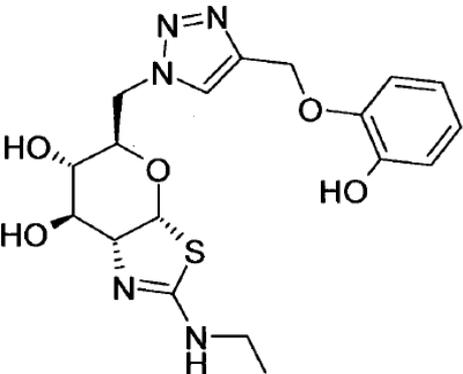
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
63	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	
64	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>		
65	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0

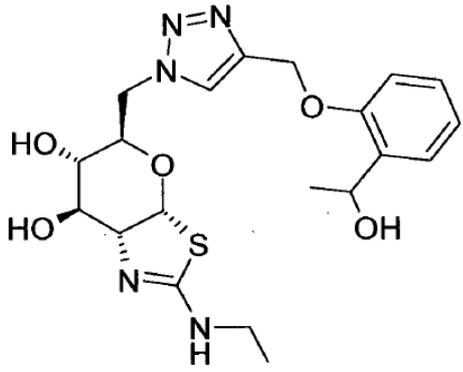
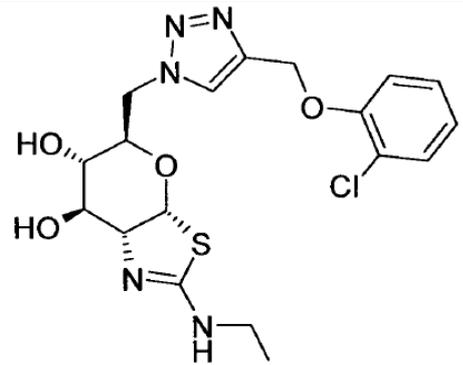
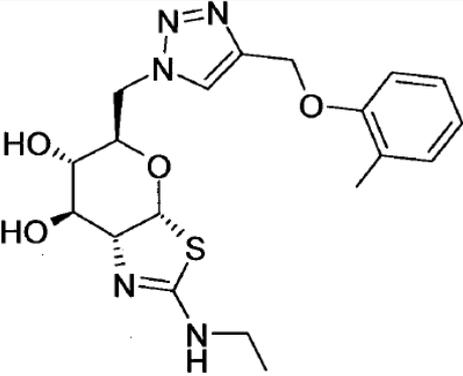
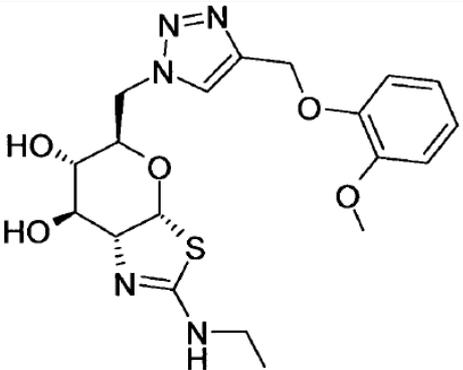
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
66	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0
67	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	+++
68	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0

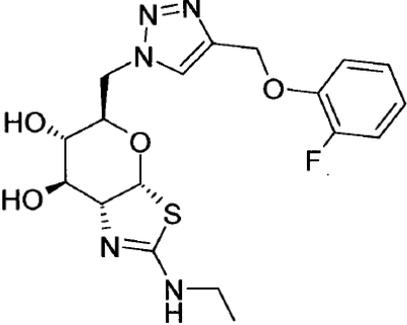
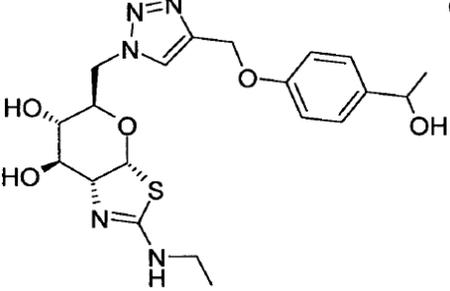
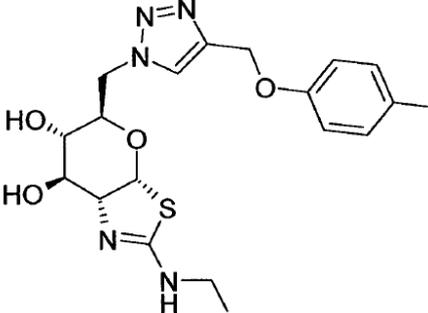
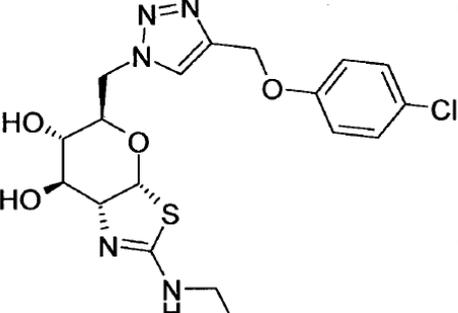
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
69	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	++
70	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0
71	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	0
72	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	++

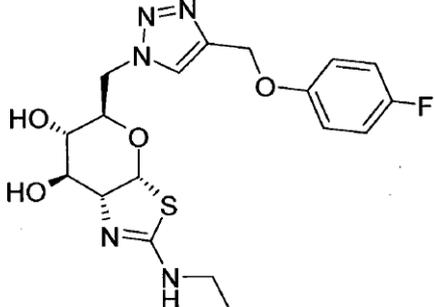
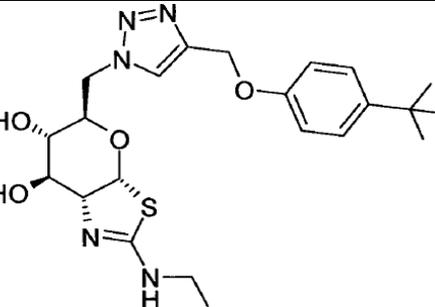
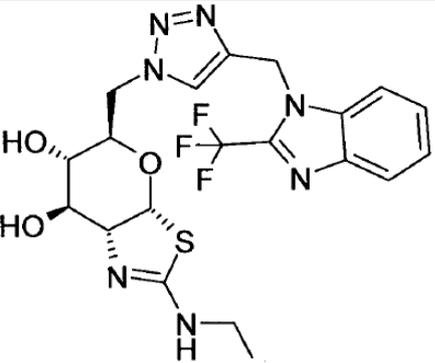
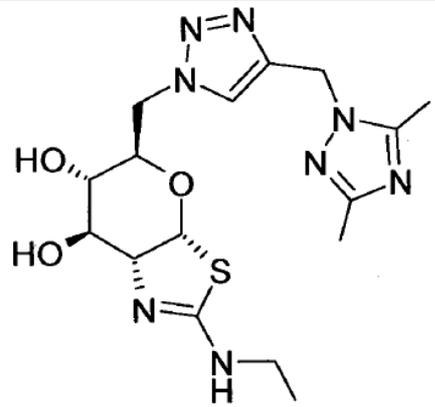
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
73	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	+
74	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0
75	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0
76	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0

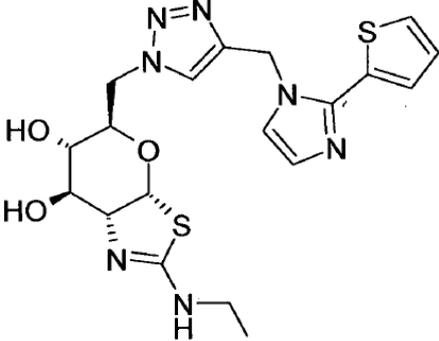
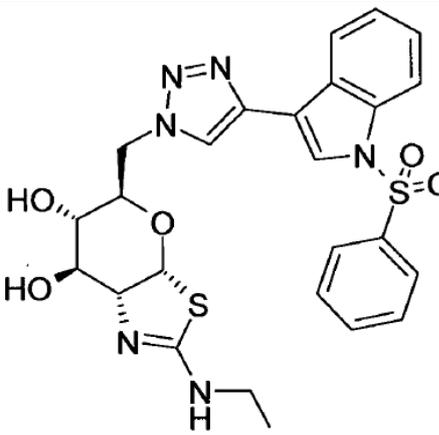
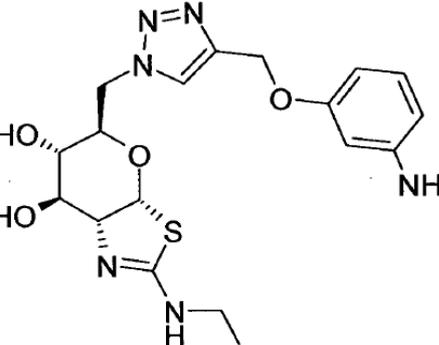
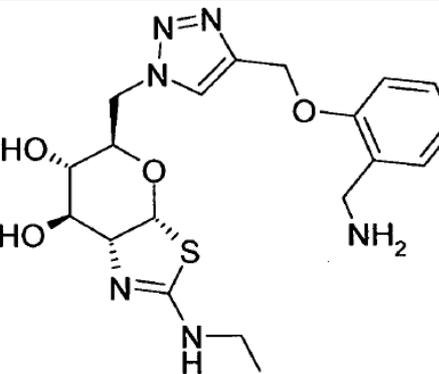
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
77	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	++
78	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	+++
79	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	++
80	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	++

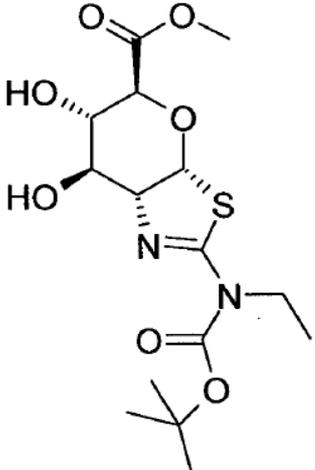
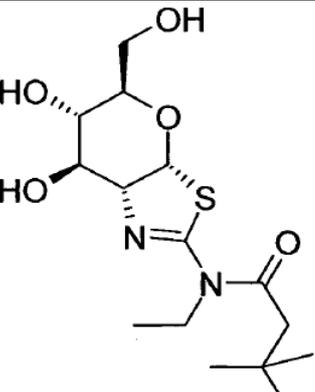
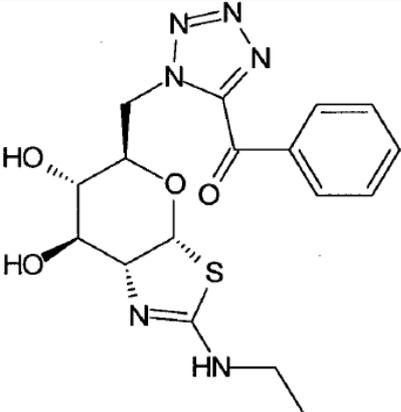
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
81	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0
82	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0
83	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+	
84	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	0

N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
85	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	
86	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	+++
87	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	+
88	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0

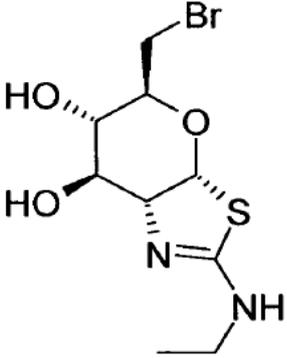
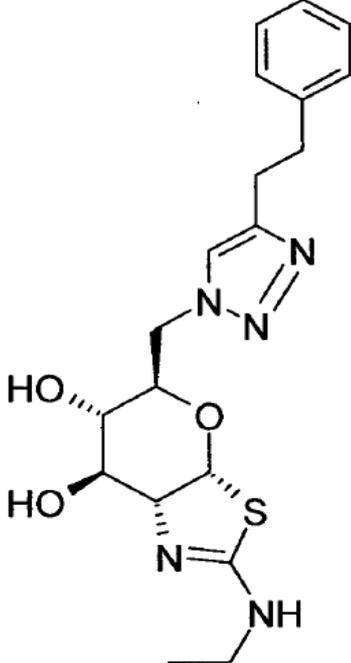
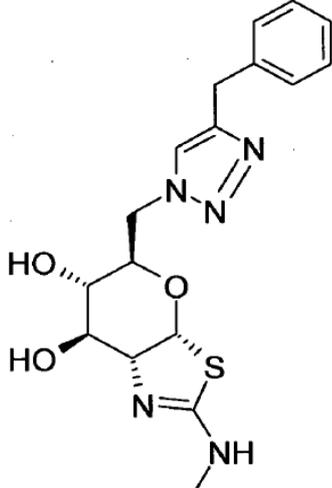
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
89	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	++
90	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0
91	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	0
92	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	++

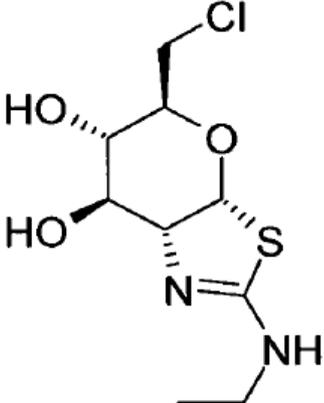
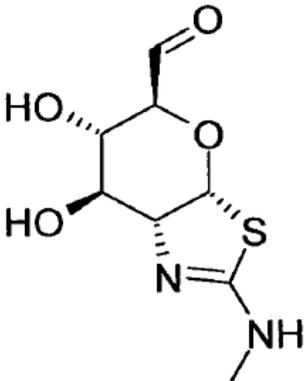
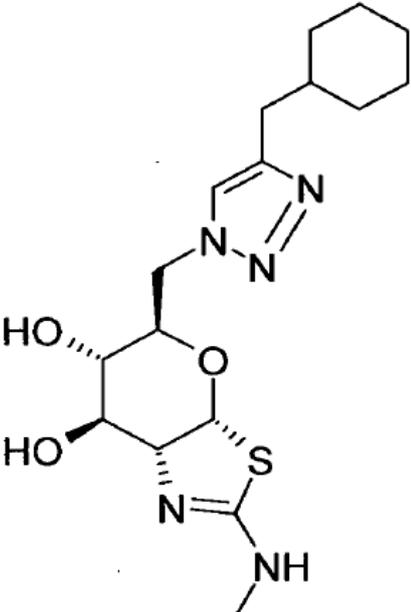
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
93	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	0
94	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	++
95	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	
96	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	

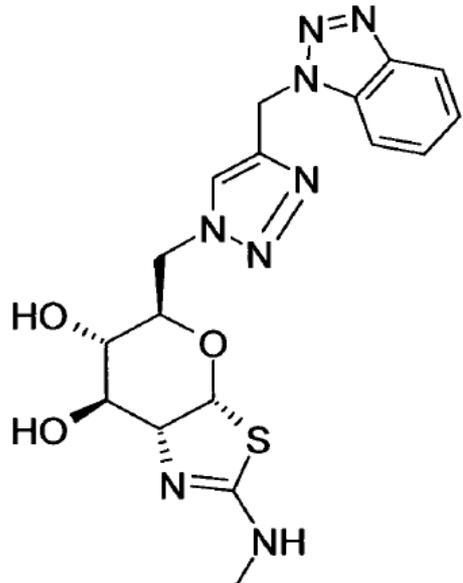
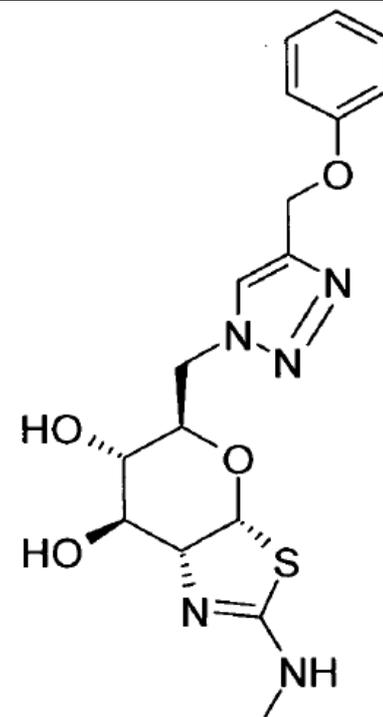
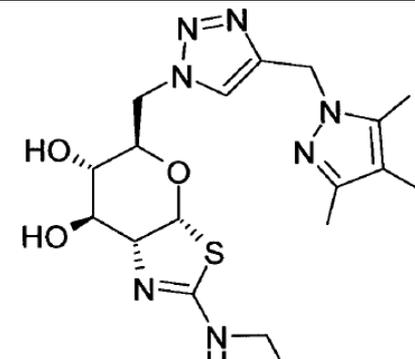
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM	0 > 1 µM + > 0,5-1 µM ++ 0,1-0,5 µM +++ < 0,1 µM
97	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	
98	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	+++	
101	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	
102	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	++	

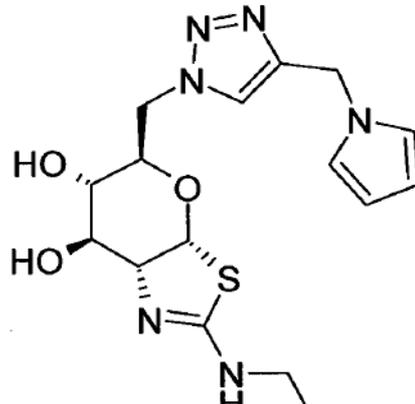
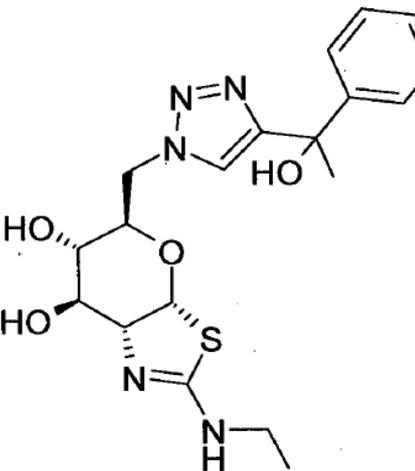
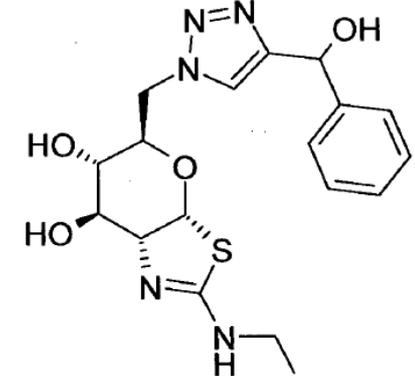
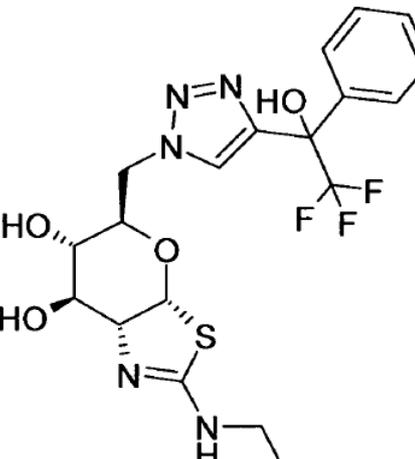
N.º	Estructura	Inhibición de la enzima OGA (CI50)	Inhibición celular de OGA (CE50)
		0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M	0 > 1 μ M + > 0,5-1 μ M ++ 0,1-0,5 μ M +++ < 0,1 μ M
103	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>		
104	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>		
105	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0	

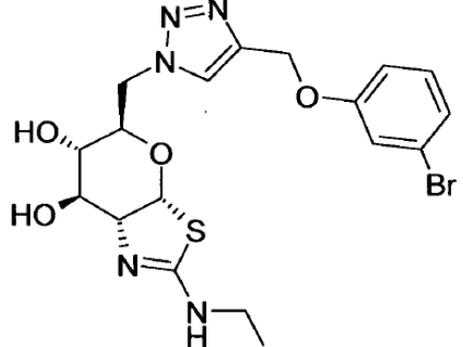
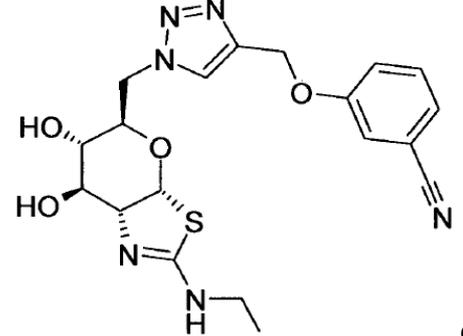
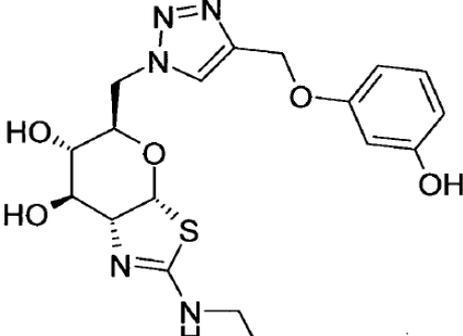
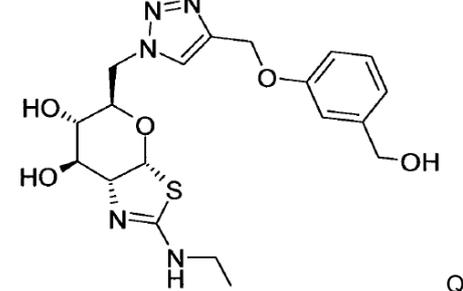
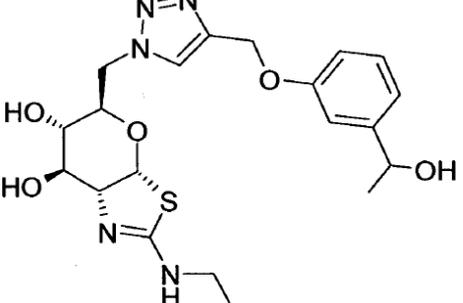
Realizaciones altamente preferidas son los compuestos seleccionados del grupo de

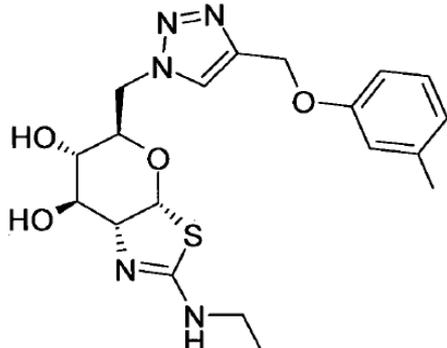
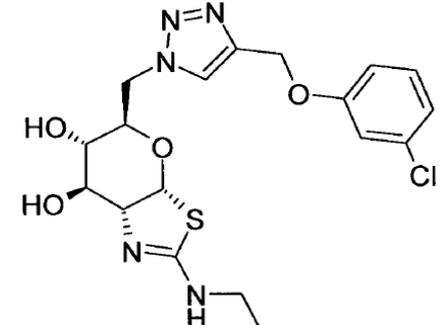
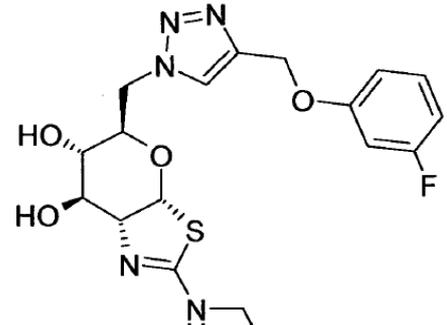
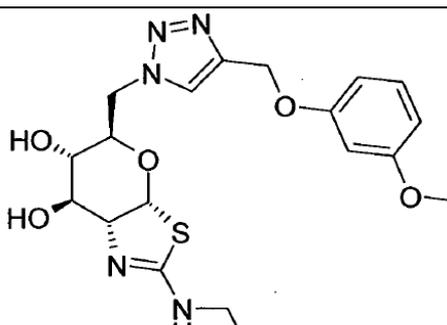
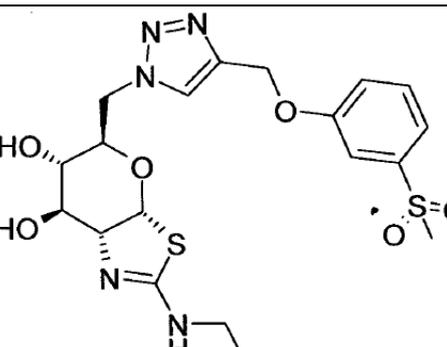
<p>5</p>	 <p>Quiral</p>
<p>6</p>	 <p>Quiral</p>
<p>14</p>	 <p>Quiral</p>

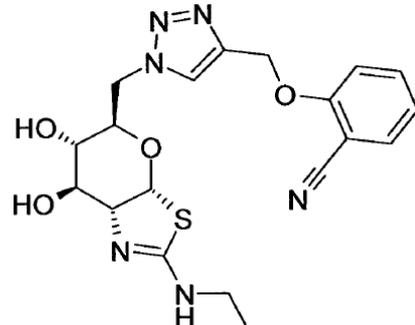
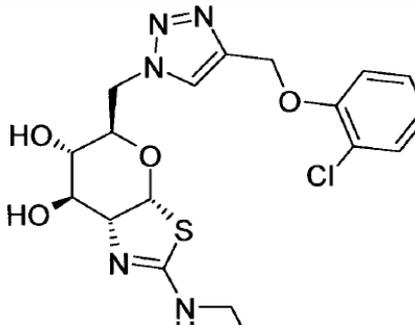
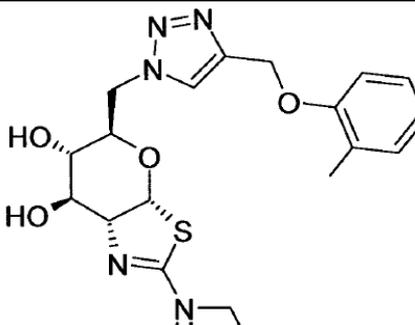
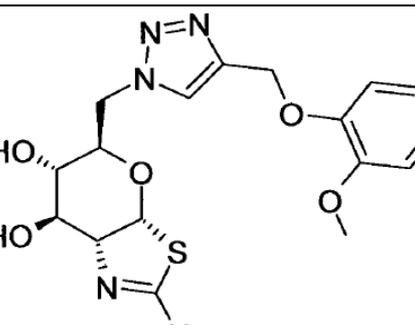
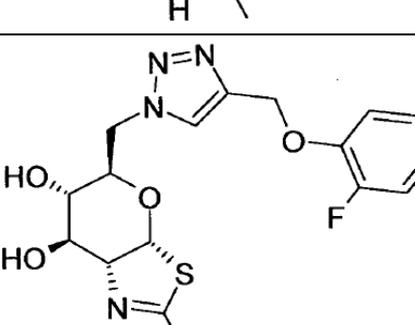
32	 <p>Quiral</p>
47	 <p>Quiral</p>
50	 <p>Quiral</p>

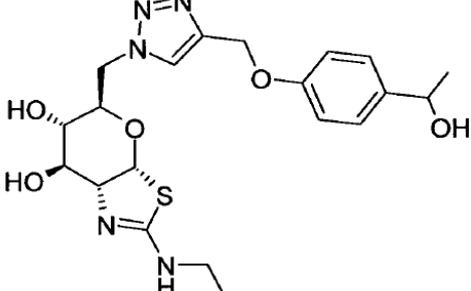
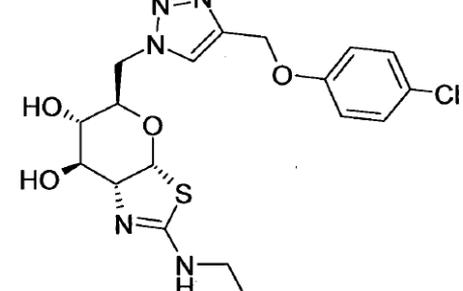
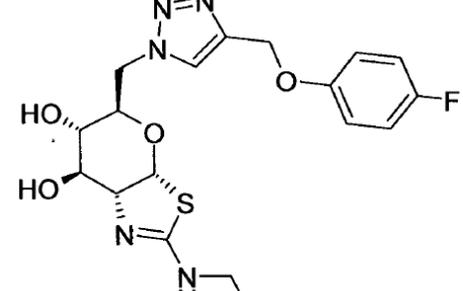
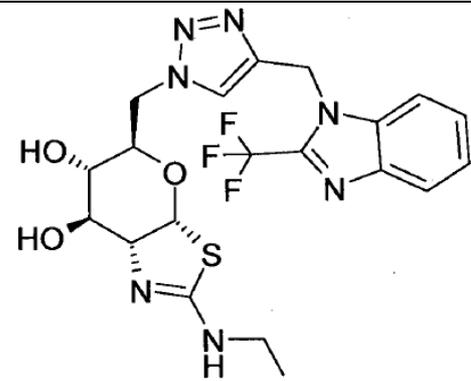
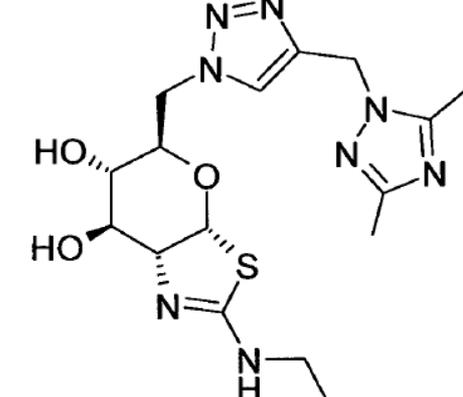
<p>57</p>	 <p>Quiral</p>
<p>58</p>	 <p>Quiral</p>
<p>65</p>	 <p>Quiral</p>

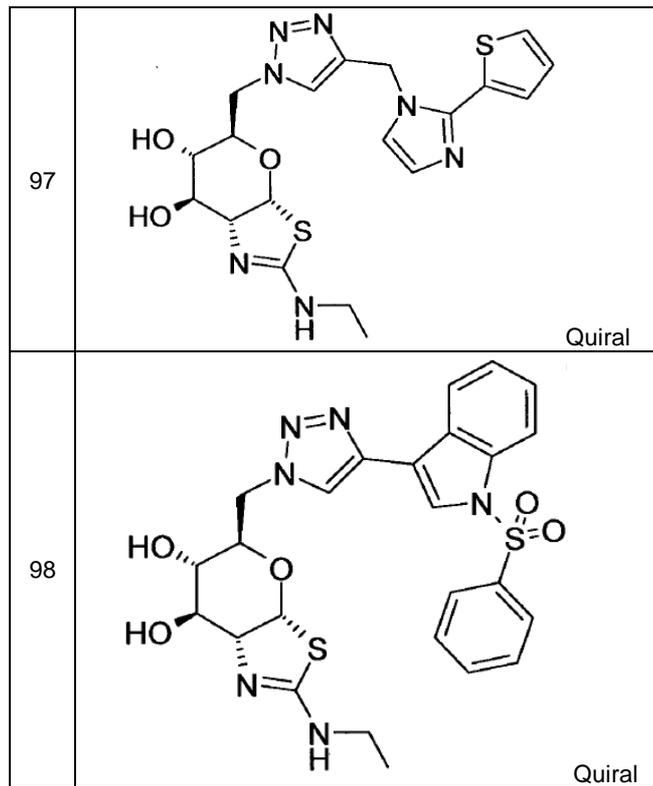
66	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
67	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
68	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
70	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

72	 <p>Quiral</p>
73	 <p>Quiral</p>
74	 <p>Quiral</p>
75	 <p>Quiral</p>
76	 <p>Quiral</p>

77	 <p>Quiral</p>
78	 <p>Quiral</p>
79	 <p>Quiral</p>
80	 <p>Quiral</p>
81	 <p>Quiral</p>

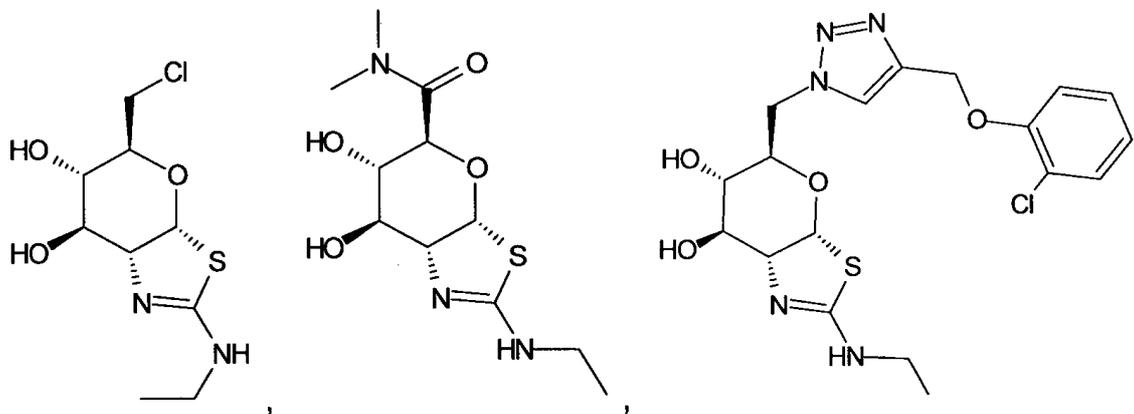
82	 Quiral
86	 Quiral
87	 Quiral
88	 Quiral
89	 Quiral

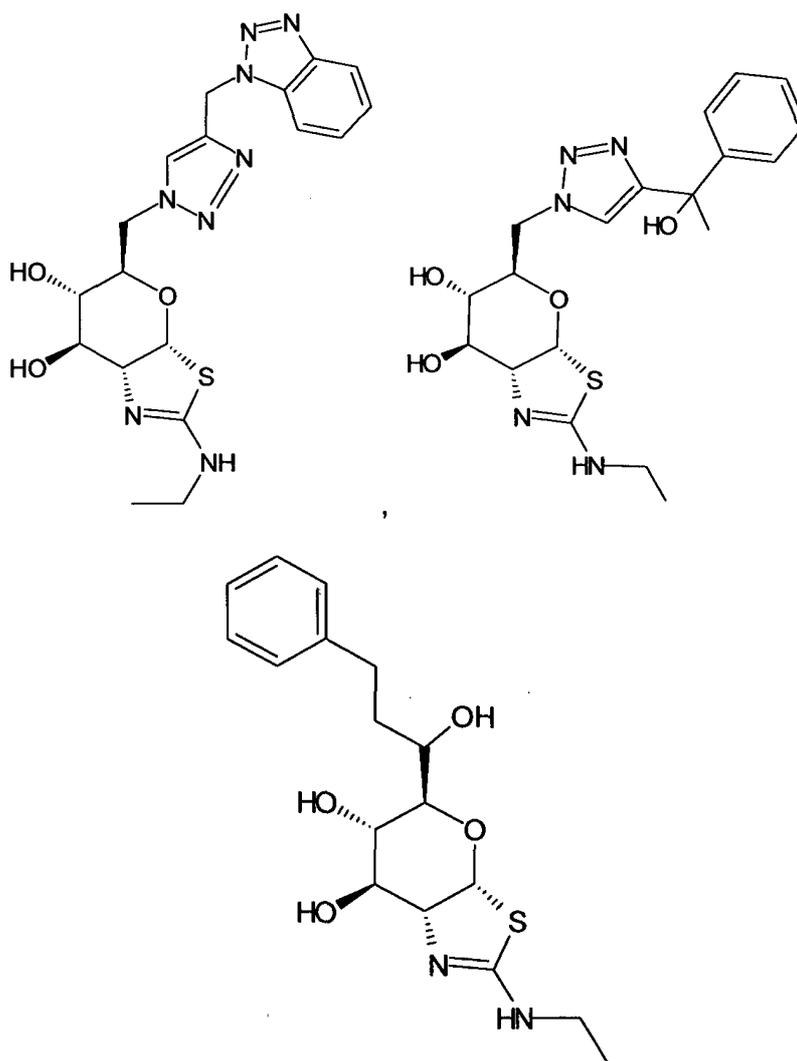
90		Quiral
92		Quiral
93		Quiral
95		Quiral
96		Quiral



y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En particular, realizaciones altamente preferidas son los compuestos seleccionados del grupo de





y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

5 Los compuestos según la fórmula (I) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en obras convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart), es decir en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para dichas reacciones.

10 También puede hacerse uso de variantes que se conocen *per se*, pero no se mencionan en mayor detalle en el presente documento. Si se desea, los materiales de partida también pueden formarse *in situ* dejándolos en el estado no aislado en la mezcla de reacción en bruto, pero convirtiéndolos inmediatamente en el compuesto según la invención. Por otra parte, es posible llevar a cabo la reacción por etapas.

15 Las reacciones se realizan preferiblemente en condiciones básicas. Bases adecuadas son óxidos de metal, por ejemplo óxido de aluminio, hidróxido de metal alcalino (hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, entre otros), hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario e hidróxido de calcio, entre otros), alcoholatos de metal alcalino (etanolato de potasio y propanolato de sodio, entre otros), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de sodio) y varias bases orgánicas (por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, piperidina o dietanolamina, entre otros).

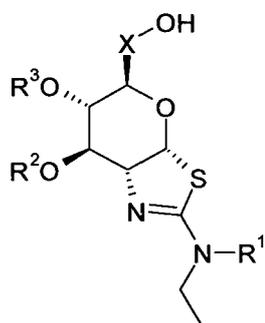
20 La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente inerte. Disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de

carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA); nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobeneno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da preferencia particular a DMF, diclorometano, THF, H₂O, metanol, TFA, terc-butanol, alcohol terc-amílico, trietilamina o dioxano.

- 5 Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre unos cuantos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30°C y 140°C, normalmente de entre -10°C y 130°C, preferiblemente de entre 30°C y 125°C.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para fabricar compuestos de fórmula (I), que comprende las etapas de:

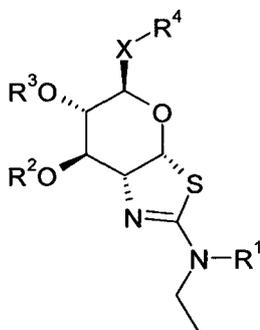
- 10 (a) realizar una síntesis en un solo recipiente o en múltiples recipientes haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en presencia de un disolvente,



(II)

en la que R¹ a R³ y X tienen el significado tal como se definió anteriormente,

para producir un compuesto de fórmula (I)



(I)

15

en la que R¹ a R⁴ y X tienen el significado tal como se definió anteriormente,

y opcionalmente

- (b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

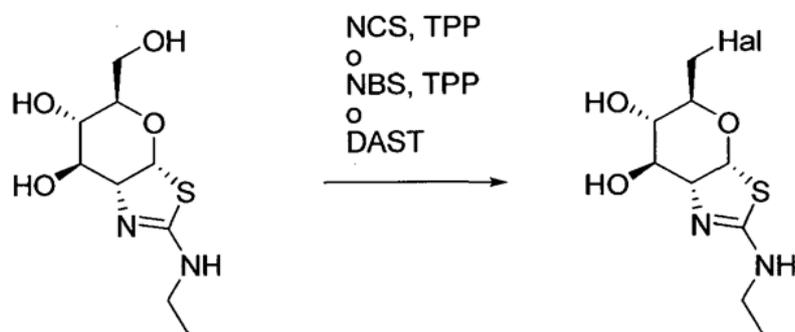
20

Los compuestos n.º 1, 9 y 45 pueden usarse preferiblemente como productos intermedios, más preferiblemente como productos intermedios para la preparación de otros compuestos en el significado de la invención. Otro producto intermedio preferido de la invención es (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol.

25

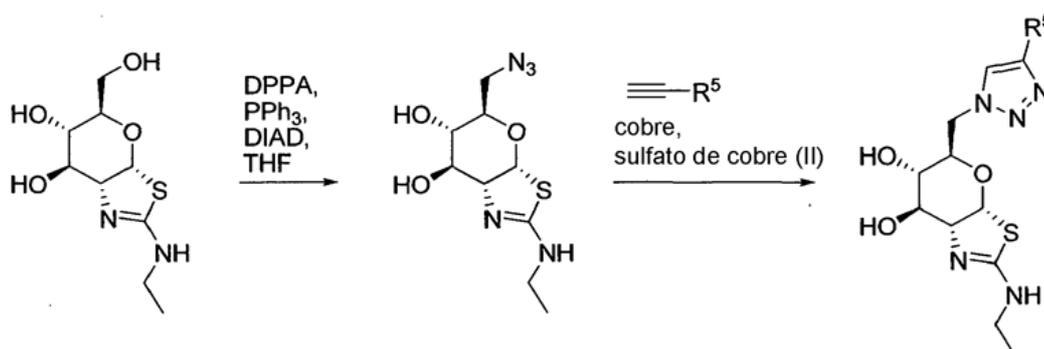
Las siguientes reacciones, incluyendo sin limitaciones esquemas, condiciones y compuestos, se prefieren particularmente y están incluidas en el alcance de la presente invención. Se entenderá que los radicales R¹ a R³ no se limitan a ser H, sino que puede aplicarse cualquier miembro de los grupos de Markush respectivos que definen R¹ a R³ en vez de H. Los demás radicales tienen el significado tal como se definió anteriormente.

Esquema 1: Secuencia de reacción para compuestos de subfórmula (IA-1)



5 Pudieron sintetizarse compuestos de subfórmula (IA-1) tal como se representa en el esquema 1. El alcohol primario de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (n.º de catálogo de Carbosynth MD08856) reaccionó selectivamente con una mezcla de trifenilfosfina y *N*-halosuccinimida (o bien NCS o bien NBS) en DMF para dar el análogo halogenado correspondiente. Se sintetizó el análogo fluorado mediante tratamiento de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol con DAST en diclorometano.

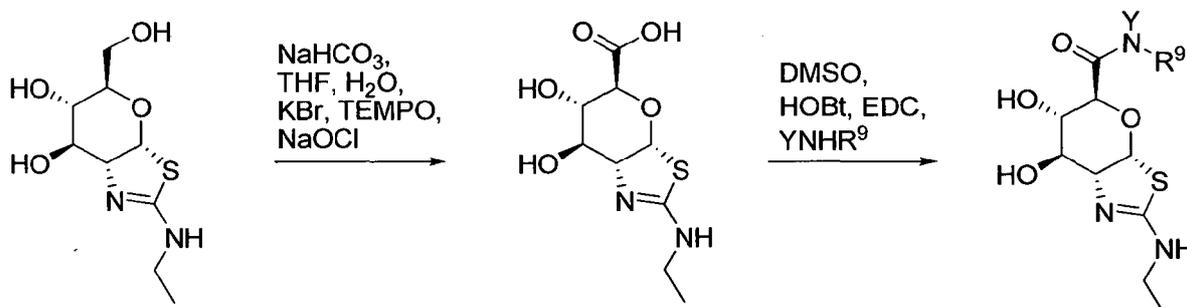
Esquema 2: Secuencia de reacción para compuestos de subfórmula (IA-2)



10 Pudieron sintetizarse compuestos de subfórmula (IA-2) mediante la ruta representada en el esquema 2. En la primera etapa, la azidación de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol usando difenilfosforilazida en condiciones de Bose-Mitsunobu proporcionó la azida primaria, selectivamente (compuesto n.º 1). El tratamiento posterior del análogo de azida con diversos alquinos en presencia de catalizadores de cobre proporcionó los productos de cicloadición de triazol.

15

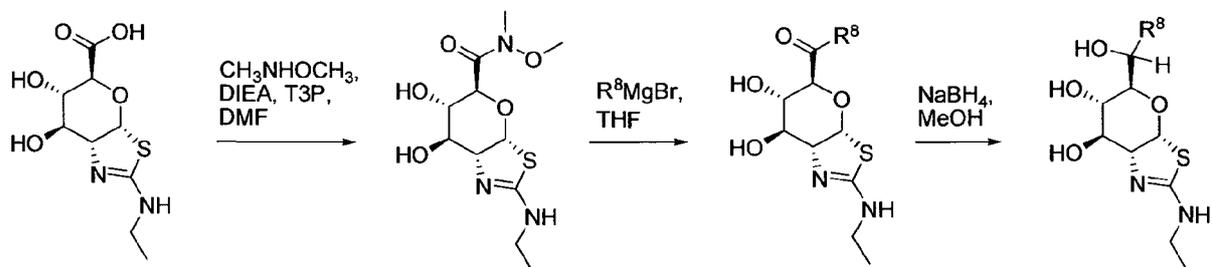
Esquema 3: Secuencia de reacción para compuestos de subfórmula (IB-1)



20 Se sintetizaron compuestos de subfórmula (IB-1) según la ruta expuesta en el esquema 3. Se prepararon las amidas en dos etapas: en primer lugar, oxidación selectiva del alcohol primario de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol para dar el ácido carboxílico (compuesto n.º 9;

remítase por ejemplo al ejemplo 48), luego acoplamiento con diversas aminas usando 1-hidroxibenzotriazol y una carbodiimida.

Esquema 4: Secuencia de reacción para compuestos de subfórmula (IC)



- 5 Se prepararon compuestos de subfórmula (IC) usando la ruta representada en el esquema 4. Se convirtió el análogo de ácido carboxílico C-6 (compuesto n.º 9; preparado tal como se muestra en el esquema 3) en la amida de Weinreb correspondiente (compuesto n.º 45) usando *N,O*-dimetilhidroxilamina y anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P). La adición de reactivos de Grignard a la amida de Weinreb produjo cetonas que se redujeron posteriormente mediante borohidruro de sodio para generar compuestos con alcoholes secundarios en C-6.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) son accesibles mediante las rutas anteriores. Los materiales de partida, incluyendo los compuestos de fórmula (II), los conoce habitualmente el experto en la técnica, o pueden prepararse fácilmente mediante métodos conocidos. Por consiguiente, puede purificarse cualquier compuesto de fórmula (II), proporcionarse como producto intermedio y usarse como material de partida para la preparación de compuestos de fórmula (I).
- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse, como hidrogenarse o reducirse con metal, para eliminar el cloro, o ponerse en una reacción de sustitución y/o transformarse con un ácido o una base para dar una sal, preferiblemente con un ácido fuerte. Están disponibles numerosos artículos y métodos y son útiles para el experto en la técnica con respecto a la química orgánica, estrategias y tácticas químicas, rutas de síntesis, protección de productos intermedios, procedimiento de escisión y purificación, aislamiento y caracterización. El experto en la
- 20 técnica conoce modificaciones químicas generales. La halogenación de arilos o la sustitución con hidroxilo de halógenos de ácidos, alcoholes, fenoles, y sus estructuras tautoméricas pueden llevarse a cabo preferiblemente mediante el uso de POCl₃, o SOCl₂, PCl₅, SO₂Cl₂. En algunos casos, también es útil el cloruro de oxalilo. Las temperaturas pueden variar entre 0°C y reflujo dependiendo de la tarea para halogenar una estructura de piridona o un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. También se ajustará el tiempo desde minutos hasta varias horas o incluso
- 25 durante la noche. De manera similar, el experto en la técnica conoce la alquilación, formación de éter, formación de éster, formación de amida. Puede realizarse la arilación con ácidos arilborónicos en presencia de un catalizador de Pd, ligando y base apropiados, preferiblemente una sal de sodio, potasio o cesio de carbonato, fosfato, borato. También pueden usarse bases orgánicas, como Et₃N, DIPEA o el DBU más básico. Los disolventes también pueden
- 30 variar de tolueno, dioxano, THF, diglima, monoglima, alcoholes, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, en algunos casos incluso agua, y otros. Catalizadores usados comúnmente como Pd (PPh₃)₄, o Pd(OAc)₂, precursores de tipo PdCl₂ de catalizadores de PdO han avanzado a otros más complejos con ligandos más eficaces. En arilaciones C-C, en vez de ácidos y ésteres borónicos, pueden ser útiles sales de potasio de ariltrifluoroborato (acoplamiento de Suzuki-Miyaura), organosilanos (acoplamiento de Hiyama), reactivos de Grignard (Kumada), compuestos de organozinc (acoplamiento de Negishi) y estannanos (acoplamiento de Stille). Esta experiencia puede transferirse a N- y O-
- 35 arilaciones. Están disponibles numerosos artículos y métodos y son útiles para el experto en la técnica con respecto a la N-arilación e incluso de anilinas electrodeficientes (Biscoe *et al.* JACS 130: 6686 (2008)), y con cloruros de arilo y anilinas (Fors *et al.* JACS 130: 13552 (2008)) así como para O-arilación usando catálisis con Cu y catálisis con Pd.

En la etapa final de los procedimientos anteriores, se proporciona opcionalmente una sal de los compuestos según las fórmulas (I) a (II), preferiblemente la fórmula (I). Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su

40 forma distinta de sal final. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversas bases y ácidos orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos según la invención se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el

45 compuesto según la invención contiene un grupo carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Están incluidas asimismo las sales de aluminio de los compuestos según la

invención. En el caso de determinados compuestos según la invención, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y las sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que las expresiones “sal farmacéuticamente aceptable” y “sal fisiológicamente aceptable”, que se usan de manera intercambiable en el presente documento, en la presente conexión se toman como que significan un principio activo que comprende un compuesto según la invención en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede dotar a este principio activo por primera vez de una propiedad farmacocinética deseada que no tenía anteriormente y puede tener incluso una influencia positiva sobre la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

También es un objeto de la presente invención el uso de compuestos según la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para inhibir una glicosidasa *in vitro*. El término “inhibición” indica cualquier reducción en la actividad glicosidasa, que se basa en la acción de los compuestos de la invención específicos que pueden interaccionar con la glicosidasa diana de tal manera que hacen que sean posibles el reconocimiento, la unión y el bloqueo. Los compuestos se caracterizan por una afinidad tan apreciable por al menos una glicósido hidrolasa que garantiza una unión fiable y preferiblemente un bloqueo completo de la actividad glicosidasa. Más preferiblemente, las sustancias son monoespecíficas para garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con la diana de glicosidasa individual elegida. En el contexto de la presente invención, el término “reconocimiento”, sin limitarse a ello, se refiere a cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y la diana, particularmente asociación o unión covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrófobas / hidrófilas, fuerzas de van der Waals, pares iónicos, enlaces de hidrógeno, interacciones ligando-receptor, y similares. Tal asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas tales como péptidos, proteínas o secuencias de nucleótidos. La presente interacción receptor/ligando se caracteriza preferiblemente por alta afinidad, alta selectividad y mínima reactividad cruzada o incluso ausente con otras moléculas diana para excluir impactos dañinos para la salud y perjudiciales para el sujeto tratado.

En una realización preferida de la presente invención, la glicosidasa comprende glicósido hidrolasas, más preferiblemente glicósido hidrolasas de la familia 84, lo más preferiblemente O-glicoproteína-2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosidasa (OGA), de manera altamente preferible una O-GlcNAcasa de mamífero. Se prefiere particularmente que los compuestos de fórmula (I) según la invención se unan selectivamente a una O-GlcNAcasa, por ejemplo inhibiendo selectivamente de ese modo la escisión de 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (O-GlcNAc) mientras que no inhiben sustancialmente una β-hexosaminidasa lisosómica.

Los compuestos según la invención presentan preferiblemente una actividad biológica ventajosa, que se demuestra fácilmente en ensayos de actividad enzimática tal como se describe en el presente documento o conocidos de la técnica anterior. En tales ensayos *in vitro*, los compuestos presentan preferiblemente y provocan un efecto inhibitor. La CI_{50} es la concentración de un compuesto que produce el 50% de la inhibición máxima para ese compuesto. La diana de glicosidasa se inhibe a la mitad especialmente por los compuestos descritos en el presente documento si la concentración de los compuestos asciende a 1 μM o menos, preferiblemente 0,5 μM o menos, más preferiblemente 0,2 μM o menos, lo más preferiblemente menos de 0,1 μM.

La actividad biológica ventajosa de los compuestos según la invención también puede demostrarse en ensayos basados en cultivo celular, por ejemplo ensayos tal como se describe en el documento WO 2008/025170. Cuando se someten a prueba compuestos descritos en el presente documento en un ensayo celular, se mide un aumento de la O-GlcNAcación (debido a la inhibición de OGA). La CE_{50} es la concentración eficaz de un compuesto que produce el 50% de la máxima respuesta posible para ese compuesto. Los compuestos de la invención presentan valores de CE_{50} en el intervalo de 10 nM a 25 μM. Se prefiere que los compuestos de la invención tengan una actividad, expresada mediante un parámetro de CE_{50} , de 1 μM o menos, preferiblemente 0,5 μM o menos, más

preferiblemente 0,2 μ M o menos, lo más preferiblemente menos de 0,1 μ M.

Un objeto preferido de la presente invención se refiere a un uso para inhibir una glicosidasa, en el que se pone en contacto una célula que puede expresar, o que expresa, la glicosidasa con al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo en condiciones *in vitro* de manera que se inhibe la glicosidasa. Las enseñanzas anteriores de la presente memoria descriptiva referentes a los compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquier realización preferida de la misma, son válidas y aplicables sin restricciones a los compuestos según la fórmula (I) y sus sales cuando se usan en el método para inhibir una glicosidasa *in vitro*.

Tal como se comenta en el presente documento, las rutas de señalización de glicosidasa son relevantes para diversas enfermedades, preferiblemente enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y estrés. Por consiguiente, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que dependen de dichas rutas de señalización mediante interacción con una o más de ellas. Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos según la invención como inhibidores de las rutas de señalización descritas en el presente documento, preferiblemente de la señalización mediada por OGA.

El método de la invención puede realizarse o bien *in vitro*. La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse particularmente mediante pruebas *in vitro*, ya sea en el transcurso de la investigación o la aplicación clínica. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente como para permitir que los principios activos modulen la actividad glicosidasa, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Puede llevarse a cabo tratamiento *in vitro* usando células cultivadas de cualquier muestra o línea celular.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad humana.

Para la identificación de una ruta de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas rutas de transducción de señales, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas modelo adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de determinadas fases en la cascada de transducción de señales, pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal. Los compuestos según la invención también pueden usarse como reactivos para someter a prueba rutas de transducción de señales dependientes de OGA en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

El uso según los párrafos anteriores de la memoria descriptiva se realiza *in vitro*. Puede monitorizarse la inhibición mediante las técnicas descritas en el transcurso de la presente memoria descriptiva. El uso *in vitro* se aplica preferiblemente a muestras de seres humanos que padecen enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y estrés. Las pruebas de varios compuestos específicos y/o derivados de los mismos hacen que la selección de ese principio activo sea posible, que es el más adecuado para el tratamiento del sujeto humano. La tasa de dosis *in vivo* del derivado elegido se preajusta ventajosamente según la susceptibilidad de la glicosidasa y/o la gravedad de la enfermedad del sujeto respectivo con respecto a los datos *in vitro*. Por tanto, se potencia notablemente la eficacia terapéutica. Además, las enseñanzas posteriores de la presente memoria descriptiva referentes al uso de los compuestos según la fórmula (I) y sus derivados para la producción de un medicamento para la monitorización y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico se consideran válidas y aplicables sin restricciones al uso del compuesto para la inhibición de la actividad glicosidasa, preferiblemente actividad OGA, si es conveniente.

La invención se refiere además a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones. Preferiblemente, la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

Un "medicamento" en el significado de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o preparaciones de los mismos (por ejemplo una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) y puede usarse en profilaxis, terapia, seguimiento o cuidado posterior de pacientes que padecen enfermedades, que están asociadas con actividad de OGA, de tal manera que pueda establecerse una modificación patógena de su estado general o del estado de regiones particulares del organismo, al menos temporalmente.

Por consiguiente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo junto con adyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente tolerables.

En el significado de la invención, un “adyuvante” indica cada sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica frente al principio activo de la invención si se administra de manera simultánea, contemporánea o secuencial. Adyuvantes conocidos para disoluciones para inyección son, por ejemplo, composiciones de aluminio, tales como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tales como QS21, muramil-dipéptido o muramil-tripéptido, proteínas, tales como interferón gamma o TNF, M59, escualeno o polioles.

Además, el principio activo puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos. Puede lograrse un efecto sinérgico usando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos otro agente como principio activo, que es o bien otro compuesto de fórmula (I) o bien un compuesto de diferente armazón estructural. Los principios activos pueden usarse o bien de manera simultánea o bien de manera secuencial. Los presentes compuestos son adecuados para la combinación con agentes conocidos por los expertos en la técnica (remítase por ejemplo al documento WO 2008/025170) y son útiles con los compuestos de la presente invención.

Un conjunto (kit) consiste en paquetes independientes de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional. El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas independientes, que contienen, cada una, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

La composición farmacéutica de la invención se produce de manera conocida usando portadores, diluyentes y/o aditivos sólidos o líquidos comunes y adyuvantes habituales para la ingeniería farmacéutica y con una dosificación apropiada. La cantidad de material excipiente que se combina con el principio activo para producir una forma de dosificación única varía dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Los excipientes adecuados incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes vías de administración, tales como aplicación enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica, y que no reaccionan con compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos. Ejemplos de excipientes adecuados son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, por ejemplo lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; alimentos de espuma o espumas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o de dosis múltiple, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección preparadas según la fórmula a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; por tanto, por ejemplo, formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender aromas.

En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica está adaptada para administración oral. Las preparaciones pueden esterilizarse y/o pueden comprender agentes auxiliares, tales como proteínas transportadoras (por ejemplo albúmina sérica), lubricantes, conservantes, estabilizadores, cargas, agentes quelantes, antioxidantes, disolventes, agentes de unión, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, sales (para influir en la presión osmótica), sustancias tampón, colorantes, aromatizantes y uno o más

principios activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas. Los aditivos se conocen bien en la técnica, y se usan en una variedad de formulaciones.

5 Por consiguiente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables para administración oral, opcionalmente en combinación con al menos otro principio activo farmacéutico. Las enseñanzas anteriores de la presente memoria descriptiva referentes a la vía de administración y el producto de combinación, respectivamente, son válidas y aplicables sin restricciones a la combinación de ambas características si es conveniente.

10 Los términos “cantidad eficaz” o “dosis eficaz” o “dosis” se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican una cantidad del compuesto farmacéutico que tiene un efecto profiláctico o terapéuticamente relevante sobre una enfermedad o estados patológicos, es decir que provoca en un tejido, sistema, animal o ser humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico. Un “efecto profiláctico” reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso impide la aparición de una enfermedad. Un “efecto terapéuticamente relevante” alivia en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o devuelve a 15 la normalidad o bien parcial o bien completamente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de la enfermedad o los estados patológicos. Además, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, un síndrome, estado, dolencia, trastorno o efecto secundario o también la reducción en el avance de una enfermedad, dolencia o trastorno. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también abarca las cantidades que son eficaces para 20 aumentar la función fisiológica normal.

La dosis o el intervalo de dosificación respectivos para administrar la composición farmacéutica según la invención es lo suficientemente alto como para lograr el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducir los síntomas de las enfermedades mencionadas anteriormente. Se entenderá que el nivel de dosis, la frecuencia y el periodo de 25 administración específicos a cualquier ser humano particular dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento y la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular a la que se aplica la terapia específica. Usando medios y métodos bien conocidos, un experto en la técnica puede determinar la dosis exacta como cuestión de experimentación de rutina. Las enseñanzas anteriores de la presente memoria descriptiva son válidas y aplicables sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I), si es conveniente. 30

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. La concentración del principio profiláctico o terapéuticamente activo en la formulación puede variar entre aproximadamente el 0,1 y el 100% en peso. 35 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran en dosis de aproximadamente 0,5 a 1000 mg, más preferiblemente entre 1 y 700 mg, lo más preferiblemente entre 5 y 100 mg por unidad de dosis. Generalmente, un intervalo de dosis de este tipo es apropiado para la incorporación diaria total. En otras palabras, la dosis diaria es preferiblemente de entre aproximadamente 0,02 y 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una variedad de factores tal como se ha descrito ya en la presente memoria descriptiva (por ejemplo dependiendo del estado tratado, el método de 40 administración y la edad, el peso y el estado del paciente). Son formulaciones de unidad de dosificación preferidas las que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, pueden prepararse formulaciones farmacéuticas de este tipo usando un procedimiento que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

45 Aunque el médico o veterinario que trata ha de determinar en última instancia una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención considerando varios factores (por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere tratamiento, la gravedad del estado, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, está generalmente en el intervalo de desde 0,1 hasta 50 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y en particular normalmente en el intervalo de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es habitualmente de entre 70 y 700 mg, pudiéndose administrar esta cantidad como una dosis única al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto 55 según la invención *per se*. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

La composición farmacéutica de la invención puede emplearse como medicamento en medicina humana y veterinaria. Según la invención, los compuestos de fórmula (I) y/o sales fisiológicamente de los mismos son

adecuados para su uso en la monitorización y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o propagadas por la actividad OGA. Se prefiere particularmente que las enfermedades sean enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y estrés, más preferiblemente enfermedades neurodegenerativas, lo más preferiblemente taupatías, de manera altamente preferible enfermedad de Alzheimer. Se entenderá que el huésped del compuesto está incluido en el presente alcance de protección según la presente invención.

La enfermedad o el estado neurodegenerativo se selecciona más preferiblemente del grupo de enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALS con CD), demencia con granos argirófilos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBP), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo de Guadalupe, enfermedad de Hallevorden-Spatz (neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1), atrofia sistémica múltiple, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), degeneración pálido-ponto-nigral, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo posencefálico (PEP), enfermedades priónicas (incluyendo enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (GJD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), insomnio familiar mortal, Kuru, gliosis supercortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Richardson, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia por ovillos sólo, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson. Lo más preferido es enfermedad de Alzheimer.

Pueden proporcionarse compuestos según la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en la monitorización y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o propagadas por actividad OGA. Además, los compuestos según la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos pueden usarse para la producción de un medicamento para la monitorización y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o propagadas por actividad OGA. Además pueden emplearse compuestos de fórmula (I) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos como producto intermedio para la preparación de principios activos de medicamento adicionales. El medicamento se prepara preferiblemente de manera no química, por ejemplo combinando el principio activo con al menos un portador o excipiente sólido, fluido y/o semifluido, y opcionalmente junto con un único principio activo o más de otros principios activos en una forma de dosificación apropiada.

Otro objeto de la presente invención son compuestos de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en la monitorización y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están provocadas, mediadas y/o propagadas por actividad OGA. Otro objeto preferido de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en la monitorización y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y estrés. Las enseñanzas anteriores de la presente memoria descriptiva referentes a los compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquier realización preferida de la misma, son válidas y aplicables sin restricciones a los compuestos según la fórmula (I) y sus sales para su uso en la monitorización y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y estrés.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden administrarse antes o tras la aparición de enfermedad una o varias veces actuando como terapia. Los compuestos y productos médicos mencionados anteriormente del uso de la invención se usan particularmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierta medida uno o más síntomas de un trastorno, o devuelve a la normalidad, o bien parcial o bien completamente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de una enfermedad o un estado patológico. La monitorización se considera como una clase de tratamiento siempre que los compuestos se administren en distintos intervalos, por ejemplo para reforzar la respuesta y erradicar los patógenos y/o síntomas de la enfermedad por completo. Pueden aplicarse o bien el compuesto idéntico o bien diferentes compuestos. El medicamento también puede usarse para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir el inicio de trastornos asociados con actividad OGA por adelantado o tratar los síntomas que surgen y continuados. Los trastornos en lo que respecta a la invención son preferiblemente enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y estrés.

En el significado de la invención, es aconsejable tratamiento profiláctico si el sujeto presenta cualquier estado previo para los estados fisiológicos o patológicos mencionados anteriormente, tales como una disposición familiar, un defecto genético o una enfermedad que se pasó previamente.

En el alcance de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) por primera vez. Los compuestos de bajo peso molecular de la invención son inhibidores fuertes y selectivos de glicosidasas con permeabilidad pasiva mejorada conferida por los restos más lipófilos en la posición C-6. La O-GlcNAcilación de proteínas nucleares y citoplasmáticas es una de las modificaciones postraduccionales más comunes en animales y plantas. Los ciclos de O-GlcNAc modulan varios procesos celulares, y cada vez hay más evidencias de que la desregulación de la O-GlcNAcilación desempeña un papel en la etiología de varias enfermedades, incluyendo enfermedad de Alzheimer.

La O-GlcNAc transferasa (OGT) y O-GlcNAcase (OGA) son las dos enzimas que regulan los ciclos de O-GlcNAc. La aparición de estos datos sugiere que inhibidores que bloquean OGA pueden ayudar a mantener niveles saludables de O-GlcNAc en pacientes con enfermedad de Alzheimer e inhibir de ese modo la formación de ovillos neurofibrilares. Así, la presente invención comprende el uso de compuestos de fórmula (I) en la regulación, modulación y/o inhibición de la cascada de señales de glicosidasa, que pueden aplicarse ventajosamente como herramienta de investigación, para diagnóstico y/o en el tratamiento de cualquier trastorno que responda a señalización e inhibición de OGA. Los inhibidores de bajo peso molecular pueden aplicarse o bien por sí mismos y/o bien en combinación con mediciones físicas para el diagnóstico de la eficacia del tratamiento. Los medicamentos y las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar estados mediados por glicosidasa son un enfoque prometedor y novedoso para un amplio espectro de terapias que provocan una mejora directa e inmediata en el estado de salud, en el hombre y en el animal. El impacto es de especial beneficio para combatir eficazmente la enfermedad de Alzheimer, o bien solo o en combinación con otros tratamientos neurodegenerativos.

Debido a la actividad inhibidora sorprendentemente apreciable sobre OGA, junto con permeabilidad pasiva, los compuestos de la invención pueden administrarse ventajosamente a menores dosis en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica anterior mientras todavía se logran efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, tal reducción de la dosis conduce ventajosamente a menos o incluso a la ausencia de efectos adversos farmacéuticos.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, racematos, derivados y/o metabolitos se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajos costes de fabricación y manipulación conveniente. Estas características forman la base de una acción reproducible, en la que la falta de reactividad cruzada está incluida, y de una interacción fiable y segura con la estructura diana.

Ha de entenderse que esta invención no se limita a los compuestos, las composiciones farmacéuticas, los usos y métodos particulares descritos en el presente documento, ya que tal contenido puede variar por supuesto. También ha de entenderse que la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir realizaciones particulares únicamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que sólo está definido por las reivindicaciones adjuntas. Tal como se usa en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular de palabras tales como "un/o", "una" y "el/la" incluyen sus referentes en plural correspondientes a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un único compuesto o varios compuestos diferentes, y la referencia a "un método" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por un experto habitual en la técnica, etcétera. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado usado comúnmente por un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

Las técnicas que son esenciales según la invención se describen en detalle en la presente memoria. Otras técnicas que no se describen en detalle corresponden a métodos convencionales conocidos que conoce bien un experto en la técnica, o las técnicas se describen en más detalle en referencias, solicitudes de patente o bibliografía convencional citadas. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o las pruebas de la presente invención, a continuación se describen ejemplos adecuados. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no a modo de limitación. Dentro de los ejemplos, se usan reactivos y tampones convencionales que están libres de actividades contaminantes (siempre que sea práctico). Los ejemplos han de interpretarse particularmente de manera que no se limitan a las combinaciones de características demostradas de manera explícita, sino que las características ejemplificadas pueden combinarse sin restricciones de nuevo si se resuelve el problema técnico de la invención. De manera similar, las características de cualquier reivindicación pueden combinarse con las características de una o más de otras reivindicaciones.

En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se añadió agua si fue necesario, se ajustó el pH, cuando fue necesario, a un valor de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrajo la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó, y se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Los valores de R_f se determinaron sobre gel de sílice. El eluyente fue acetato de etilo/ metanol 9:1.

El análisis de CLEM y HPLC así como ^1H RMN se realizaron tal como sigue:

Análisis de CLEM:

Método A: A - TFA al 0,1% en H_2O , B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 0,8 ml/min.

Gradiente: 5 - 95% de B en 3,5 min; longitud de onda: 254 nm; exploración de masas: 100 - 900 Da.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 5 μm).

Método B: A - NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O, B - ACN; flujo - 1,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm).

Análisis de HPLC:

Método A: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: flujo - 2,0 ml/min.

5 Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm).

Método B: A - NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O, B - ACN; flujo - 1,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm).

RT: tiempo de retención

10 ¹H RMN se registró en un espectrómetro Jeol 400 MHz o Varian 500 MHz, usando la señal residual del disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en ppm en relación con la señal del disolvente residual (δ = 2,49 ppm para ¹H RMN en DMSO-d₆). Los datos de ¹H RMN se notifican tal como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia tal como sigue: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).

15 **EJEMPLO 1: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[(4-piridin-2-il-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 7)**

20 En un vial sellado de 5 ml equipado con una barra de agitación y un septo, se añadieron (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (40,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.), cobre no soportado mediante ACD (65,10 mg; 1,02 mmol; 7,00 eq.) y sulfato de cobre (2+) pentahidratado (7,31 mg; 0,03 mmol; 0,20 eq.). Se vació el vial y se llenó con N₂. Se repitió este procedimiento dos veces antes de añadir etanol (0,40 ml)/agua (0,60 ml)/2-metilpropan-2-ol (1,00 ml) y 2-etinilpiridina (0,03 ml; 0,29 mmol; 2,00 eq.) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de añadir 3 ml de H₂O a la mezcla y se secó a través de liofilización. Se purificó la mezcla con Yamazen C1 en condiciones ácidas proporcionando 14,4 mg (20,1%) del compuesto del título como un sólido blanco (HPLC 99%, tiempo de retención = 1,73 min) una vez liofilizado.

25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,60 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,21 (d, J = 1,6Hz, 1H), 5,35 (sa, 1H), 5,27 (sa, 1H), 4,76 (dd, J = 14,4, 2,4Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 14,4, 8,4Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 1,6, 1,6Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 4,8, 4,8Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,14 (q, J = 6,8Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,2Hz, 3H);

EM (m/z): 377 [M+H]⁺.

30 **EJEMPLO 2: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 2)**

Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando etinilbenceno (0,01 ml; 0,11 mmol; 1,50 eq.). Se purificó la mezcla con Yamazen Channel 2 (condiciones neutras) para proporcionar 8,4 mg (31%) del compuesto del título como un sólido blanco una vez liofilizado.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,2Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 7,2, 7,2Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 7,6Hz, 1H), 6,21 (d, J = 6,0Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 14,8, 8,0Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 6,0, 6,0Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 4,8, 4,8Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 6,8, 6,8Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 9,6, 4,8Hz, 1H), 3,20 (m, 2H), 1,09 (t, J = 8,8Hz, 3H);

EM (m/z): 376 [M+H]⁺.

40 **EJEMPLO 3: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(4-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 14)**

Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando prop-2-in-1-ilbenceno (0,03 ml; 0,27 mmol; 2,00 eq.). Se purificó la mezcla a través de pre-HPLC Waters (velocidad de flujo 40 ml/min, eflujo de producto deseado en H₂O/ACN = 64/36) para proporcionar 26,3 mg (39%) del compuesto del título como un sólido blanco una vez liofilizado.

^1H RMN (D_2O) δ 7,82 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 5H), 6,47 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,63 (dd, $J = 12,4, 4,4\text{Hz}$, 1H), 4,20 (dd, $J = 6,8, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,47 (dd, $J = 9,6, 6,8\text{Hz}$, 1H), 3,37 (qd, $J = 7,2, 2,4\text{Hz}$, 2H), 1,21 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H);

EM (m/z): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **EJEMPLO 4: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[[4-(2-feniletíl)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 6)**

Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando but-3-in-1-ilbenceno (0,03 ml; 0,22 mmol; 1,50 eq.). Se purificó la mezcla con Yamazen Channel 1 (condiciones neutras, columna C18 Interchim de 35 g, velocidad de flujo 30 ml/min, el producto deseado se mostró en $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} = 60/40$) para dar 35,3 mg (47%) del compuesto del título como un sólido blanco una vez liofilizado.

^1H RMN (D_2O) δ 7,42 (s, 1H), 7,01-7,22 (m, 4H), 6,05 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 12,4, 12,0\text{Hz}$, 1H), 4,01 (dd, $J = 4,8, 4,8\text{Hz}$, 1H), 3,91 (dd, $J = 4,0, 4,0\text{Hz}$, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,32 (dd, $J = 6,8, 3,6\text{Hz}$, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 3H);

EM (m/z): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **EJEMPLO 5: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[[4-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 30)**

Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando pent-4-in-1-ilbenceno (120,2 μl ; 0,787 mmol; 4,00 eq.). Se purificó la mezcla con pre-HPLC Waters (velocidad de flujo 60 ml/min, eflujo de producto deseado en $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} = 53/47$) para dar 11,1 mg (11%) del compuesto del título como un sólido blanco una vez liofilizado.

20 ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$) δ 7,73 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 3H), 6,50 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,80 (dd, $J = 14,8, 7,2\text{Hz}$, 1H), 4,61 (dd, $J = 4,8, 4,8\text{Hz}$, 1H), 4,19 (dd, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,94 (dd, $J = 4,0, 4,0\text{Hz}$, 1H), 3,41 (m, 3H), 2,70 (dd, $J = 7,6, 7,6\text{Hz}$, 2H), 2,64 (dd, $J = 7,6, 7,6\text{Hz}$, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H);

EM (m/z): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 **EJEMPLO 6: 1-[[[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (compuesto n.º 10)**

Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando propionato de metilo (0,03 ml; 0,35 mmol; 2,00 eq.). Se purificó la mezcla con pre-HPLC Waters para dar 12,1 mg (15%) del compuesto del título como un sólido blanco una vez liofilizado.

30 ^1H RMN (D_2O) δ 8,56 (s, 1H), 6,53 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,22 (dd, $J = 6,8, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,02 (dd, $J = 6,8, 6,8\text{Hz}$, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,46 (dd, $J = 9,2, 6,4\text{Hz}$, 1H), 3,38 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H);

EM (m/z): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 7: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[[4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto 11)

35 Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando 3-metoxiprop-1-ino (0,03 ml; 0,35 mmol; 2,00 eq.). Se purificó la mezcla con pre-HPLC Waters para dar 8,2 mg (10%) del compuesto del título como un sólido blanco una vez liofilizado.

^1H RMN (D_2O) δ 8,16 (sa, 1H), 6,49 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,55 (sa, 2H), 4,19 (dd, $J = 6,8, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,99 (dd, $J = 6,8, 6,8\text{Hz}$, 1H), 3,26-3,45 (m, 6H), 2,68 (s, 1H), 1,19 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H);

EM (m/z): 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 **EJEMPLO 8: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 57)**

Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando 1-prop-2-in-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol (100,66 μl ; 0,66 mmol; 3,00 eq.). Se purificó la mezcla con pre-HPLC Waters para dar 32,6 mg (27%) del compuesto del título

como una espuma azul claro una vez liofilizado.

^1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,81-8,08 (m, 3H), 7,47 (dd, $J = 5,6, 5,6\text{Hz}$, 1H), 7,35 (sa, 1H), 6,41 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,55 (dd, $J = 11,6, 5,6\text{Hz}$, 1H), 4,07 (dd, $J = 5,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 3,88 (dd, $J = 6,8, 6,8\text{Hz}$, 1H), 3,81 (dd, $J = 4,8, 4,8\text{Hz}$, 1H), 3,33 (m, 3H), 1,16 (dd, $J = 6,0, 6,0\text{Hz}$, 1H);

5 EM (m/z): 431 [M+H] $^+$.

EJEMPLO 9: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-[[4-(fenoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 58)

10 Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando (prop-2-in-1-iloxi)benceno (112,81 μl ; 0,88 mmol; 3,00 eq.). Se purificó la mezcla con pre-HPLC Waters para dar 33,1 mg (28%) del compuesto del título como una espuma blanca una vez liofilizado.

^1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,95 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 6,0, 6,0\text{Hz}$, 2H), 6,90 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 6,86 (dd, $J = 6,4, 6,4\text{Hz}$, 1H), 6,44 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,59 (dd, $J = 11,6, 6,0\text{Hz}$, 1H), 4,08 (dd, $J = 5,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 3,93 (dd, $J = 7,2, 7,2\text{Hz}$, 1H), 3,83 (dd, $J = 5,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 3,31 (m, 3H), 1,17 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 3H);

EM (m/z): 406 [M+H] $^+$.

15 **EJEMPLO 10: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 50)**

Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando prop-2-in-1-ilciclohexano (127,16 μl ; 0,88 mmol; 3,00 eq.). Se purificó la mezcla con pre-HPLC Waters (eflujo de producto en $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} = 53/47$) para dar 45,2 mg (39,0%) del compuesto del título como una espuma blanca una vez liofilizado.

20 ^1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,60 (s, 1H), 6,47 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 4,71 (dd, $J = 12,0, 2,0\text{Hz}$, 1H), 4,50 (dd, $J = 11,6, 6,0\text{Hz}$, 1H), 4,11 (dd, $J = 5,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 3,89 (ddd, $J = 2,0, 5,6, 5,6\text{Hz}$, 1H), 3,84 (dd, $J = 5,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,47 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H), 1,44-1,63 (m, 7H), 1,05-1,22 (m, 5H), 0,88 (m, 2H);

EM (m/z): 396 [M+H] $^+$.

25 **EJEMPLO 11: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(clorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 32)**

30 En un vial sellado de 5 ml equipado con una barra de agitación se añadieron (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (30,00 mg; 0,12 mmol; 1,00 eq.) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (24,20 mg; 0,18 mmol; 1,50 eq.) en N,N-dimetilformamida (1,00 ml) seguido por trifetilfosfina (63,38 mg; 0,24 mmol; 2,00 eq.). Tras agitar la disolución transparente a 50°C durante 2 h, el color se volvió rojo vino. Se agitó la reacción durante la noche antes de concentrarse y disolverse en 2 ml de MeOH. Se usó HPLC Yamazen Channel 1 (condiciones ácidas, 220 nm, columna Interchim de 55 g, eflujo de producto en $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} = 75/25$) para aislar 5,4 mg (12%) del compuesto del título como un sólido blanco una vez liofilizado.

^1H RMN (D_2O) δ 6,60 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,27 (dd, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,02 (dd, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,75 (dd, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 3,41 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H);

35 EM (m/z): 267 [M+H] $^+$.

EJEMPLO 12: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(bromornetil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 5)

40 Se preparó el compuesto del título con el método anterior usando 1-bromopirrolidin-2,5-diona (69,89 mg; 0,39 mmol; 1,50 eq.). Se purificó la mezcla mediante Yamazen C1 (condiciones ácidas, columna C18 de 55 g de Interchim 30 μm , velocidad de flujo 20 ml/min, eflujo de producto deseado en ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} = 65/35$) para aislar 23,3 mg (27%) del compuesto del título como un sólido blanco una vez liofilizado.

^1H RMN (D_2O) δ 6,56 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,24 (dd, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 3,99 (dd, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H);

EM (m/z): 312 [M+H] $^+$.

EJEMPLO 13: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carbaldehído (compuesto n.º 47)

En un vial sellado seco se añadió (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-metoxi-N-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (70,00 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq.) en tolueno (1,00 ml) y tetrahidrofurano (1,00 ml). Se enfrió la disolución transparente hasta -78°C antes de añadir lentamente hidrido(diisobutil)aluminio (962,81 µl; 1,00 M; 0,96 mmol; 4,20 eq.). Se agitó la disolución obtenida a -78°C durante 3 h antes de extinguir la reacción mediante la adición de 1 ml de H₂O a -78°C. Se agitó la mezcla obtenida a esta temperatura durante 5 min antes de calentarse hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se secó el filtrado obtenido con liofilización para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (D₂O) δ 6,19 (d, J = 6,0Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 3,0Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 6,0Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 4,5Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 9,5, 5,0Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 1,02 (t, J = 6,5Hz, 3H);

EM (m/z): 247 [M+H]⁺; 265 [M+H+18]⁺.

EJEMPLO 14: Ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-[etil(metil)amino]-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (compuesto n.º 36)

En un vial sellado seguro de 5 ml se añadió ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (53,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (2,00 ml) seguido por carbonato de dipotasio (55,85 mg; 0,40 mmol; 2,00 eq.) y yodometano (29,69 µl; 0,40 mmol; 2,00 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse, purificarse mediante Yamazen C1 (columna de 40 g, 220 nm) y secarse con liofilización para proporcionar 7,3 mg (9,3%) de compuesto monometilado como un sólido blanco y se encontraron dos conjuntos de picos en RMN, razón = 3:1.

¹H RMN (D₂O) del pico principal δ 6,41 (d, J = 7,0Hz, 1H), 5,48 (d, J = 7,0Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 6,0Hz, 1H), 4,223 (dd, J = 6,5Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 6,5Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 1,24 (t, J = 9,0Hz, 3H);

EM (m/z): 277 [M+H]⁺.

EJEMPLO 16: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]-6,7-di-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxilato de metilo (compuesto n.º 103)

En un vial sellado seguro seco se añadieron ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (600,00 mg; 2,17 mmol; 1,00 eq.), dicarbonato de di-terc-butilo (568,69 mg; 2,61 mmol; 1,20 eq.) y tBuOH (4,00 ml). Se agitó la disolución transparente a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución, se diluyó con DCM, se purificó con una columna Interchim HP de 40 g (30 µm). Sólo se detectó un pico, eflujo a partir de EtOAc/Hex = 55:45, termina en EtOAc/Hex = 65:35. Se concentró la disolución recogida y se liofilizó para proporcionar 535,0 mg (66%) del compuesto del título como una mezcla de un sólido blanco y una espuma blanca parcialmente pegajosa.

¹H RMN (DMSO) δ 6,01 (d, J = 5,0Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 4,5Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 5,5Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 5,5Hz, 1H), 3,91-3,97 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,18 (t, J = 7,0Hz, 3H);

EM (m/z): 377 [M+H]⁺.

EJEMPLO 17: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 1)

En un vial sellado de 2,5 ml equipado con una barra de agitación se añadieron (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (150,00 mg; 0,60 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (2,00 ml) seguido por trifenilfosfina (316,90 mg; 1,21 mmol; 2,00 eq.), (Z)-(isopropoxiacetil)diacencarboxilato de isopropilo (0,25 ml; 1,21 mmol; 2,00 eq.). Entonces se añadió azidofosfato de difenilo (0,26 ml; 1,21 mmol; 2,00 eq.) gota a gota en 15 min. Durante la adición, la disolución transparente verde-amarillo obtenida inicial se volvió lentamente turbia y finalmente se volvió transparente de nuevo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Se purificó la mezcla a través de Yamazen Channel 2 y se liofilizó para proporcionar 134,6 mg (81%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (D₂O) δ 6,27(d, J = 6,4Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 6,4Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 4,8Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 13,6, 6,8Hz, 1H), 3,21 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,2Hz, 3H);

EM (m/z): 289 [M+H]⁺.

EJEMPLO 18: (2E)-N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]but-2-enamida (compuesto n.º 19)

A un vial de reacción de 10 ml se le añadió diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(acetiloxi)metil]-2-[(2E)-but-2-enoilamino]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (40,00 mg; 0,10 mmol; 1,00 eq.) en metanol (2,00 ml) seguido por metanolato de sodio (0,00 ml; 0,01 mmol; 0,10 eq.). Se agitó la disolución transparente obtenida a temperatura ambiente durante 1 h. CLEM mostró un pico fuerte de SM más producto deseado y subproducto (m/z = 331). Tras 5 h, CLEM sólo mostró el pico del producto. Se diluyó la disolución con 10 ml de MeOH antes de transferirse a un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se añadió media cucharada de resina (Dowex 50WX8). Se agitó suavemente la mezcla durante 10 s antes de filtrarse. Se usaron 30 ml de MeOH para aclarar la torta. Se concentró la disolución obtenida y se liofilizó para proporcionar el 90,6% del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (MeOH) δ 6,22 (d, J = 6,8Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,69 (d, J = 0,8Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 6,0Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 6,0Hz, 1H), 3,80-3,82 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,58 (m, 2H), 1,93 (s, 3H);

EM (m/z): 274 [M+H]⁺.

EJEMPLO 19: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(aminometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 61)

A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (40,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) en metanol (1,00 ml) se le añadió ácido acético (10,00 µl). Se hizo pasar la mezcla a través del cartucho del instrumento H-cube (20% de Pd(OH)₂, lleno con H₂, a 40°C, de manera continua durante 1 h. Se concentró la mezcla. Se aisló el material deseado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KPNH, del 0 al 80% de MeOH/DCM) para proporcionar (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(aminometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol, (10,9 mg, 30%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,29 (d, J = 6,4, 1H), 4,06 (t, J = 6,1, 1H), 3,93 (t, J = 5,4, 1H), 3,55 (ddd, J = 9,2, 7,9, 3,0, 1H), 3,39 (dd, J = 9,2, 5,1, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 13,4, 3,0, 1H), 2,73 (dd, J = 13,5, 7,6, 1H), 1,17 (t, J = 7,2, 3H);

EM (m/z): 247; 248 [M+H]⁺

EJEMPLO 20: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]metilcarbonato de terc-butilo (compuesto n.º 3)

A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (50,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.) en THF (2,00 ml) y DMF (0,05 ml) bajo nitrógeno se le añadieron dicarbonato de di-tert-butilo (52,74 mg; 0,24 mmol; 1,20 eq.), 4-(dimetilamino)piridina (4,92 mg; 0,04 mmol; 0,20 eq.) y trietilamina (0,03 ml; 0,24 mmol; 1,20 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron otro eq. de Boc₂O y 0,2 eq. de DMAP y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche (tiempo de agitación total 40 h). Se aisló el material deseado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KPNH, del 0 al 20% de MeOH/EtOAc) para proporcionar [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]metilcarbonato de terc-butilo (5,30 mg, 8%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,23 (d, J = 6,3, 1H), 4,28 (dd, J = 11,7, 2,3, 1H), 4,16 (dd, J = 11,8, 6,5, 1H), 4,06 (t, J = 6,1, 1H), 3,93 (t, J = 5,5, 1H), 3,75 (t, J = 7,0, 1H), 3,48 (dd, J = 9,5, 5,2, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,16 (t, J = 7,2, 3H);

EM (m/z): 348; 349 [M+H]⁺.

EJEMPLO 21: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 4)

A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) en DCM (3,00 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,08 ml; 0,60 mmol; 1,50 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se aisló el material deseado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KPNH, del 0 al 15% de MeOH/EtOAc 15CV). El producto obtenido, que todavía no era perfectamente puro, se volvió a purificar mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KPNH, del 0 al 15% de MeOH/EtOAc 15CV) de nuevo para proporcionar (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (6,03 mg, 6%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,26 (d, *J* = 6,4, 1H), 4,59 (d, *J* = 3,5, 1H), 4,49 (d, *J* = 3,5, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11,2, 5,2, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,51 (ddd, *J* = 15,0, 9,3, 5,8, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 1,20 - 1,12 (m, 3H); EM (m/z): 250; 251 [M+H]⁺.

EJEMPLO 22: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(benciloxi)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 8)

A (3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-2-(etilamino)-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-9-ol (50,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) en THF (1 ml) y tamices moleculares (4 Å) se le añadió cianoborohidruro de sodio (37,36 mg; 0,59 mmol; 4,00 eq.) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se enfrió la reacción hasta 0°C y se añadió lentamente cloruro de hidrógeno (0,37 ml; 2,00 M; 0,74 mmol; 5,00 eq.). Se agitó la reacción a 0°C durante 15 min y entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se lavó con DCM, se concentró, se diluyó de nuevo con DCM y se lavó con NaHCO₃. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró, se concentró. Se aisló el material deseado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KPNH) para proporcionar (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(benciloxi)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (12 mg, 24%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,38 - 7,20 (m, 5H), 6,26 (d, *J* = 6,4, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,0, 1H), 3,93 (t, *J* = 5,4, 1H), 3,73 (d, *J* = 9,9, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,52 (dd, *J* = 9,0, 5,3, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,2, 3H);

EM (m/z): 338; 339 [M+H]⁺.

EJEMPLO 23: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de terc-butilo (compuesto n.º 12)

A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) en tBuOH (2,00 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (105,47 mg; 0,48 mmol; 1,20 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se aisló el producto deseado mediante HPLC prep (el 0-15% de B, 25 min, 220 nm, condiciones neutras) para proporcionar [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de terc-butilo (83,5 mg, 60%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,09 (d, *J* = 7,3, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 11,6, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,18 (t, *J* = 6,9, 3H);

EM (m/z): 348; 349 [M+H]⁺.

EJEMPLO 24: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-7-metoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6-ol (compuesto n.º 15)

A [(3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-9-metoxi-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]carbamato de terc-butil-etilo (30,00 mg; 0,07 mmol; 1,00 eq.) en DCM (0,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (50,00 µl; 0,67 mmol; 10,11 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se aisló el material deseado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KPNH, el 10-20% EtOAc/MeOH) para proporcionar (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-7-metoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6-ol (13,7 mg, 78%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,21 (d, *J* = 6,4, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,8, 1H), 3,77 (d, *J* = 11,0, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 4H), 3,54 - 3,49 (m, 3H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,2, 3H);

EM (m/z): 262; 263 [M+H]⁺.

EJEMPLO 25: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-N-etil-6,7-dimetoxi-5-(metoximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-amina (compuesto n.º 13)

A [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dimetoxi-5-(metoximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de terc-butilo (22,30 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) en DCM (0,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10,00 µl; 0,13 mmol; 2,36 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Se aisló el material deseado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KPNH, el 10-50% de EtOAc/Hex) para proporcionar (3aR,5R,6S,7R,7aR)-N-etil-6,7-dimetoxi-5-(metoximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-amina (13,1 mg, 79%) como un aceite incoloro (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,13 (d, $J = 6,5$, 1H), 4,38 (dd, $J = 5,3$, 3,8, 1H), 3,86 (dd, $J = 3,3$, 2,0, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,47 (dd, $J = 11,0$, 6,0, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$, 3H);

EM (m/z): 290; 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **EJEMPLO 26: $\{(3\text{aR},5\text{R},6\text{S},7\text{R},7\text{aR})\text{-5-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il}\}$ etilcarbamato de terc-butilo (compuesto n.º 16)**

10 A $\{(3\text{aR},5\text{R},6\text{S},7\text{R},7\text{aR})\text{-5-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol}$ (100,00 mg; 0,30 mmol; 1,00 eq.) en tBuOH (2,00 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (70,94 mg; 0,33 mmol; 1,10 eq.). Se agitó la reacción a 37°C durante la noche. Se aisló el producto deseado mediante HPLC prep (condiciones neutras, el 20-60% de B, 20 min, 220 nm) para proporcionar $\{(3\text{aR},5\text{R},6\text{S},7\text{R},7\text{aR})\text{-5-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il}\}$ etilcarbamato de terc-butilo (48,4 mg, 37%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,42 - 7,19 (m, 5H), 6,08 (d, $J = 6,6$, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 7,0$, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 2H), 3,70 (d, $J = 10,9$, 1H), 3,67 - 3,52 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,18 (t, $J = 7,0$, 3H);

EM (m/z): 439; 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **EJEMPLO 27: Metanosulfonato de $(3\text{aR},4\text{aR},8\text{aR},9\text{R},9\text{aR})\text{-2-}[(\text{terc-butoxicarbonil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-9-ilo}$ (compuesto n.º 29)**

20 A $[(3\text{aR},4\text{aR},8\text{aR},9\text{R},9\text{aR})\text{-9-hidroxi-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il}]$ carbamato de terc-butyl-etilo (199,00 mg; 0,46 mmol; 1,00 eq.) en DCM (2,00 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml; 0,68 mmol; 1,50 eq.) y N,N-dietiletanamina (0,09 ml; 0,68 mmol; 1,50 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se aisló el producto deseado mediante cromatografía ultrarrápida (KPNH, del 20 al 75% de EtOAc/Hex) para proporcionar metanosulfonato de $(3\text{aR},4\text{aR},8\text{aR},9\text{R},9\text{aR})\text{-2-}[(\text{terc-butoxicarbonil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-9-ilo}$ (90 mg, 38%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

25 ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 2H), 7,42 - 7,21 (m, 3H), 6,33 (d, $J = 7,4$, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,76 - 4,63 (m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,98 - 3,73 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,19 (t, $J = 7,0$, 3H);

EM (m/z): 515; 537 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

EJEMPLO 28: $(3\text{aR},5\text{S},6\text{S},7\text{R},7\text{aR})\text{-N-(2-bifenil-4-iletíl)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida}$ (compuesto n.º 23)

30 A ácido $(3\text{aR},5\text{S},6\text{S},7\text{R},7\text{aR})\text{-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico}$ (70,00 mg; 0,27 mmol; 1,00 eq.) en DMSO (1,00 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (72,13 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.), clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (102,33 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.) y 2-(4-bifenil)etilamina (105,30 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se aisló el material deseado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KPNH, el 0-20% de MeOH/EtOAc) para proporcionar $(3\text{aR},5\text{S},6\text{S},7\text{R},7\text{aR})\text{-N-(2-bifenil-4-iletíl)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida}$ (20,9 mg, 18%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (dd, $J = 20,6$, 7,9, 4H), 7,41 (t, $J = 7,7$, 2H), 7,30 (d, $J = 8,0$, 3H), 6,21 (d, $J = 6,2$, 1H), 4,15 (t, $J = 5,6$, 1H), 4,04 (t, $J = 4,7$, 1H), 3,91 (d, $J = 8,7$, 1H), 3,77 (dd, $J = 8,3$, 3,9, 1H), 3,48 (t, $J = 6,2$, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 7,1$, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$, 3H);

EM (m/z): 442; 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 **EJEMPLO 29: $(3\text{aR},5\text{S},6\text{S},7\text{R},7\text{aR})\text{-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida}$ (compuesto n.º 28)**

45 A ácido $(3\text{aR},5\text{S},6\text{S},7\text{R},7\text{aR})\text{-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico}$ (70,00 mg; 0,27 mmol; 1,00 eq.) en DMSO (1,00 ml) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (72,13 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.), clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (102,33 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.), clorhidrato de dimetilamina (43,53 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml; 0,53 mmol; 2,00 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se aisló el material deseado mediante HPLC prep (el 0% de B durante 10 min, luego hasta el 30% de B durante 10 min, 220 nm, TFA al 0,1%) para proporcionar $(3\text{aR},5\text{S},6\text{S},7\text{R},7\text{aR})\text{-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-}$

carboxamida (6,4 mg, 6%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,61 (d, $J = 4,6$, 1H), 4,54 (d, $J = 6,8$, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,27 - 3,18 (m, 3H), 1,29 (t, $J = 7,2$, 3H);

EM (m/z): 289; 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **EJEMPLO 30: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 31)**

De manera similar al ejemplo 28, se obtuvo (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida a partir de ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (100,00 mg; 0,38 mmol; 1,00 eq.) y anilina (0,05 ml; 0,57 mmol; 1,50 eq.). Se aislaron 9,3 mg (5%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,33 (t, $J = 7,6$, 2H), 7,15 (d, $J = 7,3$, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,25 (d, $J = 8,2$, 1H), 3,97 (d, $J = 28,3$, 2H), 3,45 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,3$, 3H);

EM (m/z): 337; 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **EJEMPLO 31: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 33)**

De manera similar al ejemplo 28, se obtuvo (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida a partir de ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (100,00 mg; 0,38 mmol; 1,00 eq.) y 2-(4-fenoxifenil)etanamina (0,11 ml; 0,57 mmol; 1,50 eq.). Se aislaron 7,3 mg (4%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,23 (t, $J = 7,7$, 2H), 7,12 (d, $J = 8,3$, 2H), 6,98 (t, $J = 7,0$, 1H), 6,83 (dd, $J = 16,6$, 8,5, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,93 (d, $J = 8,3$, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,43 - 3,26 (m, 4H), 2,72 (t, $J = 7,2$, 2H), 1,19 (t, $J = 7,3$, 3H);

EM (m/z): 458; 458 $[\text{M}]^+$.

25 **EJEMPLO 32: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxilato de metilo (compuesto n.º 42)**

A ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (100,00 mg; 0,38 mmol; 1,00 eq.) en metanol (1,00 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,05 ml; 0,76 mmol; 2,00 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se aisló el material deseado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice, del 0 al 50% de MeOH/DCM, 15CV) para proporcionar (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxilato de metilo (81,4 mg, 77%) como un sólido blanquecino (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,30 (d, $J = 4,8$, 1H), 4,24 (d, $J = 5,6$, 1H), 4,15 (t, $J = 4,6$, 1H), 4,08 (t, $J = 4,5$, 1H), 3,98 (t, $J = 5,2$, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,3$, 3H);

35 EM (m/z): 276; 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 33: (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-metoxi-N-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (compuesto n.º 45)

A ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxílico (2,00 g; 7,63 mmol; 1,00 eq.) en DMF (10,00 ml) se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1115,70 mg; 11,44 mmol; 1,50 eq.), N,N-di-iso-propiletilamina (3,33 ml; 19,06 mmol; 2,50 eq.) y luego 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (3,37 ml; 11,44 mmol; 1,50 eq.) (T3P). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C para disolver completamente el material de partida. Entonces se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, se concentró para reducir el volumen de DMF hasta 2-3 ml, y se aisló el producto deseado mediante cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice, del 0 al 50% de MeOH/DCM) para proporcionar (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-metoxi-N-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (1,23 g, 52%) como un sólido amarillo claro (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,26 (d, $J = 6,0$, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,36 - 3,33 (m, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,2$, 3H);

EM (m/z): 305; 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 34: Metanosulfonato de (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-6-hidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-7-ilo (compuesto n.º 46)

A metanosulfonato de (3aR,4aR,8aR,9R,9aR)-2-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d][1,3]tiazol-9-ilo (30,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) en DCM (100,00 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10,00 μl ; 0,13 mmol; 2,31 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se aisló el producto deseado mediante cromatografía ultrarrápida (KPNH, del 0 al 50% de MeOH/DCM). Para proporcionar metanosulfonato de (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-6-hidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-7-ilo (19,2 mg, 64%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,33 (d, $J = 6,4$, 1H), 4,89 (t, $J = 5,6$, 1H), 4,27 (t, $J = 6,1$, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 2H), 3,25 (dd, $J = 13,9$, 6,7, 1H), 3,22 - 3,18 (m, 3H), 1,16 (dd, $J = 8,8$, 5,7, 3H);

EM (m/z): 326; 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 35: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(bencilamino)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 48)

A (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carbaldehído (76,00 mg; 0,31 mmol; 1,00 eq.) en metanol (1,00 ml) se le añadió bencilamina (0,05 ml; 0,46 mmol; 1,50 eq.) y cianoborohidruro de sodio (9,70 mg; 0,15 mmol; 0,50 eq.) en 0,5 ml de MeOH. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se aisló el producto deseado mediante HPLC prep. (el 0% de B durante 10 min, luego del 0 al 30% de B a lo largo de 10 min, TFA al 0,1%, 220 nm) para proporcionar (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(bencilamino)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (12,2 mg, 12%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,57 - 7,38 (m, 5H), 6,63 (d, $J = 6,4$, 1H), 4,29 (d, $J = 2,6$, 2H), 4,24 (dd, $J = 11,9$, 5,1, 1H), 4,02 (t, $J = 9,1$, 1H), 3,90 (t, $J = 6,6$, 1H), 3,55 (d, $J = 13,3$, 1H), 3,44 (dt, $J = 13,0$, 6,7, 3H), 3,26 (dd, $J = 13,2$, 9,7, 1H), 1,30 (t, $J = 7,3$, 3H);

EM (m/z): 337; 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 36: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de metilo (compuesto n.º 49)

A (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) en THF seco (12 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,09 ml; 0,52 mmol; 1,30 eq.). Se enfrió la mezcla hasta 0°C luego se añadió cloroformiato de metilo (0,05 ml, 0,60 mmol, 1,50 eq.) gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se aisló el producto deseado mediante cromatografía ultrarrápida (columna KPNH, del 10 al 100% de MeOH/DCM) para proporcionar [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de metilo (19,6 mg, 16%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,13 (d, $J = 6,8$, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,06 (t, $J = 4,7$, 1H), 3,98 (ddd, $J = 28,5$, 13,7, 6,9, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,64 (dd, $J = 12,1$, 6,2, 1H), 3,56 (dd, $J = 9,2$, 4,5, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 1,19 (t, $J = 7,0$, 3H);

EM (m/z): 306; 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 37: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(dimetilamino)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 51)

A (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carbaldehído (40,00 mg; 0,16 mmol; 1,00 eq.) en MeOH (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (15,89 mg; 0,19 mmol; 1,20 eq.) y cianoborohidruro de sodio (5,10 mg; 0,08 mmol; 0,50 eq.) en 0,5 ml de MeOH. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se aisló el producto deseado mediante cromatografía ultrarrápida (columna KPNH, del 0 al 100% de MeOH/DCM, 15CV) para proporcionar (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[(dimetilamino)metil]-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (9,6 mg, 21%) como un

sólido blanco (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,24 (d, $J = 6,5$, 1H), 4,11 (t, $J = 5,8$, 1H), 3,98 (t, $J = 4,8$, 1H), 3,71 (td, $J = 9,0$, 2,0, 1H), 3,25 (ddd, $J = 18,0$, 10,1, 6,2, 3H), 2,71 (dd, $J = 13,3$, 2,1, 1H), 2,51 (dd, $J = 13,2$, 9,0, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,16 (t, $J = 7,2$, 3H);

5 EM (m/z): 275; 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 38: 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (compuesto n.º 59)

10 A (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-metoxi-N-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (100,00 mg; 0,33 mmol; 1,00 eq.) en THF (1,00 ml) se le añadió gota a gota bromuro de fenetilmagnesio (1,96 ml; 1,00 M; 1,96 mmol; 6,00 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h, luego se añadió de nuevo lentamente bromuro de fenetilmagnesio (1,96 ml; 1,00 M; 1,96 mmol; 6,00 eq.) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más bromuro de fenetilmagnesio (1,96 ml; 1,00 M; 1,96 mmol; 6,00 eq.) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, se concentró, se añadió más agua y se liofilizó. Se usó la mitad del producto en bruto en la siguiente etapa. La otra
15 mitad se purificó mediante HPLC prep. (el 10% de B durante 5 min luego hasta el 40% de B a lo largo de 20 min, TFA al 0,1%, 220 nm) para proporcionar 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (12,7 mg, 8%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,31 - 7,08 (m, 5H), 6,52 (d, $J = 6,3$, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,41 (d, $J = 6,6$, 2H), 2,92 (dd, $J = 18,5$, 5,9, 4H), 1,28 (t, $J = 7,3$, 3H);

20 EM (m/z): 350; 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 39: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-etilamino-5-((S)-1-hidroxi-3-fenil-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 53)

25 A 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona en bruto (200,00 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.) en MeOH (3,00 ml) se le añadió borohidruro de sodio (21,59 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se aisló el producto deseado mediante HPLC prep. (el 0% de B durante 10 min, luego hasta el 30% de B durante 10 min, TFA al 0,1%, 220 nm) para proporcionar (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-etilamino-5-((S)-1-hidroxi-3-fenil-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (1,9 mg, 1%) como un sólido blanco (una vez liofilizado).

30 ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,29 - 7,18 (m, 4H), 7,15 (t, $J = 7,2$, 1H), 6,62 (d, $J = 6,5$, 1H), 4,21 (t, $J = 6,4$, 1H), 3,91 (t, $J = 6,1$, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 1H), 1,92 (d, $J = 9,1$, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,28 (t, $J = 7,3$, 3H);

EM (m/z): 352; 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Estereoquímica asignada arbitraria de 6-alcohol.

35 **EJEMPLO 40:** (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-etilamino-5-((R)-1-hidroxi-3-fenil-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 54)

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-Etilamino-5-((R)-1-hidroxi-3-fenil-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol fue el otro isómero aislado de 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (1,5 mg, 1%).

40 ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,19 - 7,08 (m, 4H), 7,05 (t, $J = 7,2$, 1H), 6,49 (d, $J = 6,7$, 1H), 4,15 (t, $J = 6,3$, 1H), 3,83 (t, $J = 5,5$, 1H), 3,75 (d, $J = 9,5$, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 1H), 2,55 (ddd, $J = 13,5$, 9,7, 6,9, 1H), 1,86 - 1,56 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,3$, 3H);

EM (m/z): 352 ; 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Estereoquímica asignada arbitraria de 6-alcohol.

45 **EJEMPLO 41:** 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-4-fenilbutan-1-ona (compuesto n.º 60)

De manera similar al ejemplo 38, se obtuvo 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-4-fenilbutan-1-ona a partir de 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-N-metoxi-N-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carboxamida (100,00 mg; 0,33 mmol; 1,00 eq.) y bromuro de 3-(fenil)propilmagnesio (1,96 ml; 1,00 M; 1,96 mmol; 6,00 eq.) como un sólido pegajoso blanco (una vez liofilizado) (16,5 mg, 11%).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (t, $J = 7,6$, 2H), 7,17 (d, $J = 6,7$, 3H), 6,53 (d, $J = 6,2$, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 7,4$, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,41 (d, $J = 7,1$, 2H), 2,62 (t, $J = 7,5$, 4H), 1,91 (dd, $J = 15,1$, 7,4, 2H), 1,29 (t, $J = 7,3$, 3H);

EM (m/z): 364; 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **EJEMPLO 42: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)1-hidroxi-4-fenilbutil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 55)**

De manera similar al ejemplo 39, se obtuvo (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)1-hidroxi-4-fenilbutil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol como un aceite incoloro a partir de 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (200,00 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.) (4 mg, 2%).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,39 - 7,03 (m, 5H), 6,59 (d, $J = 6,6$, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,62 (d, $J = 3,2$, 2H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 2,81 - 2,53 (m, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,80 - 1,44 (m, 3H), 1,28 (t, $J = 7,3$, 3H);

EM (m/z): 366; 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Estereoquímica asignada arbitraria de 6-alcohol.

20 **EJEMPLO 43: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)1-hidroxi-4-fenilbutil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 56)**

De manera similar al ejemplo 38, se obtuvo (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)1-hidroxi-4-fenilbutil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol como un aceite incoloro a partir de 1-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-il]-3-fenilpropan-1-ona (200,00 mg; 0,57 mmol; 1,00 eq.) (2,4 mg, 1%).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (d, $J = 7,6$, 3H), 7,19 (s, 2H), 6,61 (d, $J = 6,5$, 1H), 4,18 (t, $J = 6,5$, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,84 - 3,70 (m, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 3H), 2,64 (s, 2H), 1,78 (dd, $J = 16,7$, 9,3, 1H), 1,58 (d, $J = 63,1$, 3H), 1,28 (t, $J = 7,2$, 3H);

EM (m/z): 366; 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Estereoquímica asignada arbitraria de 6-alcohol.

EJEMPLO 44: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de fenilo (compuesto n.º 63)

De manera similar al ejemplo 36, se obtuvo [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de fenilo a partir de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) y cloridocarbonato de fenilo (0,05 ml; 0,40 mmol; 1,00 eq.). Se aislaron 96 mg (el 65%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (t, $J = 7,8$, 2H), 7,28 (t, $J = 7,4$, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$, 2H), 6,17 (d, $J = 6,9$, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 4,09 (t, $J = 4,7$, 1H), 3,76 (dd, $J = 12,0$, 2,2, 1H), 3,64 (dd, $J = 12,0$, 6,2, 1H), 3,58 (dd, $J = 9,0$, 4,3, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 1,34 (t, $J = 6,9$, 3H);

40 EM (m/z): 368; 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 45: [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de bencilo (compuesto n.º 62)

De manera similar al ejemplo 36, se obtuvo [(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]etilcarbamato de bencilo a partir de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (100,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) y

cloridocarbonato de bencilo (0,06 ml, 0,40 mmol; 1,00 eq.). Se aislaron 69 mg (el 45%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (t, *J* = 7,8, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,4, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,17 (d, *J* = 6,9, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,7, 1H), 3,76 (dd, *J* = 12,0, 2,2, 1H), 3,64 (dd, *J* = 12,0, 6,2, 1H), 3,58 (dd, *J* = 9,0, 4,3, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 1,34 (t, *J* = 6,9, 3H);

EM (m/z): 382; 383 [M+H]⁺.

EJEMPLO 46: N-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-hidroxiometil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)-N-etil-3,3-dimetil-butiramida (compuesto n.º 104)

Se obtuvo N-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-hidroxiometil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)-N-etil-3,3-dimetil-butiramida a partir de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-etilamino-5-hidroxiometil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (200,00 mg; 0,81 mmol; 1,00 eq.) y ácido 3,3-dimetilbutírico (0,12 ml; 0,97 mmol; 1,20 eq.). Se aislaron 40,0 mg (el 10,8%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,26 (d, *J* = 7,1, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,07 (t, *J* = 5,1, 1H), 3,99 (dt, *J* = 14,8, 7,7, 2H), 3,78 (dd, *J* = 12,0, 2,2, 1H), 3,67 (dd, *J* = 12,1, 6,2, 1H), 3,57 (dd, *J* = 9,0, 4,7, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 2,62 (q, *J* = 16,1, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1, 3H), 1,09 (s, 9H);

EM (m/z): 346; 347 [M+H]⁺.

EJEMPLO 47: 2-etilamino-5-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-[1,2,3]triazol-1-ilmetil]-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (compuesto n.º 67)

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadieron (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(azidometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol (40 mg, 0,15 mmol, 1,00 eq.), virutas de cobre (66 mg; 1,05 mmol; 7,00 eq.) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (7,5 mg; 0,03 mmol; 0,20 eq.). Se vació el matraz y se llenó con nitrógeno. Se repitió este procedimiento dos veces antes de añadir etanol (0,5 ml)/agua (0,7 ml)/2-metilpropan-2-ol (1,3 ml) y 2-fenilbut-3-in-2-ol (22 mg; 0,45 mmol; 3,00 eq.) a la mezcla y se agitó durante 24 h hasta completarse la reacción. Se confirmó la formación de producto mediante CLEM. Se diluyó la disolución con 2 ml de H₂O, se secó y se separó con HPLC prep. basada en masas para proporcionar el producto deseado. Rendimiento: 21% (16 mg, sólido blanquecino).

Se prepararon los compuestos siguientes de manera similar.

Compuesto n.º 95

400 MHz, DMSO-d₆: δ 10,41 (s, 1H), 7,37-8,09 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,70-5,79 (m, 4H), 4,32-4,71 (m, 3H), 4,04-4,06 (m, 1H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,25-3,44 (m, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,13 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 498,0 (M+H), RT 2,65 min, 99,1% (máx.), 99,3% (254 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,64 min, 99,41% (máx.), 99,21% (254 nm).

Compuesto n.º 65

400 MHz, DMSO-d₆: δ 7,88 (s, 1H), 5,81 (s, 1 H), 5,17 (s, 2H), 4,50-4,71 (m, 2H), 4,11-4,14 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 7H), 2,17 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,12 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 422,2 (M+H-TFA), RT 1,86 min, 91,11% (máx.), 93,37% (220 nm).

Compuesto n.º 96

400 MHz, DMSO-d₆: δ 10,49 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,49-6,50 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,30-5,36 (m, 2H), 4,51-4,75 (m, 2H), 4,11-4,14 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,13 (s, 1H).

40 CLEM: (Método B) 409,3 (M+H), RT 2,82 min, 95,76% (máx.), 93,66% (254 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,82 min, 96,99% (máx.), 96,51% (220 nm).

ES 2 568 603 T3

Compuesto n.º 97

400 MHz, DMSO-d6: δ 10,42 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,26-7,85 (m, 5H), 6,50 (d, J = 6,52 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,72-4,77 (m, 1H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,10-4,13 (m, 1H), 3,50-3,88 (m, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 1,16 (t, J = Hz, 3H).

5 CLEM: (Método A) 462,0 (M+H), RT 1,46 min, 96,39% (máx.), 95,56% (254 nm).

HPLC: (Método B) RT 3,61 min, 98,15% (máx.), 97,65% (220 nm).

Compuesto n.º 66

10 400 MHz, DMSO-d6: δ 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,76-6,77 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,96-5,97 (m, 2H), 5,23-5,27 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,62-4,66 (m, 1H), 4,38-4,44 (m, 1H), 3,97 (t, J = 5,92 Hz, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,18Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 479,0 (M+H), RT 2,11 min, 96,40% (máx.), 97,40% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,08 min, 96,98% (máx.), 96,57% (220 nm).

Compuesto n.º 67

15 400 MHz, DMSO-d6: δ 10,42 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,18-7,44 (m, 5H), 6,52-6,53 (m, 1H), 5,85-5,87 (m, 3H), 4,68-4,72 (m, 1H), 4,52-4,54 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 3,87-3,89 (m, 1H), 3,78-3,81 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,04 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 420,3 (M+H-TFA), RT 2,21 min, 91,36% (máx.), 91,49% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,28 min, 95,50% (máx.), 95,05% (220 nm).

Compuesto n.º 68

20 400 MHz, DMSO-d6: δ 7,73 (s, 1H), 7,23-7,39 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,94-5,97 (m, 1H), 5,75-5,79 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,60-4,64 (m, 1H), 4,40-4,42 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,81-3,82 (m, 1H), 3,12-3,73 (m, 1H), 3,46-3,48 (m, 1H), 3,40-3,42 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 2H), 1,04 (t, J = Hz, J = 7,18Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 406,2 (M+H), RT 1,97 min, 96,77% (máx.), 96,00% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 1,98 min, 96,70% (máx.), 96,73% (220 nm).

25 Compuesto n.º 69

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,12-8,21 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,43-7,43 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 6,05 (d, J = 6,20 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,09-5,15 (m, 2H), 4,53-4,57 (m, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 3,90-3,93 (m, 1H), 3,76-3,77 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,04-3,09 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 479,3 (M+H), RT 3,54 min, 99,26% (máx.), 99,20% (220 nm).

30 HPLC: (Método A) RT 3,63 min, 98,78% (máx.), 99,17% (220 nm).

Compuesto n.º 98

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00-8,21 (m, 1H), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,23-5,42 (m, 2H), 4,73-4,77 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H), 4,00-4,02 (m, 1H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,13-3,14 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

35 CLEM: (Método A) 555,0 (M+H), RT 3,802 min, 97,82% (máx.), 98,36% (254 nm).

HPLC: (Método A) RT 3,78 min, 99,12% (máx.), 98,58% (254 nm).

Compuesto n.º 70

ES 2 568 603 T3

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 6,13-6,13 (m, 1H), 5,28-5,32 (m, 2H), 4,69-4,73 (m, 1H), 4,47-4,53 (m, 1H), 3,96-3,99 (m, 1H), 3,79-3,81 (m, 1H), 3,64-3,64 (m, 1H), 3,14 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 6,64 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 474,0 (M+H), RT 2,88 min, 96,13% (máx.), 95,61% (220 nm).

5 HPLC: (Método A) RT 3,05 min, 96,05% (máx.), 95,31% (220 nm).

Compuesto n.º 71

400 MHz, DMSO-d6: δ 7,75 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 6,78-6,80 (m, 2H), 6,60-6,63 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,53-4,63 (m, 3H), 4,37-4,39 (m, 1H), 3,11-3,96 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 2,49 (s, 1H), 1,04 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 419,3 (M+H), RT 1,72 min, 98,06% (máx.), 98,21% (220 nm).

10 HPLC: (Método A) RT 1,72 min, 98,02% (máx.), 97,98% (220 nm).

Compuesto n.º 72

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,12 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,03-7,06 (m, 1H), 6,21-6,35 (m, 1H), 5,29-5,40 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,68-4,72 (m, 1H), 4,50-4,52 (m, 1H), 4,01-4,02 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,17-3,19 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

15 CLEM: (Método A) 484,0 (M+H), RT. 3,19 min, 97,31% (máx.), 97,72% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 3,22 min, 98,55% (máx.), 98,65% (220 nm).

Compuesto n.º 73

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,12 (s, 1H), 7,36-7,56 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,68-4,72 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,17-3,17 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

20 CLEM: (Método A) 431,3 (M+H), RT 2,55 min, 97,26% (máx.), 97,44% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,58 min, 96,52% (máx.), 96,44% (220 nm).

Compuesto n.º 74

25 400 MHz, DMSO-d6: δ 8,10-8,13 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,96 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,00 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 3,70-3,72 (m, 1H), 3,12-3,14 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 422,0 (M+H), RT 2,09 min, 98,95% (máx.), 98,60% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,13 min, 98,35% (máx.), 98,44% (220 nm).

Compuesto n.º 75

30 400 MHz, DMSO-d6: δ 8,10 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 5,40-5,43 (m, 2H), 5,16-5,19 (m, 1H), 4,71 (d, J = 2,28 Hz, 2H), 4,45-4,68 (m, 3H), 3,99-4,02 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 3H), 3,16-3,37 (m, 3H), 1,04 (t, J = Hz, J = 7,18Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 436,3 (M+H), RT 2,02 min, 98,91% (máx.), 98,75% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,13 min, 98,60% (máx.), 98,98% (220 nm).

Compuesto n.º 76

35 400 MHz, DMSO-d6: δ 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,86-6,98 (m, 3H), 6,17 (d, J = 5,68 Hz, 2H), 5,10-5,28 (m, 5H), 4,66-4,70 (m, 2H), 4,43-4,49 (m, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 3,41-3,74 (m, 2H), 3,11-3,41 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,44 Hz, 3H), 1,06 (t, J = Hz, 3H).

ES 2 568 603 T3

CLEM: (Método A) 450,0 (M+H), RT 2,26 min, 95,99% (máx.), 97,05% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,27 min, 97,61% (máx.), 97,24% (220 nm).

Compuesto n.º 101

5 400 MHz, DMSO-d6: δ 8,14 (s, 1H), 6,95-7,08 (m, 1H), 6,51-6,52 (m, 1H), 6,32-6,34 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 3,37-4,16 (m, 7H), 1,14 (t, J = 7,10 Hz, 3H).

CLEM: (Método B) 421,0 (M+H-TFA), RT 3,49 min, 90,91% (máx.), 91,70% (220 nm).

HPLC: (Método B) RT 3,60 min, 93,91% (máx.), 93,29% (254 nm).

Compuesto n.º 77

10 400 MHz, DMSO-d6: δ 8,09 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 5,21-5,40 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,68-4,72 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,17-3,31 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 420,0 (M+H), RT 2,98 min, 98,18% (máx.), 98,30% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,98 min, 97,94% (máx.), 97,94% (220 nm).

Compuesto n.º 78

15 400 MHz, DMSO-d6: δ 8,11 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,99-7,15 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 5,33-5,42 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 2H), 3,14-3,15 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 440,0 (M+H), RT 3,10 min, 99,03% (máx.), 99,09% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 3,23 min, 97,75% (máx.), 97,80% (220 nm).

20 Compuesto n.º 79

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,13 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,85-6,96 (m, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,23-5,39 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,49-4,51 (m, 1H), 3,99-4,01 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,15-3,35 (m, 3H), 1,06 (s, 3H).

CLEM: (Método A) 424,3 (M+H), RT. 2,80 min, 97,86% (máx.), 97,89% (220 nm).

25 HPLC: (Método A) RT 2,94 min, 97,98% (máx.), 97,64% (220 nm).

Compuesto n.º 80

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,09 (s, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 6,51-6,62 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 5,25-5,30 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,12-3,31 (m, 3H), 1,06 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

30 CLEM: (Método A) 436,0 (M+H), RT 2,69 min, 97,54% (máx.), 97,45% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,72 min, 97,47% (máx.), 97,85% (220 nm).

Compuesto n.º 81

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,21 (s, 1H), 7,38-7,60 (m, 4H), 6,13 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 5,24 (s, 3H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 3,69-3,82 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,08-3,32 (m, 6H), 1,03 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

35 CLEM: (Método A) 484,0 (M+H), RT 2,16 min, 97,59% (máx.), 97,27% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,14 min, 97,49% (máx.), 97,73% (220 nm).

ES 2 568 603 T3

Compuesto n.º 82

400 MHz, DMSO-d6: δ 10,39 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,46-7,74 (m, 4H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,50-6,52 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,77-4,80 (m, 1H), 4,58-4,64 (m, 1H), 3,35-4,16 (m, 5H), 1,14 (t, J = 7,11 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 431,3 (M+H), RT 2,55 min, 97,92% (máx.), 97,59% (220 nm).

5 HPLC: (Método A) RT 2,56 min, 97,37% (máx.), 97,39% (220 nm).

Compuesto n.º 102

400 MHz, DMSO-d6: δ 10,54 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,13-8,22 (m, 4H), 6,99-7,41 (m, 4H), 6,52 (d, J = 6,28 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,74-4,79 (m, 1H), 4,56-4,61 (m, 1H), 3,81-4,14 (m, 5H), 1,16 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 435,3 (M+H), RT 1,69 min, 95,12% (máx.), 95,13% (220 nm).

10 HPLC: (Método A) RT 1,70 min, 96,42% (máx.), 96,51% (220 nm).

Compuesto n.º 83

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 7,02-7,05 (m, 1H), 6,51-6,57 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,26 (d, J = 3,36 Hz, 2H), 4,60-4,80 (m, 2H), 4,06-4,27 (m, 3H), 2,52-2,58 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,13 Hz, 3H).

15 CLEM: (Método A) 449,3 (M+H), RT 1,81 min, 94,91% (máx.), 95,54% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 1,79 min, 94,46% (máx.), 94,54% (220 nm).

Compuesto n.º 84

400 MHz, DMSO-d6: δ 9,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,71-7,06 (m, 4H), 6,19 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 5,11-5,31 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 3,41-3,82 (m, 3H), 3,14 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 6,80 Hz, 3H).

20

CLEM: (Método A) 422,0 (M+H), RT 2,23 min, 95,82% (máx.), 96,66% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,20 min, 96,51% (máx.), 96,26% (220 nm).

Compuesto n.º 85

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 6,92-7,20 (m, 3H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,16 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 5,13-5,41 (m, 4H), 4,93-4,96 (m, 2H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,46-4,48 (m, 1H), 3,11-4,21 (m, 6H), 1,22 (d, J = 6,04 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,08 Hz, 3H).

25

CLEM: (Método A) 450,3 (M+H), RT 2,35 min, 95,58% (máx.), 95,57% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,47 min, 97,29% (máx.), 97,24% (220 nm).

Compuesto n.º 86

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,11 (s, 1H), 7,29-7,43 (m, 3H), 6,94-6,99 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,15-6,17 (m, 1H), 5,22-5,41 (m, 4H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,47-4,49 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,12 (q, J = 6,68 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

30

CLEM: (Método A) 440,0 (M+H), RT 2,94 min, 98,26% (máx.), 98,21% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 3,10 min, 98,12% (máx.), 98,13% (220 nm).

Compuesto n.º 87

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,07 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 3H), 6,83-6,87 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,12-5,34 (m, 4H), 4,67-4,70

35

ES 2 568 603 T3

(m, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,70-3,72 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 420,3 (M+H), RT 2,96 min, 98,43% (máx.), 98,19% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,98 min, 97,54% (máx.), 97,51% (220 nm).

5 Compuesto n.º 88

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,10 (s, 1H), 6,86-7,12 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 5,13-5,31 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,43-4,49 (m, 1H), 3,72-3,98 (m, 6H), 3,35-3,36 (m, 1H), 3,13 (q, J = 7,16 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 436,0 (M+H), RT 2,52 min, 98,68% (máx.), 98,77% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,49 min, 98,98% (máx.), 98,82% (220 nm).

10 Compuesto n.º 89

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,13 (s, 1H), 7,11-7,36 (m, 4H), 6,12-6,14 (m, 1H), 5,19-5,21 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 3,69-4,12 (m, 3H), 3,10-3,12 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 424,0 (M+H), RT 2,70 min, 96,44% (máx.), 96,59% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,71 min, 98,53% (máx.), 98,49% (220 nm).

15 Compuesto n.º 90

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,10 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 6,95 (q, J = 8,72 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,48-5,61 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,01-5,02 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 3H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,02-4,05 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,19-3,21 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,22 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 450,0 (M+H), RT 2,14 min, 91,11% (máx.), 93,37% (220 nm).

20 HPLC: (Método A) RT 2,14 min, 94,18% (máx.), 94,06% (220 nm).

Compuesto n.º 91

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,26-5,33 (m, 2H), 4,43-4,69 (m, 2H), 3,97-3,99 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

25 CLEM: (Método A) 420,0 (M+H), RT 2,97 min, 98,63% (máx.), 98,27% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 3,06 min, 98,62% (máx.), 98,64% (220 nm).

Compuesto n.º 92

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,10 (s, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,30-5,39 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,18 Hz, 3H).

30 CLEM: (Método A) 440,0 (M+H), RT 3,11 min, 96,14% (máx.), 97,82% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 3,13 min, 98,16% (máx.), 98,14% (220 nm).

Compuesto n.º 93

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,09 (s, 1H), 7,02-7,14 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 5,21-5,50 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 3,99-4,00 (m, 1H), 3,70-3,32 (m, 3H), 3,14-3,16 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

35 CLEM: (Método A) 424,3 (M+H), RT 2,73 min, 99,27% (máx.), 99,37% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 2,76 min, 99,26% (máx.), 99,03% (220 nm).

Compuesto n.º 94

400 MHz, DMSO-d6: δ 8,08 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 2,16, 6,74 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 2,12, 6,72 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,08 (s; 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 3,73-3,99 (m, 3H), 3,32-0,00 (m, 1H), 3,16-0,00 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,05 (t, J = 7,24 Hz, 3H).

CLEM: (Método A) 462,3 (M+H), RT 3,87 min, 98,04% (máx.), 98,10% (220 nm).

HPLC: (Método A) RT 3,86 min, 97,12% (máx.), 97,35% (220 nm).

EJEMPLO 48: ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carboxílico

10 Se sintetizó el producto intermedio de ácido carboxílico de los esquemas 1 a 3 tal como sigue: A una suspensión de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (23 g, 93 mmol) en THF/ NaHCO₃ acuoso 1:1 (1200 ml) se le añadió TEMPO (3,2 g, 20 mmol) y bromuro de potasio (3,5 g, 30 mmol). Entonces se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió una disolución de hipoclorito de sodio (190 ml, base de cloro activo del 9%), gota a gota. Tras 1 h, se añadieron cantidades adicionales de disolución de hipoclorito de sodio (95 ml) y TEMPO (1,6 g, 10 mmol). Una vez que el análisis de CCF indicó que la reacción se había completado, se extrajo la disolución de reacción con dietil éter (2 X 250 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl 5 N hasta pH 5-6, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol/diclorometano (del 1% al 50%) para proporcionar el compuesto del título (23 g).

20 EM (m/z): 263 [M+H]⁺.

EJEMPLO 49: Ensayo de inhibición de la enzima O-GlcNAcasa humana

Un instrumento de manipulación de líquidos TTP LabTech Mosquito pipeteó 100 nl de la concentración apropiada de una disolución de inhibidor en DMSO al 100% (para el cálculo de una curva de respuesta a la dosis) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos (Aurora Biotechnologies, n.º de pieza 30311). Se añadieron los siguientes componentes de reacción hasta un volumen final de 10 μ l en tampón de McIlvaine (pH 6,5): hOGA con cola de His 20 nM y mono-beta-D-(2-desoxi-2-N-acetil)glucopiranosido de fluoresceína 10 μ M (FL-GlcNAc; Marker Gene Technologies Inc, n.º de pieza M1485). Se incubó la placa durante 60 min a temperatura ambiente y entonces se terminó la reacción mediante la adición de 10 μ l de tampón de parada (glicina 200 mM, pH 10,75). Se leyó la placa en una plataforma Envision en un formato fluorescente usando el espejo superior con 485 nm + amortiguador como ajuste del filtro de excitación y 520 nm como ajuste del filtro de emisión. Se representó gráficamente la cantidad de fluorescencia medida frente a la concentración de inhibidor para producir una curva de respuesta a la dosis sigmoidal, a partir de la cual se calculó una CI₅₀.

EJEMPLO 50: Ensayo para la determinación de la actividad celular para compuestos que inhiben la actividad O-GlcNAcasa

35 La inhibición de O-GlcNAcasa, que elimina O-GlcNAc de las proteínas celulares, da como resultado un aumento del nivel de proteínas O-GlcNAcadas en las células. Puede medirse un aumento de la O-GlcNAcación de las proteínas celulares mediante un anticuerpo, tal como CTD110.6, que se une a proteínas O-GlcNAcadas. Puede determinarse la cantidad de proteína O-GlcNAcada mediante la técnica de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

40 Pudieron utilizarse líneas celulares, tales como las células B35 de rata, PC-12 de rata y SH-SY5Y humanas, que expresan niveles endógenos de O-GlcNAcasa. Se sembraron las células en placas de 96 pocillos a una densidad de aproximadamente 10.000 células/pocillo. Se disolvieron los compuestos que iban a someterse a prueba en DMSO como disolución madre 10 mM, y entonces se diluyeron en primer lugar con DMSO y luego con medios de cultivo usando la estación de trabajo Bravo. Se trataron las células con compuestos diluidos durante 45 aproximadamente 16 horas. Normalmente, se usaron ocho etapas de dilución de 4 veces, comenzando a 25 mM hasta alcanzar una concentración de inhibidor final deseada para medir una respuesta dependiente de la concentración de compuesto en las células. Para preparar un lisado celular se retiraron los medios de las células tratadas con compuesto y se lavaron las células una vez con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) y luego se lisaron durante 30 minutos en 100 μ l/pocillo de tampón RIPA enfriado con hielo que contenía un cóctel de inhibidor de proteasa.

La parte de ELISA del ensayo se realizó en placas de EIA/RIA que se recubrieron durante la noche a 4°C con 80 µl/pocillo de lisado celular. Al día siguiente se lavaron los pocillos 6 veces con 200 µl de tampón de lavado (Tween 20 al 0,05% en DPBS). Se bloquearon los pocillos con 200 µl de tampón de bloqueo (BSA al 1%, Tween20 al 0,05% en DPBS) durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se lavó cada pocillo 6 veces con 200 µl de tampón de lavado. Se añadió el anticuerpo anti-O-GlcNAc, CTD110.6 (Covance, Princeton, NJ) a 100 µl/pocillo a una concentración de 10 µg/ml. Se incubaron las placas durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se lavaron los pocillos 6 veces con 200 µl/pocillo de tampón de lavado. Para detectar la cantidad de CTD110.6 unido al lisado celular, se añadió IgM de cabra anti-ratón conjugada con fosfatasa alcalina (diluida 1:500 en tampón de bloqueo) a 100 µl/pocillo y se incubó durante 45 min a temperatura ambiente. Entonces se lavó cada pocillo 6 veces con 200 µl/pocillo de tampón de lavado. Se añadieron comprimidos de PNPP disueltos en tampón de sustrato de dietanolamina y 100 µl/pocillo como reactivo de detección. Se incubó la reacción de detección durante 25 min a temperatura ambiente y se leyó la absorbancia a 405 nm.

Se representó gráficamente la cantidad de proteína O-GlcNAc, tal como se detectó mediante el ensayo de ELISA, para cada concentración del compuesto de prueba usando algoritmos de ajuste de curva patrón para curvas de respuesta a la dosis sigmoidales. Se determinaron los valores para un ajuste de curva logístico de cuatro parámetros de los datos, siendo el punto de inflexión de la curva el valor de potencia para el compuesto de prueba.

EJEMPLO 51: Preparaciones farmacéuticas

(A) Viales de inyección: Se ajustó una disolución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada hasta pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtró en condiciones estériles, se transfirió a viales de inyección, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada inyección vial contenía 5 mg de principio activo.

(B) Supositorios: Se fundió una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contenía 20 mg de principio activo.

(C) Disolución: Se preparó una disolución a partir de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajustó el pH a 6,8, y se enrasó la disolución hasta 1 l y se esterilizó mediante irradiación. Esta disolución podía usarse en forma de colirio.

(D) Pomada: Se mezclaron 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

(E) Comprimidos: Se prensó una mezcla de 1 kg de un principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para dar comprimidos de manera convencional de tal manera que cada comprimido contenía 10 mg de principio activo.

(F) Comprimidos recubiertos: Se prensaron comprimidos de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubrieron de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

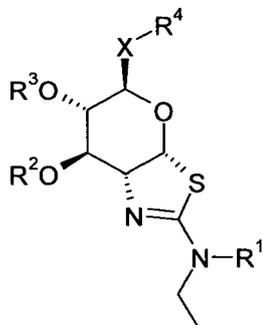
(G) Cápsulas: Se introdujeron 2 kg de un principio activo según la invención en cápsulas de gelatina dura de manera convencional de tal modo que cada cápsula contenía 20 mg del principio activo.

(H) Ampollas: Se filtró en condiciones estériles una disolución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada, se transfirió a ampollas, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada ampolla contenía 10 mg de principio activo.

(I) Pulverización para inhalación: Se disolvieron 14 g de un principio activo según la invención en 10 l de disolución isotónica de NaCl, y se transfirió la disolución a recipientes de pulverización disponibles comercialmente con un mecanismo de bomba. La disolución podía pulverizarse en la boca o en la nariz. Un disparo de pulverización (aproximadamente 0,1 ml) correspondía a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

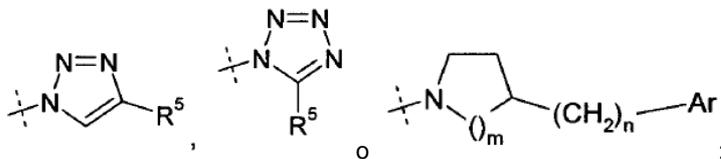
1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

- 5 R¹ indica Y, COA, COOA, COO-(CH₂)_n-Ar, COO-(CH₂)_n-Cyc;
 R², R³ indican independientemente entre sí Y o SO₂Y;
 R⁴ indica Cl, Br, I, COOY, SO₂Y, CN, CAr₃, (CH₂)_m-Ar,



R⁵ indica (CH₂)_n-Ar, (CH₂)_n-Cyc, (CH₂)_n-Het, (CH₂)_n-O-Ar, (CH₂)_n-CY(OH)-Ar, (CH₂)_n-CO-Ar o (CH₂)_n-NYAr;

- 10 X indica CH₂, CO o CH(OH);

Y indica H o A;

A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal y/o en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse con un grupo -CH=CH-;

- 15 Cyc indica cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal y/o que pueden sustituirse por Ar;

Ar indica un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 3-12 átomos de C, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, CN y fenoxilo;

- 20 Het indica un heterociclo mono, bi o tricíclico insaturado o aromático que tiene 1-12 átomos de C y 1-4 átomos de N, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO₂Y, SO₂Ar, CN y tiofenilo;

Hal indica F, Cl, Br o I;

m indica 1, 2 ó 3; y

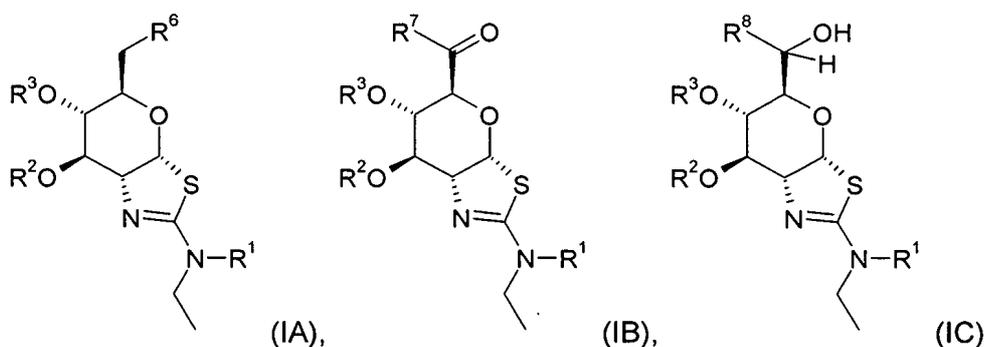
- 25 n indica 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

y/o sal fisiológicamente aceptable del mismo.

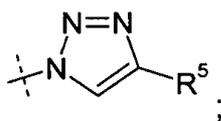
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 , R^2 , R^3 indican independientemente entre sí H o A, preferiblemente H.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^5 indica $(CH_2)_n$ -Ar, $(CH_2)_n$ -Cyc, $(CH_2)_n$ -Het, $(CH_2)_n$ -O-Ar o $CY(OH)$ -Ar.

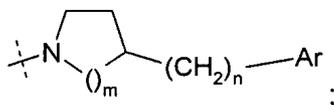
5 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la subfórmula (IA), (IB) o (IC)



en las que



R^6 indica Cl, Br, I, COOY, CAr_3 o



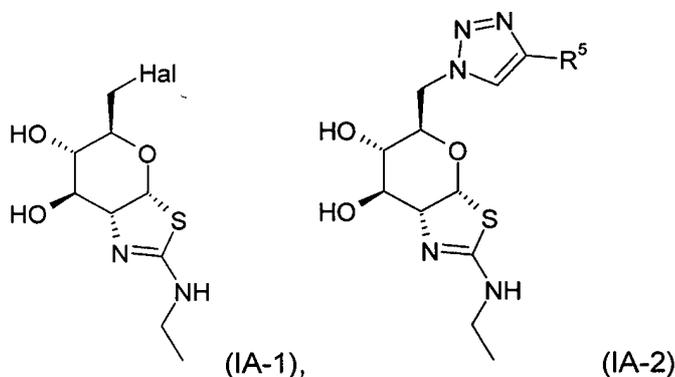
R^7 indica $(CH_2)_m$ -Ar o

10 R^8 indica $(CH_2)_m$ -Ar; y

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y, Ar, Het, m y n tienen el significado tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;

y/o sal fisiológicamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, que tiene la subfórmula (IA-1) o (IA-2)



15 en las que

Hal indica Cl, Br o I; y

R⁵ e Y tienen el significado tal como se definió en la reivindicación 4;

y/o sal fisiológicamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

5 A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal;

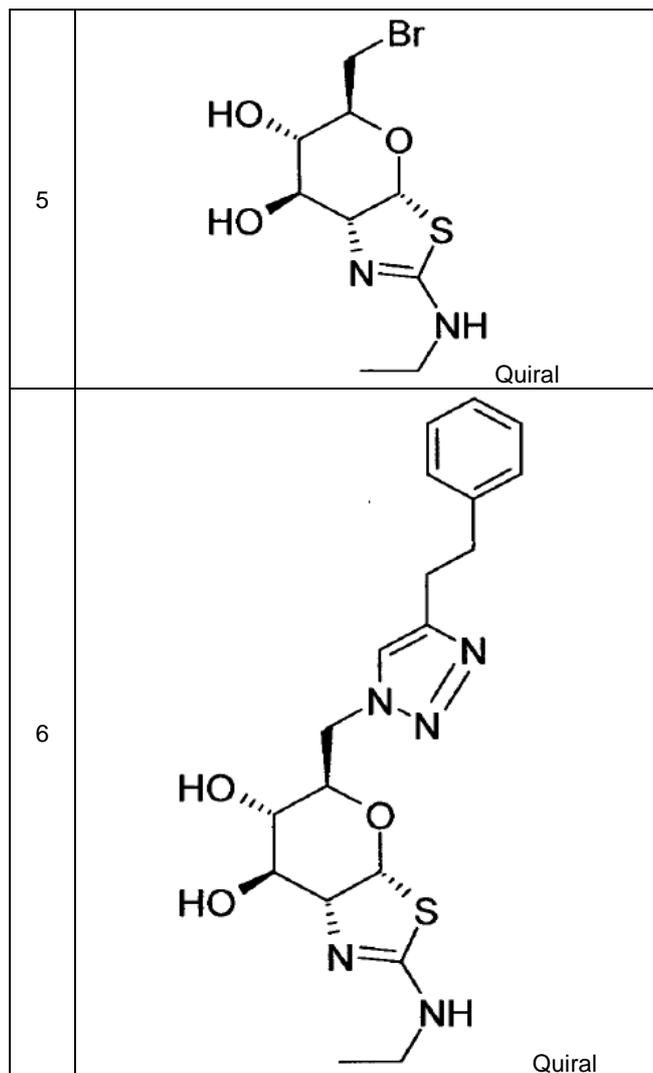
Ar indica un carbociclo mono o bicíclico aromático que tiene 3-12 átomos de C, que pueden sustituirse con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CY₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, SO₂Y, CN y fenoxilo;

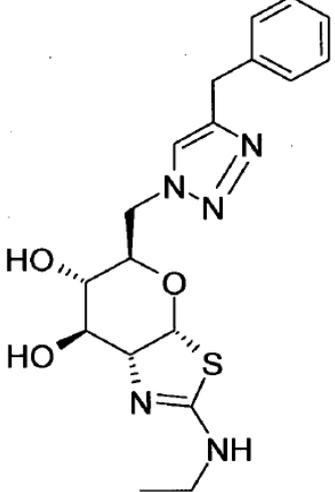
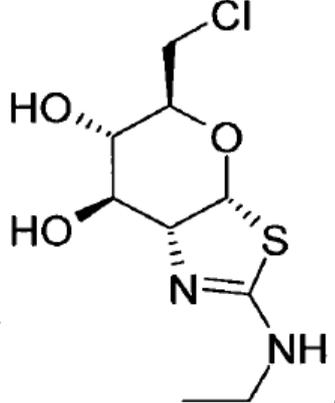
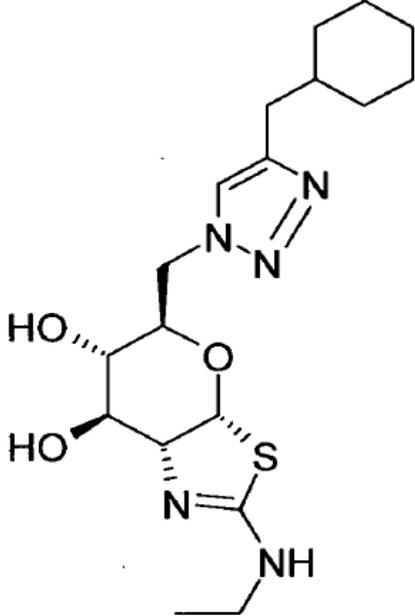
10 Het indica un heterociclo mono, bi o tricíclico insaturado o aromático que tiene 2-12 átomos de C y 1-3 átomos de N, que pueden estar mono, di o trisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, (CH₂)_n-OY, (CY₂)_n-NYY, SO₂Y, SO₂Ar, CN y tiofenilo;

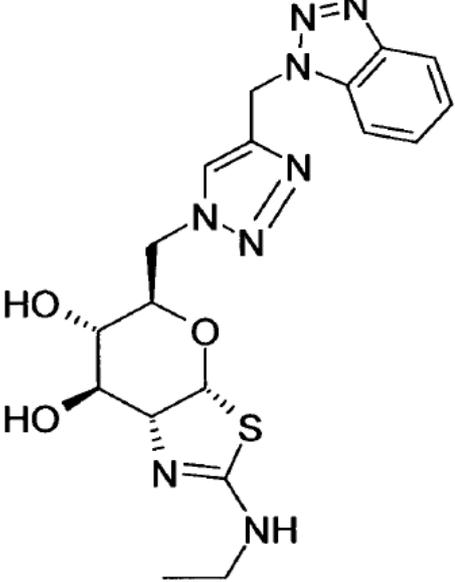
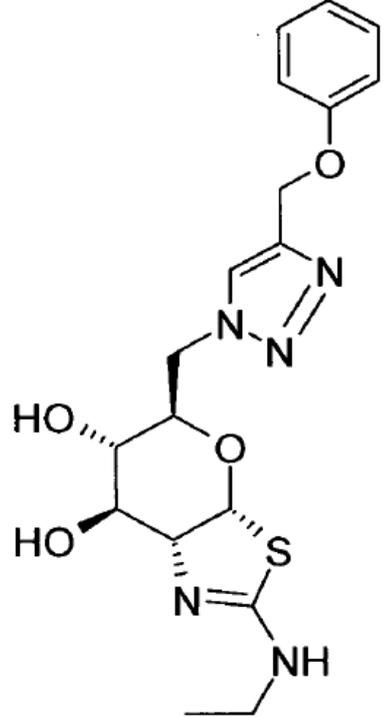
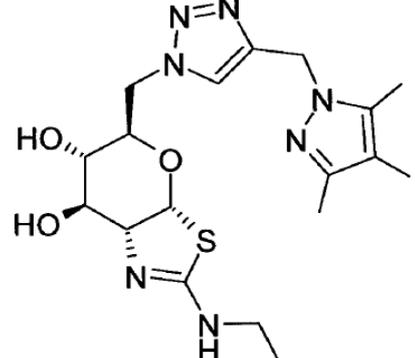
y/o

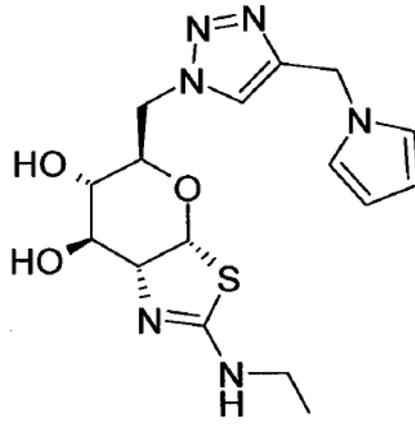
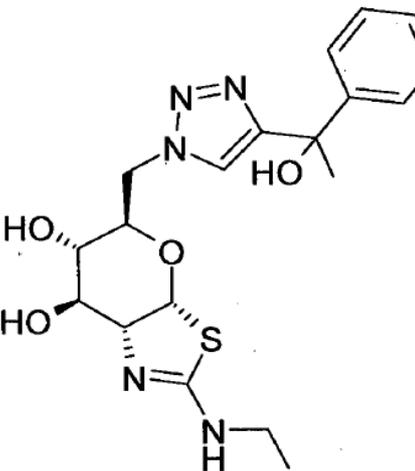
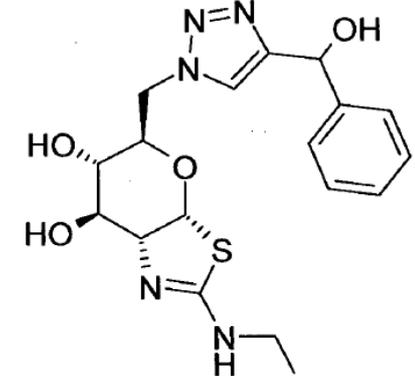
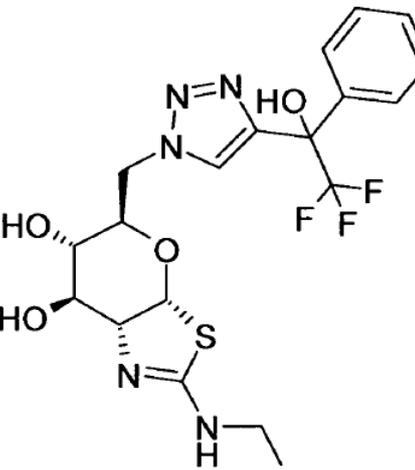
n indica 0, 1, 2, 3 ó 4.

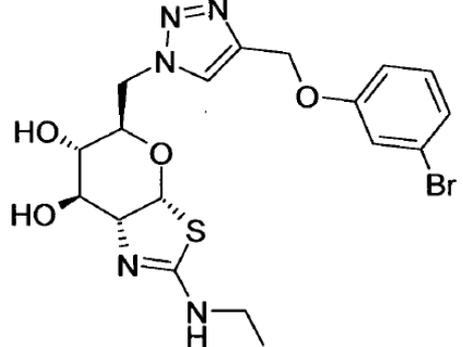
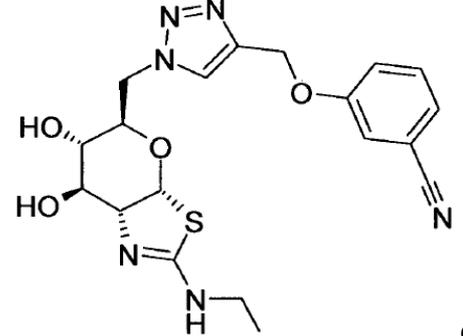
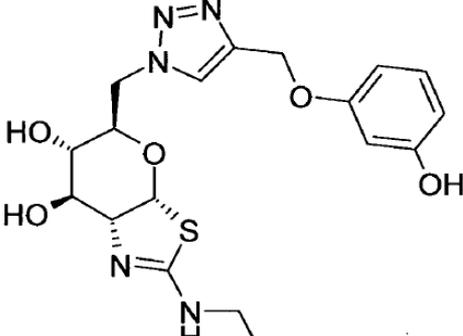
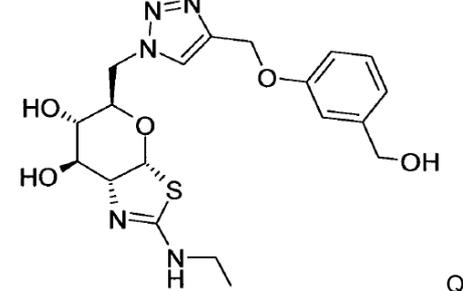
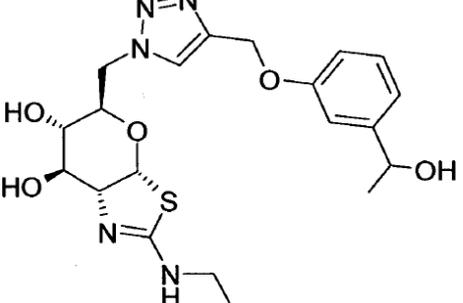
7. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo de

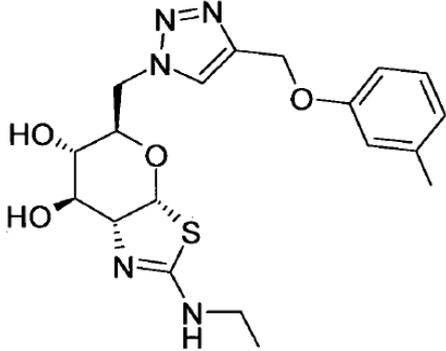
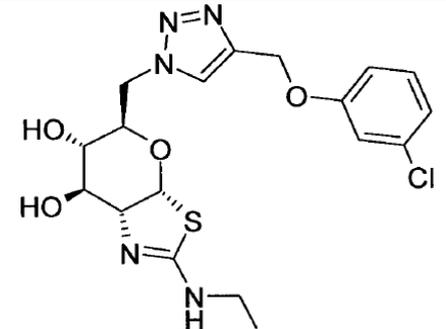
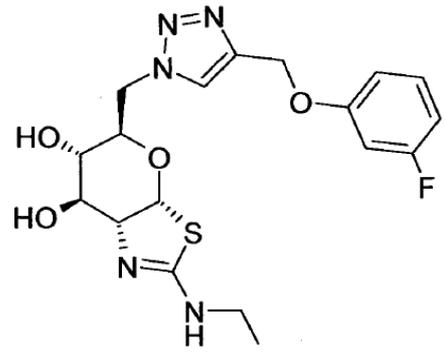
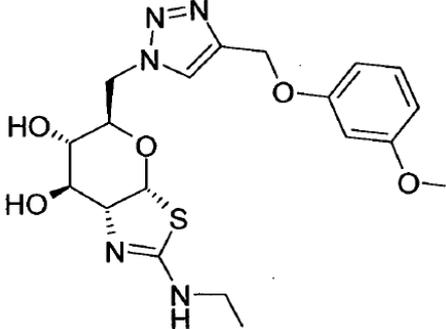
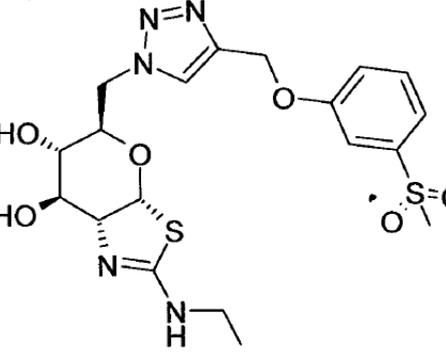


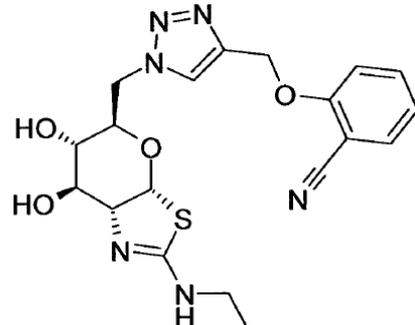
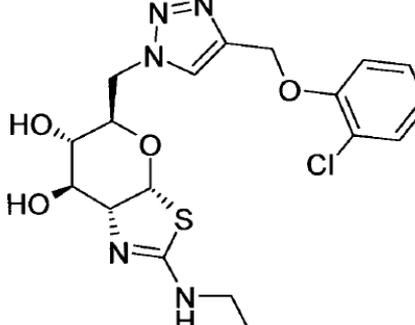
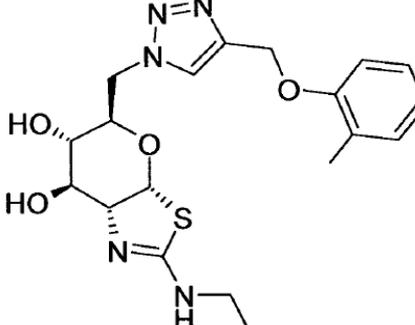
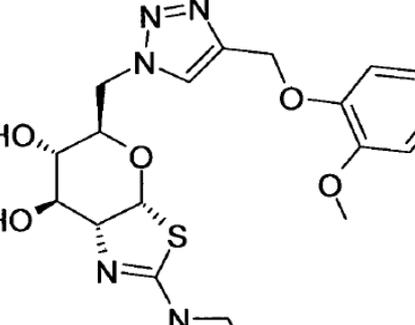
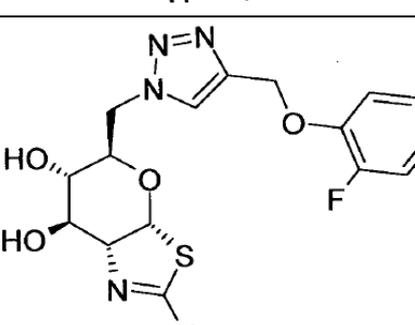
<p>14</p>	 <p>Quiral</p>
<p>32</p>	 <p>Quiral</p>
<p>50</p>	 <p>Quiral</p>

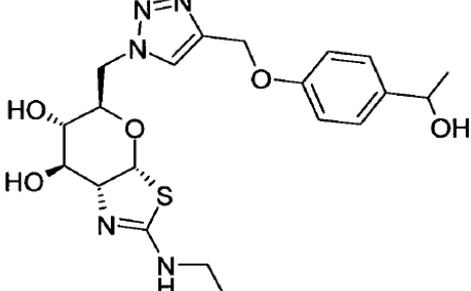
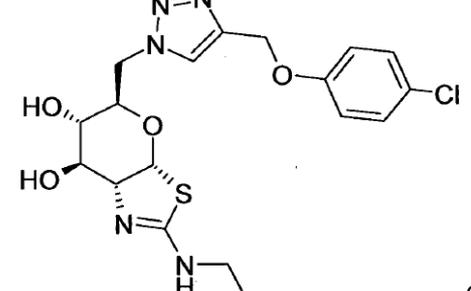
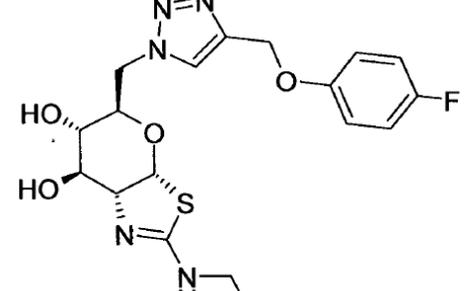
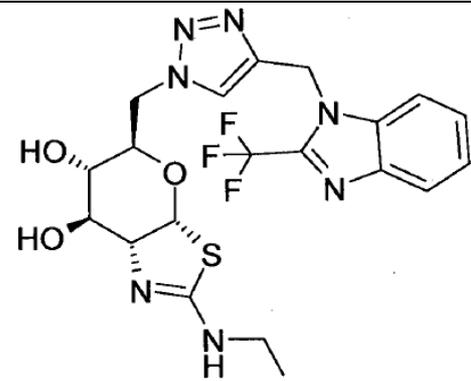
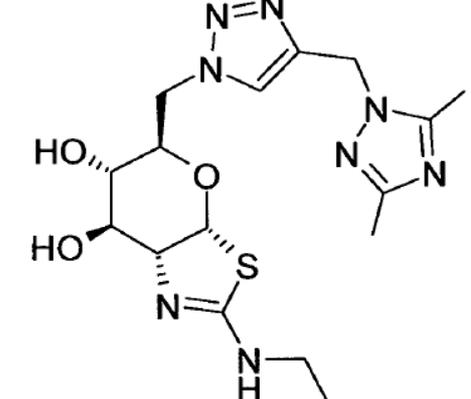
<p>57</p>	 <p>Quiral</p>
<p>58</p>	 <p>Quiral</p>
<p>65</p>	 <p>Quiral</p>

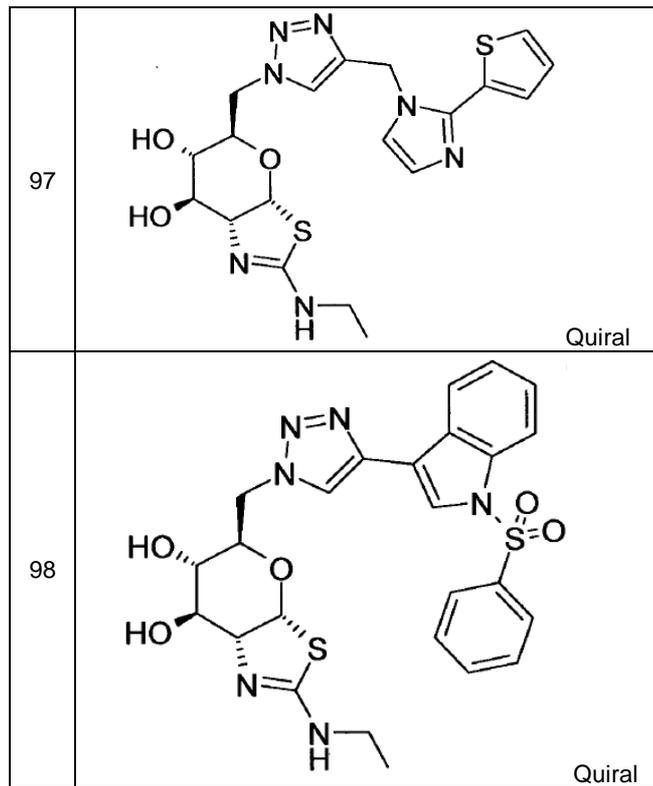
66	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
67	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
68	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
70	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

72	 Quiral
73	 Quiral
74	 Quiral
75	 Quiral
76	 Quiral

77		Quiral
78		Quiral
79		Quiral
80		Quiral
81		Quiral

82	 <p>Chemical structure 82: A pyranose ring with hydroxyl groups at C2 and C3, and a 1,2,4-triazole ring at C4. The triazole ring is substituted with a benzyl group at C5 and a cyano group at C6. The benzyl group is further substituted with a 2-cyano-3-phenoxyphenyl group.</p>	Quiral
86	 <p>Chemical structure 86: A pyranose ring with hydroxyl groups at C2 and C3, and a 1,2,4-triazole ring at C4. The triazole ring is substituted with a benzyl group at C5 and a cyano group at C6. The benzyl group is further substituted with a 3-chlorophenoxy group.</p>	Quiral
87	 <p>Chemical structure 87: A pyranose ring with hydroxyl groups at C2 and C3, and a 1,2,4-triazole ring at C4. The triazole ring is substituted with a benzyl group at C5 and a cyano group at C6. The benzyl group is further substituted with a 3-methylphenoxy group.</p>	Quiral
88	 <p>Chemical structure 88: A pyranose ring with hydroxyl groups at C2 and C3, and a 1,2,4-triazole ring at C4. The triazole ring is substituted with a benzyl group at C5 and a cyano group at C6. The benzyl group is further substituted with a 3-methoxyphenoxy group.</p>	Quiral
89	 <p>Chemical structure 89: A pyranose ring with hydroxyl groups at C2 and C3, and a 1,2,4-triazole ring at C4. The triazole ring is substituted with a benzyl group at C5 and a cyano group at C6. The benzyl group is further substituted with a 3-fluorophenoxy group.</p>	Quiral

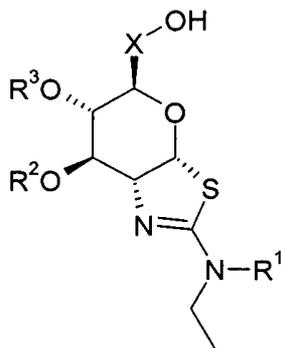
90		Quiral
92		Quiral
93		Quiral
95		Quiral
96		Quiral



y/o sal fisiológicamente aceptable del mismo.

8. Procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de:

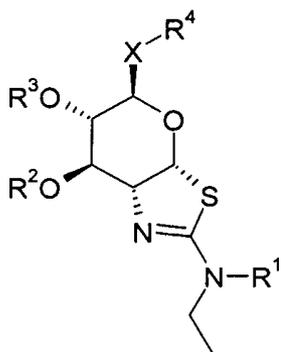
(a) realizar un síntesis en un solo recipiente o en múltiples recipientes haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en presencia de un disolvente,



5

(II)

en la que R¹ a R³ y X tienen el significado tal como se definió en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R¹ a R⁴ y X tienen el significado tal como se definió en la reivindicación 1,

y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

- 5 9. Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
10. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables, opcionalmente en combinación con al menos un segundo principio activo farmacéutico.
- 10 10. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables, opcionalmente en combinación con al menos un segundo principio activo farmacéutico.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en una monitorización y/o un tratamiento profiláctico o terapéutico de un estado seleccionado del grupo de enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y estrés.
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el estado se selecciona del grupo de enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALS con CD), demencia con granos argirófilos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBP), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo de Guadalupe, enfermedad de Hallevorden-Spatz (neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1), atrofia sistémica múltiple, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), degeneración pálido-ponto-nigral, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo posencefálico (PEP), enfermedades priónicas (incluyendo enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (GJD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), insomnio familiar mortal, Kuru, gliosis supercortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Richardson, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia por ovillos sólo, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson, preferiblemente enfermedad de Alzheimer.
13. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el estado es una taupatía.
14. Uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para inhibir una glicosidasa, en el que se pone en contacto una célula que expresa dicha glicosidasa con dicho compuesto en condiciones *in vitro* de manera que se inhibe dicha glicosidasa.
15. Uso según la reivindicación 14, en el que la glicosidasa se pone en contacto con al menos un compuesto que inhibe selectivamente O-GlcNacasa y que tiene preferiblemente una CI₅₀ de menos de 0,1 μM.