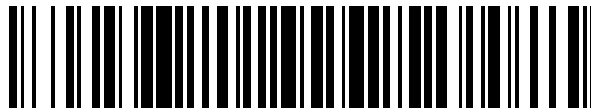


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 164**

51 Int. Cl.:

**C07H 9/06** (2006.01)

**A61K 31/7056** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**C12Q 1/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2011 PCT/CA2011/001397**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12083435**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11850773 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2655388**

54 Título: **Inhibidores selectivos de glucosidasas y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**23.12.2010 US 201061426773 P**  
**24.05.2011 WO PCT/CN2011/074569**  
**14.07.2011 US 201161507684 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.11.2016**

73 Titular/es:

**ALECTOS THERAPEUTICS INC. (50.0%)**  
**8999 Nelson Way**  
**Burnaby, British Columbia V5A 4B5, CA y**  
**MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KAUL, RAMESH;**  
**MCEACHERN, ERNEST J.;**  
**MU, CHANGWEI;**  
**SELNICK, HAROLD G.;**  
**VOCADLO, DAVID J.;**  
**WANG, YAODE;**  
**WEI, ZHONGYONG;**  
**ZHOU, YUANXI y**  
**ZHU, YONGBAO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 589 164 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

Inhibidores selectivos de glucosidasas y usos de los mismos

**Campo de la invención**

La presente solicitud se refiere a compuestos que inhiben selectivamente glucosidasas, y a usos de los mismos.

**5 Antecedentes de la invención**

Una amplia gama de proteínas celulares, tanto nucleares como citoplásmicas, son modificadas post-traduccionamente mediante la adición del monosacárido 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (β-N-acetilglucosamina), que se une por medio de un enlace O-glucosídico.<sup>1</sup> Esta modificación se denomina generalmente N-acetilglucosamina O-enlazada o O-GlcNAc. La enzima responsable del enlace post-traducciona

10 específicos de serina y treonina de numerosas proteínas nucleocitoplásmicas es la O-GlcNAc transferasa (OGT).<sup>2-5</sup> Una segunda enzima, conocida como la glucoproteína 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosidasa (O-GlcNAcasa)<sup>6,7</sup>, elimina esta modificación post-traducciona para liberar proteínas que hacen que la modificación de la O-GlcNAc sea un ciclo dinámico que ocurre varias veces durante la vida de una proteína.<sup>8</sup>

15 Las proteínas modificadas con O-GlcNAc regulan una amplia gama de funciones celulares vitales que incluyen, por ejemplo, transcripción,<sup>9-12</sup> degradación del proteasoma<sup>13</sup> y señalización celular.<sup>14</sup> La O-GlcNAc también se encuentra en muchas proteínas estructurales.<sup>15-17</sup> Por ejemplo, se ha encontrado en varias proteínas del citoesqueleto, que incluyen proteínas de los neurofilamentos,<sup>18,19</sup> sinapsinas,<sup>6,20</sup> proteína del ensamble de clatrina específica de sinapsina AP-3<sup>7</sup> y ankirina G.<sup>14</sup> Se ha encontrado que la modificación de la O-GlcNAc es abundante en el cerebro.<sup>21,22</sup> También se ha encontrado en proteínas claramente implicadas en la etiología de varias enfermedades que incluyen enfermedad de Alzheimer (AD) y cáncer.

25 Por ejemplo, está bien establecido que la AD y varias tauopatías relacionadas que incluyen síndrome de Down, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick tipo C y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se caracterizan, en parte, por el desarrollo de ovillos neurofibrilares (NFT). Estos NFT son agregados de filamentos helicoidales emparejados (PHF), y están compuestos de una forma anormal de la proteína del citoesqueleto "tau". Normalmente, tau estabiliza una red celular clave de microtúbulos que es esencial para la distribución de proteínas y nutrientes dentro de las neuronas. Sin embargo, en pacientes con AD, la proteína tau llega a ser hiperfosforilada, alterando sus funciones normales, formando PHF, y agregándose finalmente para formar NFT. Seis isoformas de tau se encuentran en el cerebro humano. En pacientes con AD, las seis isoformas de tau se encuentran en NFT, y todas están notablemente hiperfosforiladas.<sup>23,24</sup> La proteína tau en el tejido del cerebro sano solo posee 2 o 3 grupos fosfato, mientras que aquellas encontradas en los cerebros de pacientes con AD poseen, en promedio, 8 grupos fosfato.<sup>25,26</sup> Un paralelo claro entre los niveles de NFT en los cerebros de pacientes con AD y la gravedad de la demencia apoya fuertemente una función clave para la disfunción de tau en la AD.<sup>27,28</sup> Las causas precisas de esta hiperfosforilación de tau continúan siendo evasivas. Por consiguiente, se ha dedicado esfuerzo considerable hacia: a) dilucidar la base fisiológica molecular de la hiperfosforilación de tau;<sup>29</sup> y b) identificar estrategias que puedan limitar la hiperfosforilación de tau con la esperanza de que éstas puedan detener, o incluso invertir, la progresión de la enfermedad de Alzheimer.<sup>30-33</sup> Así, hasta ahora, varias líneas de evidencia sugieren que la regulación por incremento de muchas cinasas puede estar implicada en la hiperfosforilación de tau,<sup>21,34,35</sup> aunque muy recientemente, se ha anticipado una base alternativa para esta hiperfosforilación.<sup>21</sup>

40 En particular, ha surgido que los niveles de fosfato de tau están regulados por los niveles de O-GlcNAc sobre tau. La presencia de O-GlcNAc sobre tau ha estimulado estudios que correlacionan los niveles de O-GlcNAc con los niveles de fosforilación de tau. El interés en este campo procede de la observación de que se ha encontrado que la modificación de O-GlcNAc ocurre en muchas proteínas en los residuos de aminoácido que también se sabe que se fosforilan.<sup>36-38</sup> De acuerdo con esta observación, se ha encontrado que aumentos en los niveles de fosforilación producen la disminución de los niveles de O-GlcNAc y viceversa, el aumento de los niveles de O-GlcNAc se correlaciona con la disminución de los niveles de fosforilación.<sup>39</sup> Esta relación recíproca entre O-GlcNAc y la fosforilación se ha denominado la "hipótesis de Yin-Yang"<sup>40</sup> y ha ganado un fuerte apoyo bioquímico por el descubrimiento de que la enzima OGT<sup>4</sup> forma un complejo funcional con fosfatasas que actúa eliminando grupos fosfato de las proteínas.<sup>41</sup> Al igual que la fosforilación, O-GlcNAc es una modificación dinámica que puede ser eliminada y reinstalada varias veces durante la vida de una proteína. Sugerentemente, el gen que codifica la O-GlcNAcasa ha sido mapeado hacia un locus cromosómico que está ligado a AD.<sup>7,42</sup> La proteína tau hiperfosforilada en cerebros de AD humanos tiene niveles notablemente menores de O-GlcNAc que los que se encuentran en cerebros de humanos sanos.<sup>21</sup> Se ha mostrado que los niveles de O-GlcNAc de la proteína tau soluble de cerebros humanos afectados con AD son notablemente menores que aquellos del cerebro sano.<sup>21</sup> Además, se sugirió que los PHF de cerebro enfermo carecen completamente de alguna modificación de O-GlcNAc.<sup>21</sup> Se desconoce la base molecular de esta hipoglucosilación de tau, aunque puede proceder del aumento de actividad de las cinasas y/o la disfunción de una de las enzimas implicadas en el procesamiento de O-GlcNAc.

55 Apoyando este último punto de vista, en tanto células neuronales PC-12 como en secciones de tejido del cerebro de

ratones se usó un inhibidor no selectivo de N-acetilglucosaminidasa para aumentar los niveles de O-GlcNAc de tau, después de lo cual se observó que los niveles de fosforilación disminuían.<sup>21</sup> La implicación de estos resultados colectivos es que manteniendo niveles de O-GlcNAc sanos en los pacientes con AD, tal como inhibiendo la acción de la O-GlcNAcasa, debe ser capaz de bloquearse la hiperfosforilación de tau y todos los efectos asociados de la hiperfosforilación de tau, incluyendo la formación de NFT y efectos aguas abajo. Sin embargo, debido a que el funcionamiento apropiado de las  $\beta$ -hexosaminidasas es crítico, cualquier posible intervención terapéutica para el tratamiento de AD que bloquee la acción de la O-GlcNAcasa tendría que evitar la inhibición concomitante de las hexosaminidasas A y B.

Las neuronas no almacenan glucosa y, por lo tanto, el cerebro depende de la glucosa suministrada por la sangre para mantener sus funciones metabólicas esenciales. En particular, se ha mostrado que dentro del cerebro la absorción y el metabolismo de la glucosa disminuyen con el envejecimiento.<sup>43</sup> Dentro de los cerebros de pacientes con AD ocurren disminuciones notables en la utilización de la glucosa, y se piensa que son una posible causa de neurodegeneración.<sup>44</sup> Se piensa que la base para esta disminución del suministro de glucosa en el cerebro con AD<sup>45-47</sup> se deriva de cualquiera de los siguientes: disminución del transporte de glucosa,<sup>48,49</sup> alteración de la señalización de insulina<sup>50,51</sup> y disminución del flujo sanguíneo.<sup>52</sup>

En vista de esta alteración del metabolismo de la glucosa, es útil observar que de toda la glucosa que entra en las células, del 2 al 5 % es desviada en la vía de biosíntesis de la hexosamina, regulando de esta manera las concentraciones celulares del producto final de esta vía, la uridina difosfato-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc).<sup>53</sup> La UDP-GlcNAc es un sustrato de la enzima nucleocitoplásmica O-GlcNAc transferasa (OGT),<sup>2-5</sup> que actúa para añadir post-traduccionalmente GlcNAc a residuos específicos de serina y treonina de numerosas proteínas nucleocitoplásmicas. La OGT reconoce muchos de sus sustratos<sup>54,55</sup> y miembros de unión<sup>42,56</sup> a través de sus dominios de repetición de tetratricopéptidos (TPR).<sup>57,58</sup> Como se describió anteriormente, la O-GlcNAcasa<sup>6,7</sup> elimina esta modificación post-traduccional para liberar proteínas que hacen que la modificación de O-GlcNAc sea un ciclo dinámico que ocurre varias veces durante la vida de una proteína.<sup>8</sup> Se ha encontrado la O-GlcNAc en varias proteínas en sitios de fosforilación conocidos,<sup>10,37,38,59</sup> que incluyen tau y neurofilamentos.<sup>60</sup> Además, la OGT muestra un comportamiento cinético inusual que la hace exquisitamente sensible a las concentraciones intracelulares del sustrato UDP-GlcNAc y, por lo tanto, el suministro de glucosa.<sup>41</sup>

De acuerdo con las propiedades conocidas de la vía de biosíntesis de la hexosamina, se ha mostrado que las propiedades enzimáticas de la OGT, y la relación recíproca entre la O-GlcNAc y la fosforilación, que disminuyó la disponibilidad de la glucosa en el cerebro, conducen a la hiperfosforilación de tau.<sup>44</sup> Por lo tanto, la alteración gradual del transporte y el metabolismo de la glucosa, cualquiera que sea su causa, conduce a una disminución de O-GlcNAc e hiperfosforilación de tau (y otras proteínas). Por consiguiente, la inhibición de la O-GlcNAcasa debe compensar el deterioro del metabolismo de la glucosa relacionado con la edad dentro de los cerebros de individuos sanos, así como de los pacientes que sufren 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 vitalmente importante en la formación de NFT y la neurodegeneración asociada. Buen apoyo para el bloqueo de la hiperfosforilación de tau como una intervención terapéuticamente útil<sup>61</sup> proviene de estudios recientes que muestran que cuando ratones transgénicos que albergan tau humana se tratan con inhibidores de cinasa, no desarrollan defectos motores típicos<sup>33</sup> y, en otro caso,<sup>32</sup> muestran disminución de los niveles de tau insoluble. Estos estudios proporcionan un claro vínculo entre la disminución de los niveles de fosforilación de tau y el alivio de los síntomas de comportamiento tipo AD en un modelo murino de esta enfermedad. De hecho, la modulación farmacológica de la hiperfosforilación de tau se reconoce ampliamente como una estrategia terapéutica válida para el tratamiento de AD y otros trastornos neurodegenerativos.<sup>62</sup>

Inhibidores de molécula pequeña de O-GlcNAcasa, que limitan la hiperfosforilación de tau, se han considerado para el tratamiento de AD y tauopatías relacionadas.<sup>63</sup> Específicamente, el inhibidor de O-GlcNAcasa thiamet-G ha sido implicado en la reducción de la fosforilación de tau en células PC-12 cultivadas en sitios patológicamente relevantes.<sup>63</sup> Además, la administración por vía oral de thiamet-G a ratas Sprague-Dawley sanas ha sido implicada en la fosforilación reducida de tau en Thr231, Ser396 y Ser422 tanto en córtex como en hipocampo de rata.<sup>63</sup>

Existe también una gran cantidad de evidencia que indica que el aumento de los niveles de la modificación de la proteína O-GlcNAc proporcionan protección contra los efectos patogénicos del estrés en el tejido cardíaco, incluyendo el estrés causado por isquemia, hemorragia, choque hipervolémico y paradoja del calcio. Por ejemplo, se ha demostrado que la activación de la vía de biosíntesis de la hexosamina (HBP) mediante la administración de glucosamina ejerce un efecto protector en modelos animales de isquemia/reperfusión,<sup>64,70</sup> hemorragia por trauma,<sup>71-73</sup> choque hipervolémico<sup>74</sup> y paradoja del calcio.<sup>64,75</sup> Además, fuerte evidencia indica que estos efectos cardioprotectores están mediados por los niveles elevados de la modificación de la proteína O-GlcNAc.<sup>64,65,67,70,72,75-78</sup> Existe también evidencia de que la modificación de O-GlcNAc desempeña una función en una variedad de enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.<sup>79</sup>

Los seres humanos tienen tres genes que codifican enzimas que escinden residuos de  $\beta$ -N-acetil-glucosamina terminales de los glucoconjugados. El primero de estos codifica O-GlcNAcasa. La O-GlcNAcasa es un miembro de la familia 84 de glucósido hidrolasas que incluyen enzimas de organismos tan diversos como patógenos procariotas a humanos (para la clasificación de las familias de glucósido hidrolasas véase Coutinho, P. M. y Henrissat, B. (1999) Carbohydrate-Active Enzymes, servidor en URL: <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/>.<sup>27,28</sup> La O-GlcNAcasa actúa hidrolizando O-GlcNAc de los residuos de serina y treonina de proteínas post-traduccionalmente modificadas.<sup>1,6,7,80,81</sup> De acuerdo con la presencia de O-GlcNAc en muchas proteínas intracelulares, la enzima O-GlcNAcasa parece tener una función en la etiología de varias enfermedades que incluyen diabetes tipo II,<sup>14,82</sup> AD,<sup>16,21,83</sup> y cáncer.<sup>22,84</sup> Aunque la O-GlcNAcasa se aisló probablemente antes,<sup>18,19</sup> transcurrieron aproximadamente 20 años antes de que se entendiera su función bioquímica en la acción de escindir la O-GlcNAc de los residuos de serina y treonina de las proteínas.<sup>6</sup> Más recientemente, la O-GlcNAcasa ha sido clonada,<sup>7</sup> parcialmente caracterizada,<sup>20</sup> y se ha sugerido que tiene actividad adicional como una histona acetiltransferasa.<sup>20</sup> Sin embargo, poco se sabe sobre el mecanismo catalítico de esta enzima.

Los otros dos genes, HEXA y HEXB, codifican enzimas que catalizan la escisión hidrolítica de los residuos de  $\beta$ -N-acetilglucosamina terminales de los glucoconjugados. Los productos génicos de HEXA y HEXB dan predominantemente dos isozimas diméricas, la hexosaminidasa A y la hexosaminidasa B, respectivamente. La hexosaminidasa A ( $\alpha\beta$ ), una isozima heterodimérica, está compuesta por una subunidad  $\alpha$  y una  $\beta$ . La hexosaminidasa B ( $\beta\beta$ ), una isozima homodimérica, está compuesta por dos subunidades  $\beta$ . Las dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , poseen un alto nivel de identidad de secuencia. Estas enzimas se clasifican como miembros de la familia 20 de glucósido hidrolasas, y se localizan normalmente dentro de los lisosomas. El funcionamiento adecuado de estas  $\beta$ -hexosaminidasas lisosomales es crítico para el desarrollo humano, un hecho que es subrayado por las enfermedades genéticas trágicas, las enfermedades de Tay-Sach y de Sandhoff que se derivan de una disfunción, respectivamente, en la hexosaminidasa A y la hexosaminidasa B.<sup>85</sup> Estas deficiencias enzimáticas producen una acumulación de glucolípidos y glucoconjugados en los lisosomas, produciendo alteración y deformación neurológica. Los efectos perjudiciales de la acumulación de gangliósidos a nivel organismal están aún sin descubrir.<sup>86</sup>

Como resultado de la importancia biológica de estas  $\beta$ -N-acetil-glucosaminidasas, inhibidores de molécula pequeña de glucosidasas<sup>87-90</sup> han recibido una gran atención,<sup>91</sup> tanto como herramientas para dilucidar la función de estas enzimas en procesos biológicos, como en el desarrollo de posibles aplicaciones terapéuticas. El control de la función de las glucosidasas usando moléculas pequeñas ofrece varias ventajas con respecto a los estudios de inactivación genética, que incluyen la capacidad de variar rápidamente las dosis o retirar completamente el tratamiento.

Sin embargo, un reto importante en el desarrollo de inhibidores para el bloqueo de la función de las glucosidasas de mamífero, incluyendo la O-GlcNAcasa, es el gran número de enzimas funcionalmente relacionadas presentes en los tejidos de los eucariontes superiores. Por consiguiente, el uso de inhibidores no selectivos en el estudio de la función fisiológica celular y organismal de una enzima particular es complicado, debido a que surgen fenotipos complejos de la inhibición concomitante de tales enzimas funcionalmente relacionadas. En el caso de las  $\beta$ -N-acetilglucosaminidasas, muchos compuestos que actúan bloqueando la función de la O-GlcNAcasa son no específicos, y posiblemente actúan inhibiendo las  $\beta$ -hexosaminidasas lisosomales.

Algunos de los inhibidores mejor caracterizados de las  $\beta$ -N-acetil-glucosaminidasas que se han usado en estudios de la modificación post-traducciona de O-GlcNAc dentro de tanto células como tejidos son estreptozotocina (STZ), 2'-metil- $\alpha$ -D-glucopirano-[2,1-*d*]- $\Delta$ 2'-tiazolina (NAG-tiazolina) y *N*-fenilcarbamato de O-(2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosilid)amino (PUGNAc).<sup>14,92-95</sup>

La STZ se ha usado desde hace mucho tiempo como un compuesto diabetogénico debido a que tiene un efecto particularmente perjudicial sobre las células  $\beta$  de los islotes.<sup>96</sup> La STZ ejerce sus efectos citotóxicos a través de tanto la alquilación del ADN celular,<sup>96,97</sup> así como la generación de especies de radicales que incluyen al óxido nítrico.<sup>98</sup> La rotura de la cadena de ADN resultante promueve la activación de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)<sup>99</sup>, con el efecto neto de agotar los niveles del NAD<sup>+</sup> celular y, por último lugar, conducir a la muerte de las células.<sup>100,101</sup> Otros investigadores han propuesto más bien que la toxicidad de la STZ es una consecuencia de la inhibición irreversible de la O-GlcNAcasa, que se expresa altamente dentro de las células  $\beta$  de los islotes.<sup>92,102</sup> Sin embargo, esta hipótesis ha sido puesta en cuestión por dos grupos de investigación independientes.<sup>103,104</sup> Debido a que los niveles celulares de O-GlcNAc en las proteínas aumentan en respuesta a muchas formas de estrés celular,<sup>105</sup> parece posible que la STZ produzca aumento en los niveles de modificación de O-GlcNAc sobre las proteínas, induciendo estrés celular en vez de a través de alguna acción directa y específica sobre la O-GlcNAcasa. De hecho, Hanover y colaboradores han mostrado que la STZ funciona como un inhibidor deficiente y un poco selectivo de la O-GlcNAcasa,<sup>106</sup> y aunque ha sido propuesto por otros que la STZ actúa inhibiendo irreversiblemente la O-GlcNAcasa,<sup>107</sup> no ha habido una demostración clara de este modo de acción. Más recientemente, se ha mostrado que la STZ no inhibe irreversiblemente a la O-GlcNAcasa.<sup>108</sup>

Se ha encontrado que la NAG-tiazolina es un inhibidor potente de las hexosaminidasas de la familia 20,<sup>90,109</sup> y más

recientemente, las O-GlcNAcasas de la familia 84.<sup>108</sup> A pesar de su potencia, un inconveniente al uso de la NAG-tiazolina en un contexto biológico complejo es que carece de selectividad, y por lo tanto perturba múltiples procesos celulares.

5 PUGNAc es otro compuesto que sufre el mismo problema de falta de selectividad, y sin embargo goza de uso como un inhibidor de la O-GlcNAcasa humana y las  $\beta$ -hexosaminidasas humanas de la familia 20.<sup>111</sup> Se encontró que esta molécula, desarrollada por Vasella y colaboradores, es un inhibidor competitivo potente de las  $\beta$ -N-acetilglucosaminidasas de *Canavalia ensiformis*, *Mucor rouxii* y la  $\beta$ -hexosaminidasa de riñón de bovino.<sup>88</sup> Se ha demostrado que la administración de PUGNAc en un modelo de rata de hemorragia por traumatismo, disminuye los niveles circulantes de las citocinas proinflamatorias TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>112</sup> Se ha mostrado también que la administración de PUGNAc en un modelo de activación de linfocitos basada en células disminuye la producción de la citocina IL-2.<sup>113</sup> Estudios posteriores han indicado que PUGNAc puede usarse en un modelo animal para reducir el tamaño del infarto al miocardio después de oclusiones de la arteria coronaria izquierda.<sup>114</sup> De significancia particular es el hecho de que la elevación de los niveles de O-GlcNAc mediante la administración de PUGNAc, un inhibidor de la O-GlcNAcasa, en un modelo de rata de hemorragia por traumatismo, mejora la función cardíaca.<sup>112,115</sup> Además, la elevación de los niveles de O-GlcNAc por el tratamiento con PUGNAc en un modelo celular de lesión por isquemia/reperfusión usando miocitos ventriculares de ratas neonatales mejoró la viabilidad de las células y redujo la necrosis y apoptosis en comparación con células sin tratar.<sup>116</sup>

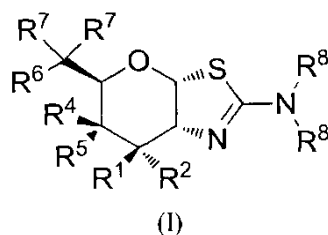
Más recientemente, se ha sugerido que el inhibidor selectivo de la O-GlcNAcasa, NButGT, presenta actividad protectora, en modelos basados en células, de isquemia/reperfusión y estrés celular, incluyendo estrés oxidativo.<sup>117</sup> Este estudio sugiere el uso de inhibidores de O-GlcNAcasa para elevar los niveles de la proteína O-GlcNAc y prevenir de esta manera los efectos patógeno del estrés en tejido cardíaco.

Las solicitudes de patente internacional PCT/CA2006/000300, presentada el 1 de marzo de 2006, publicada con el N.º WO 2006/092049 el 8 de septiembre de 2006; PCT/CA2007/001554, presentada el 31 de agosto de 2007, publicada con el N.º WO 2008/025170 el 6 de marzo de 2008; PCT/CA2009/001087, presentada el 31 de julio de 2009, publicada con el N.º WO 2010/012106 el 4 de febrero de 2010; PCT/CA2009/001088, presentada el 31 de julio de 2009, publicada bajo WO 2010/012107 el 4 de febrero de 2010; y PCT/CA2009/001302, presentada el 16 de septiembre de 2009, publicada bajo WO 2010/037207 el 8 de abril de 2010, describen inhibidores selectivos de O-GlcNAcasa.

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

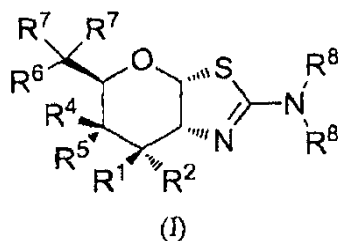
La invención proporciona, en parte, compuestos para inhibir selectivamente glucosidasas, composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos y compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con la deficiencia o expresión en exceso de O-GlcNAcasa, y/o acumulación o deficiencia de O-GlcNAc.

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

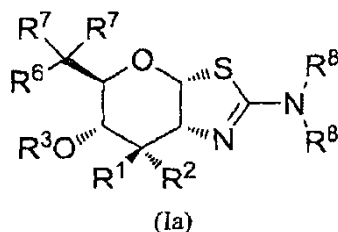


en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H, o R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es F, o R<sup>1</sup> es F y R<sup>2</sup> es H, o R<sup>1</sup> es OR<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> es H; cada R<sup>3</sup> es independientemente H o acilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> es H y R<sup>5</sup> es OR<sup>3</sup>, o R<sup>4</sup> es OR<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> es H; R<sup>6</sup> es H, F o OR<sup>3</sup>; cada R<sup>7</sup> es independientemente H o F; cada R<sup>8</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos R<sup>8</sup> pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando R<sup>6</sup> sea OR<sup>3</sup>, cada R<sup>7</sup> sea H; y con la condición de que ni R<sup>1</sup> ni R<sup>6</sup> sean distintos de OR<sup>3</sup>.

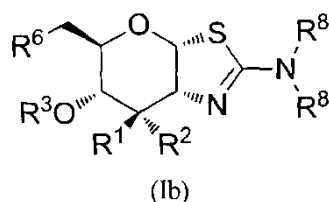
En realizaciones alternativas, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



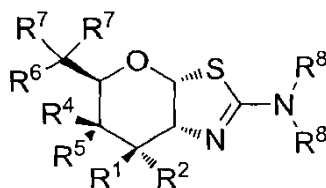
- en la que  $R^1$  y  $R^2$  son H y  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; o  $R^1$  es H y  $R^2$  es F y  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H y  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H y  $R^6$  es H o F; cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es H y  $R^5$  es  $OR^3$ ; o  $R^4$  es  $OR^3$  y  $R^5$  es H; cada  $R^7$  es independientemente H o F; cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos  $R^8$  pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando  $R^6$  sea  $OR^3$ , cada  $R^7$  sea H.
- 10 En realizaciones alternativas, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- en la que  $R^1$  y  $R^2$  es H y  $R^6$  es F; o  $R^1$  es H y  $R^2$  es F y  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H y  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H y  $R^6$  es F; cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ; cada  $R^7$  es independientemente H o F; cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo los grupos pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando  $R^6$  sea  $OR^3$ , cada  $R^7$  sea H.
- 20 En realizaciones alternativas, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- en la que  $R^1$  y  $R^2$  son H y  $R^6$  es H o  $OR^3$ ; o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H y  $R^6$  es H; cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ; cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos  $R^8$  pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo.
- 25 En realizaciones alternativas, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

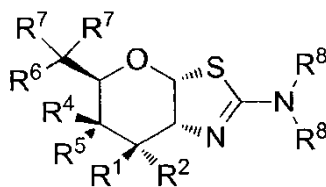
en la que R<sup>1</sup> puede ser H, F o OR<sup>3</sup>; R<sup>2</sup> puede ser H o F; cada R<sup>3</sup> es independientemente H o acilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> es H; R<sup>5</sup> es OR<sup>3</sup>; R<sup>6</sup> es H, F o OR<sup>3</sup>; cada R<sup>7</sup> es independientemente H o F; cada R<sup>8</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos R<sup>8</sup> pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando R<sup>1</sup> sea OR<sup>3</sup>, R<sup>2</sup> sea H; y con la condición de que cuando R<sup>6</sup> sea OR<sup>3</sup>, cada R<sup>7</sup> sea H; y con la condición de que ni R<sup>1</sup> ni R<sup>6</sup> sean distintos de OR<sup>3</sup>; y con la condición de que ni R<sup>1</sup> ni R<sup>2</sup> sean distintos de F.

En realizaciones alternativas, el compuesto puede inhibir selectivamente una O-glucoproteína 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosidasa (O-GlcNAcase); el compuesto puede unirse selectivamente a una O-GlcNAcase (por ejemplo, una O-GlcNAcase de mamífero); el compuesto puede inhibir selectivamente la escisión de un 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (O-GlcNAc); el compuesto puede no inhibir sustancialmente una β-hexosaminidasa de mamífero.

En realizaciones alternativas, un compuesto según la fórmula (Ia) o la fórmula (Ib) puede tener permeabilidad potenciada.

En aspectos alternativos, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto según la invención, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En aspectos alternativos, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos de inhibición selectiva de una O-GlcNAcase, o de inhibir una O-GlcNAcase en un sujeto en necesidad del mismo, o de aumentar el nivel de O-GlcNAc, o de tratar una enfermedad neurodegenerativa, una tauopatía, cáncer o estrés:

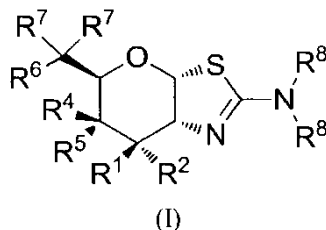


(I)

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H, o R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es F, o R<sup>1</sup> es F y R<sup>2</sup> es H, o R<sup>1</sup> es OR<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> es H; cada R<sup>3</sup> es independientemente H o acilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> es H y R<sup>5</sup> es OR<sup>3</sup>, o R<sup>4</sup> es OR<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> es H; R<sup>6</sup> es H, F o OR<sup>3</sup>; cada R<sup>7</sup> es independientemente H o F; cada R<sup>8</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos R<sup>8</sup> pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando R<sup>6</sup> sea OR<sup>3</sup>, cada R<sup>7</sup> sea H; y con la condición de que ni R<sup>1</sup> ni R<sup>6</sup> sean distintos de OR<sup>3</sup>. La afección puede ser enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALS<sub>ci</sub>), demencia con gránulos argirófilos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBD), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo de Guadalupe, enfermedad de Halleorden-Spatz (neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro tipo 1), atrofia multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), degeneración palido-ponto-nigral, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick (PID), parkinsonismo postencefálico (PEP), enfermedades priónicas (incluyendo enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), insomnio familiar fatal y kuru), gliosis supracortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Richardson, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solo por ovillos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, deterioro cognitivo leve (MCI), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica, neuropatía

autonómica, neuritis y neuropatía diabética) o glaucoma. El estrés puede ser un trastorno cardíaco, por ejemplo, isquemia; hemorragia; choque hipovolémico; infarto de miocardio; un procedimiento de cardiología intervencionista; cirugía de derivación cardíaca; terapia fibrinolítica; angioplastia; o colocación de prótesis endovascular.

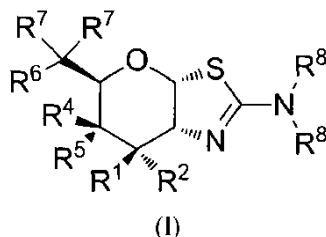
- 5 En aspectos alternativos, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una afección mediada por O-GlcNAc que excluye una enfermedad neurodegenerativa, una tauopatía, cáncer o estrés:



- 10 en la que  $R^1$  y  $R^2$  son H, o  $R^1$  puede ser H y  $R^2$  es F, o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H, o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H; cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es H y  $R^5$  es  $OR^3$ , o  $R^4$  es  $OR^3$  y  $R^5$  es H;  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; cada  $R^7$  es independientemente H o F; cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{3-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están
- 15 opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos  $R^8$  pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando  $R^6$  sea  $OR^3$ , cada  $R^7$  sea H; y con la condición de que ni  $R^1$  ni  $R^6$  sean distintos de  $OR^3$ . En algunas realizaciones, la afección puede ser enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinófilas, hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (por
- 20 ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o EPI asociada a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insecto; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo del injerto, que incluye rechazo del aloinjerto o enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad
- 25 de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por linfocitos T) y dermatosis inflamatoria tal como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílica y fascitis eosinofílica; rechazo del injerto, en particular pero no se limitan a, trasplantes de órganos sólidos, tales como trasplantes de corazón, pulmón, hígado, riñón y páncreas (por ejemplo, aloinjertos de riñón y de pulmón); epilepsia; dolor; fibromialgia; accidente cerebrovascular, por ejemplo, neuroprotección tras un accidente cerebrovascular.

- 35 En realizaciones alternativas,  $R^1$  y  $R^2$  son H, o  $R^1$  es H y  $R^2$  es F, o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H, o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H; cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es H y  $R^5$  es  $OR^3$ , o  $R^4$  es  $OR^3$  y  $R^5$  es H;  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; cada  $R^7$  es independientemente H o F; cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{3-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están
- 40 opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos  $R^8$  pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando  $R^6$  sea  $OR^3$ , cada  $R^7$  sea H; y con la condición de que ni  $R^1$  ni  $R^6$  sean distintos de  $OR^3$ . La administración puede aumentar el nivel de O-GlcNAc en el sujeto. El sujeto puede ser un ser humano.

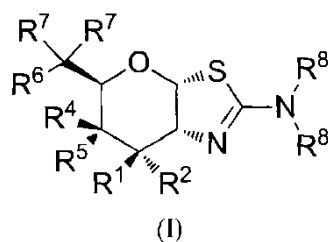
En aspectos alternativos, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:





en la que  $R^1$  y  $R^2$  es H, o  $R^1$  es H y  $R^2$  es F, o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H, o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H; cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es H y  $R^5$  es  $OR^3$ , o  $R^4$  es  $OR^3$  y  $R^5$  es H;  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; cada  $R^7$  es independientemente H o F; cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están  
 5 opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos  $R^8$  pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando  $R^6$  sea  $OR^3$ , cada  $R^7$  sea H; y con la condición de que ni  $R^1$  ni  $R^6$  sean distintos de  $OR^3$ , en la preparación de un medicamento. El medicamento puede ser para inhibir selectivamente  
 10 una O-GlcNAcasa, para aumentar el nivel de O-GlcNAc, para tratar una afección modulada por una O-GlcNAcasa, para tratar una enfermedad neurodegenerativa, una tauopatía, un cáncer o estrés.

En aspectos alternativos, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de cribado de un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcasa, a) poniendo en contacto una primera muestra con un compuesto de prueba; b) poniendo en contacto una segunda muestra con un compuesto de fórmula (I)



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son H, o  $R^1$  es H y  $R^2$  puede ser F, o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H, o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H; cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es H y  $R^5$  es  $OR^3$ , o  $R^4$  es  $OR^3$  y  $R^5$  es H;  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; cada  $R^7$  es independientemente H o F; cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están  
 20 opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos  $R^8$  pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando  $R^6$  sea  $OR^3$ , cada  $R^7$  sea H; y con la condición de que ni  $R^1$  ni  $R^6$  sean distintos de  $OR^3$ ; c) determinar el nivel de inhibición de la O-GlcNAcasa en la primera y segunda muestras, en el  
 25 que el compuesto de prueba es un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcasa si el compuesto de prueba presenta la misma inhibición o mayor de la O-GlcNAcasa cuando se compara con el compuesto de fórmula (I).

Este sumario de la invención no describe necesariamente describe todas las características de la invención.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención proporciona, en parte, compuestos novedosos que son capaces de inhibir una O-glucoproteína 2-acetamido-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosidasa (O-GlcNAcasa). En algunas realizaciones, la O-GlcNAcasa es una O-GlcNAcasa de mamífero, tal como una O-GlcNAcasa de rata, ratón o humano.

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos según la invención presentan permeabilidad potenciada. La permeabilidad puede evaluarse usando una variedad de técnicas experimentales estándar, que incluyen, sin limitación, perfusión *in situ*, difusión de tejido *ex vivo*, monocapas de células *in vitro* (por ejemplo, células Caco-2, células MDCK, células LLC-PK1) y membranas celulares artificiales (por ejemplo, ensayo de PAMPA); técnicas adecuadas para medir permeabilidad eficaz ( $P_{ef}$ ) o permeabilidad aparente ( $P_{ap}$ ) se revisan, por ejemplo, por Volpe en The AAPS Journal, 2010, 12(4), 670-678. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos según la invención muestran permeabilidad potenciada cuando se prueban en uno o más de estos ensayos para determinar  $P_{ef}$  o  $P_{ap}$ . En algunas realizaciones, un compuesto que presenta permeabilidad potenciada presenta mayor absorción oral. En algunas realizaciones, un compuesto que presenta permeabilidad potenciada presenta mayor penetrancia cerebral cuando se administra *in vivo*. En algunas realizaciones, un compuesto que presenta permeabilidad potenciada logra mayores concentraciones cerebrales cuando se administra *in vivo*. En algunas realizaciones, un compuesto que presenta permeabilidad potenciada presenta una mayor relación de concentración cerebral/plasmática cuando se administra *in vivo*. En algunas realizaciones, "permeabilidad potenciada" significa un aumento en  $P_{ef}$  o  $P_{ap}$  medido por cualquier valor entre el 10 % y el 100 %, o de cualquier valor entero entre el 10 % y el 100 %, por ejemplo, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, o más del 100 %, o un aumento de 1 vez, 2 veces o 3 veces, o más, en comparación con un compuesto de referencia adecuado desvelado en, por ejemplo, los documentos WO 2006/092049 o WO 2008/025170. Un compuesto de referencia adecuado puede ser, por ejemplo, (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-2-propil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol, o (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol, o (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-

(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol. En algunas realizaciones, "permeabilidad potenciada" significa un valor de  $P_{ap}$  medible (es decir, un valor superior a cero) en el ensayo descrito más adelante para la determinación de  $P_{ap}$  en células LLC-PK1. En algunas realizaciones, "permeabilidad potenciada" significa un valor de  $P_{ap}$  superior a  $2 \times 10^{-6}$  cm/s en el ensayo descrito más adelante para la determinación de  $P_{ap}$  en células LLC-PK1. En algunas realizaciones, "permeabilidad potenciada" significa un valor de  $P_{ap}$  superior a  $1 \times 10^{-6}$  cm/s en el ensayo descrito más adelante para la determinación de  $P_{ap}$  en células LLC-PK1. En realizaciones alternativas, "permeabilidad potenciada" significa un valor de  $P_{ap}$  en el intervalo  $2 \times 10^{-6}$  cm/s a  $30 \times 10^{-6}$  cm/s en el ensayo descrito más adelante para la determinación de  $P_{ap}$  en células LLC-PK1.

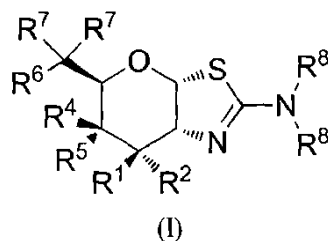
En algunas realizaciones, un compuesto según la invención presenta selectividad superior en inhibir una O-GlcNAcasa. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos según la invención son más selectivos por una O-GlcNAcasa con respecto a una  $\beta$ -hexosaminidasa. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos inhiben selectivamente la actividad de una O-GlcNAcasa de mamífero con respecto a una  $\beta$ -hexosaminidasa de mamífero. En algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcasa no inhibe sustancialmente una  $\beta$ -hexosaminidasa. En algunas realizaciones, la  $\beta$ -hexosaminidasa es una  $\beta$ -hexosaminidasa de mamífero, tal como una  $\beta$ -hexosaminidasa de rata, ratón o humana. Un compuesto que inhibe "selectivamente" una O-GlcNAcasa es un compuesto que inhibe la actividad o función biológica de una O-GlcNAcasa, pero no inhibe sustancialmente la actividad o función biológica de una  $\beta$ -hexosaminidasa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcasa inhibe selectivamente la escisión de 2-acetamido-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosido (O-GlcNAc) de polipéptidos. En algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcasa se une selectivamente a una O-GlcNAcasa. En algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcasa inhibe la hiperfosforilación de una proteína tau y/o inhibe formaciones de NFT. "Inhibe", "inhibición" o "inhibir" significa una disminución por cualquier valor entre el 10 % y el 90 %, o de cualquier valor entero entre el 30 % y el 60 %, o más del 100 %, o una disminución de 1 vez, 2 veces, 5 veces, 10 veces o más. Debe entenderse que la inhibición no requiere inhibición completa. En algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcasa eleva o potencia los niveles de O-GlcNAc, por ejemplo, niveles de polipéptido o de proteína modificado por O-GlcNAc, en células, tejidos u órganos (por ejemplo, en tejido de cerebro, músculo o corazón (cardíaco)) y en animales. Por "elevar" o "potenciar" se indica un aumento por cualquier valor entre el 10 % y el 90 %, o de cualquier valor entero entre el 30 % y el 60 %, o más del 100 %, o un aumento de 1 vez, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 15 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces o más. En algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcasa presenta una relación de selectividad, como se describe en el presente documento, en el intervalo 10 a 100000, o en el intervalo 100 a 100000, o en el intervalo 1000 a 100000, o al menos 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 6000, 7000, 10.000, 25.000, 50.000, 75.000, o cualquier valor dentro de o aproximadamente el intervalo descrito.

Uno o más de los compuestos de la presente invención elevan los niveles de O-GlcNAc en polipéptidos o proteínas modificados con O-GlcNAc *in vivo*, específicamente mediante interacción con una enzima O-GlcNAcasa, y son eficaces en el tratamiento de afecciones que requieren o responden a la inhibición de actividad de O-GlcNAcasa.

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos de la presente invención son útiles como agentes que producen una disminución en la fosforilación de tau y la formación de NFT. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos son, por tanto, útiles para tratar enfermedad de Alzheimer y tauopatías relacionadas. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos son así capaces de tratar enfermedad de Alzheimer y tauopatías relacionadas reduciendo la fosforilación de tau y reduciendo la formación de NFT como resultado de aumentar los niveles de O-GlcNAc de tau. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos producen un aumento en los niveles de modificación de O-GlcNAc en polipéptidos o proteínas modificados con O-GlcNAc y son, por tanto, útiles para el tratamiento de trastornos sensibles a tales aumentos en la modificación de O-GlcNAc; estos trastornos incluyen, sin limitación, enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, cardiovasculares e inmunorreguladoras. En algunas realizaciones, un compuesto también es útil como resultado de otras actividades biológicas relacionadas con su capacidad para inhibir la actividad de enzimas glucosidasa. En realizaciones alternativas, uno o más de los compuestos de la invención son herramientas valiosas en el estudio de la función fisiológica de O-GlcNAc al nivel celular y organismal.

En realizaciones alternativas, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos de mejora o elevación de los niveles de modificación de la proteína O-GlcNAc en sujetos animales, tales como sujetos veterinarios y humanos. En realizaciones alternativas, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos de inhibición selectiva de una enzima O-GlcNAcasa en sujetos animales, tales como sujetos veterinarios y humanos. En realizaciones alternativas, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos de inhibición de la fosforilación de polipéptidos tau, o inhibición de la formación de NFT, en sujetos animales, tales como sujetos veterinarios y humanos.

En realizaciones específicas, la invención proporciona compuestos descritos generalmente por la fórmula (I), y las sales y formas enantioméricas de los mismos:



Como se expone en la fórmula (I):  $R^1$  y  $R^2$  son H, o  $R^1$  es H y  $R^2$  es F, o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H, o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H; cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es H y  $R^5$  es  $OR^3$ , o  $R^4$  es  $OR^3$  y  $R^5$  es H;  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; cada  $R^7$  es independientemente H o F; cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o los dos grupos  $R^8$  pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo; con la condición de que cuando  $R^6$  sea  $OR^3$ , cada  $R^7$  sea H; y con la condición de que ni  $R^1$  ni  $R^6$  sean distintos de  $OR^3$ .

En algunas realizaciones,  $R^1$  como se expone en la fórmula (I) es H, F, OH o  $OC(O)R^9$ , en la que  $R^9$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o  $C_{3-6}$  cicloalquilo. En algunas realizaciones,  $R^1$  es H, F o OH.

En algunas realizaciones,  $R^2$  como se expone en la fórmula (I) es H o F.

En algunas realizaciones,  $R^3$  como se expone en la fórmula (I) es H o  $C(O)R^9$ , en la que  $R^9$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ . En algunas realizaciones,  $R^3$  es H.

En algunas realizaciones,  $R^4$  como se expone en la fórmula (I) es H, OH, o  $C(O)R^9$ , en la que  $R^9$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ . En algunas realizaciones,  $R^4$  es H o OH.

En algunas realizaciones,  $R^5$  como se expone en la fórmula (I) es H, OH o  $OC(O)R^9$ , en la que  $R^9$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ . En algunas realizaciones,  $R^5$  es H o OH.

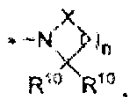
En algunas realizaciones,  $R^6$  como se expone en la fórmula (I) es H, F, OH o  $OC(O)R^9$ , en la que  $R^9$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ . En algunas realizaciones,  $R^6$  es H, F o OH.

En algunas realizaciones, cada  $R^7$  como se expone en la fórmula (I) es independientemente H o F.

En algunas realizaciones, cada  $R^8$  como se expone en la fórmula (I) es independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo. En algunas realizaciones, cada  $R^8$  es independientemente H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $(CH_2)_2CH_3$ ,  $CH_2CH=CH_2$  o  $CH_2C\equiv CH$ .

En algunas realizaciones, los dos grupos  $R^8$  como se expone en la fórmula (I) pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo.

En algunas realizaciones,  $NR^8_2$  como se expone en la fórmula (I) está opcionalmente sustituido



en la que X es  $CR^{10}_2$ ,  $NR^{10}$ , O, C=O,  $O(C=O)$ ,  $(C=O)O$ ,  $NR^{10}(C=O)$  o  $(C=O)NR^{10}$ ; en las que cada  $R^{10}$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$ ; y n es un número entero entre 0 y 3. En algunas realizaciones,  $NR^8_2$  es 1-aziridinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, morfolin-4-ilo, 1-piperizinilo, azetidín-2-on-1-ilo, pirrolidin-2-on-1-ilo,

o piperid-2-on-1-ilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $NR^8_2$  puede ser

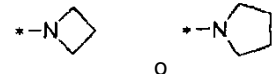
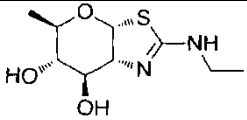
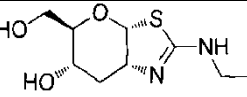
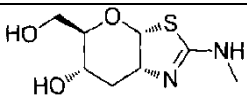
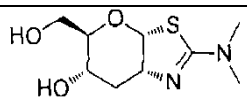
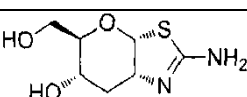
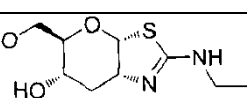
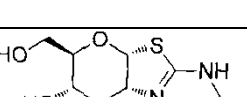
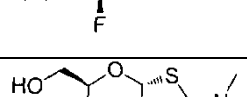
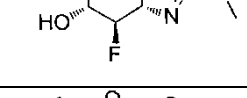
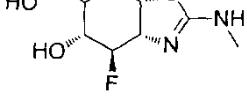
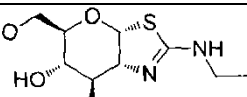
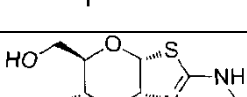


Tabla 1

Ejemplo	Nombre	Estructura
1	(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
2	(3aR,5R,6S,7aR)-2-(ethylamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
3	(3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
4	(3aR,5R,6S,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
5	(3aR,5R,6S,7aR)-2-amino-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
6	(3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
7	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
8	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
9	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
10	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
11	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
12	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura
13	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
14	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
15	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
16	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
17	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
18	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
19	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
20	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
21	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
22	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	

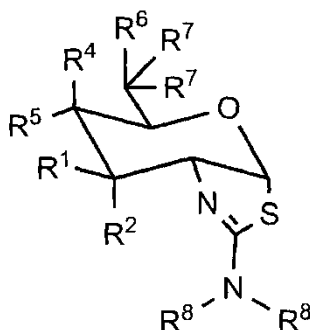
(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura
23	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(prop-2-in-1-ilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
24	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
25	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
26	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
27	(3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
28	(3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
29	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
30	(3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
31	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
32	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura
33	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
34	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
35	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
36	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
37	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(isobutilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
38	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(((E)-3-fluoro-2-metilalil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
39	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-((4-hidroxibut-2-in-1-il)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	
40	(3aR,5S,6S,7aR)-2-((2,2-difluoroetoxi)(metil)amino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
41	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-fluoro-2-(3-fluoroazetidín-1-il)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	
42	(3aR,5R,6S,7S,7aR)-2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-fluoro-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol	

Como será apreciado por un experto en la materia, la fórmula (I) anterior también puede representarse alternativamente del siguiente modo:



Como se usa en el presente documento, las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Por ejemplo, “un compuesto” se refiere a uno o más de tales compuestos, mientras que “la enzima” incluye una enzima particular, además de otros miembros de la familia y equivalentes de la misma como se conoce para aquellos expertos en la materia.

En toda la presente solicitud, se contempla que el término “compuesto” o “compuestos” se refiere a los compuestos tratados en el presente documento e incluye derivados protegidos con acilo, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así producirse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diaestereoméricas y diaestereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales que dependen de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de tal centro asimétrico producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diaestereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro del ámbito de la presente invención. Se indica que cualquier fórmula, estructura o nombre de los compuestos descritos en esta memoria descriptiva que no especifican una estereoquímica particular engloba todos y cada uno de los isómeros existentes, como se ha descrito anteriormente, y mezclas de los mismos en cualquier proporción. Cuando la estereoquímica se especifica, se indica que la invención engloba ese isómero particular en forma pura o como parte de una mezcla con otros isómeros en cualquier proporción.

Ciertos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, como se describe en el presente documento. Sustituyentes adecuados incluyen: H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), o alquinilo (C<sub>2-6</sub>) cada uno de los cuales puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, P, N, F, Cl, Br, I o B, y cada uno de los cuales puede estar adicionalmente sustituido, por ejemplo, con =O; o formas opcionalmente sustituido formas de acilo, alquilo, alquenilo o alquinilo y formas de los mismos que contienen heteroátomos en los restos alquilo, alquenilo o alquinilo. Otros sustituyentes adecuados incluyen =O, =NR<sup>9</sup>, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>OR, SR, NR<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, COOR y CONR<sub>2</sub>, en las que R es H o alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo. Si el átomo sustituido es C, los sustituyentes pueden incluir, además de los sustituyentes enumerados anteriormente, halógeno, OOCR, NROCR, en las que R es H o un sustituyente expuesto anteriormente.

Por ejemplo, en la fórmula anterior (I), cada grupo acilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> puede estar independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, cada grupo acilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> en la fórmula (I) puede estar sustituido con uno o más sustituyentes inorgánicos; fosforilo; halo; =O; =NR<sup>9</sup>; OR; alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> que opcionalmente contiene uno o más P, N, O, S, N, F, Cl, Br, I o B, y opcionalmente sustituido con halógeno; CN; carbonilo opcionalmente sustituido; NR<sub>2</sub>; C=NR<sup>9</sup>; un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido, en las que R<sup>9</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En realizaciones alternativas, cada grupo acilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> puede estar opcionalmente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo. En realizaciones alternativas, cada grupo acilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>3-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido en la fórmula (I) puede incluir independientemente uno o más heteroátomos seleccionados de P, O, S, N, F, Cl, Br, I o B.

“Alquilo” se refiere a un grupo de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que incluyen, por ejemplo, de uno a diez átomos de carbono, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento. A menos que se establezca de otro modo específicamente en el presente documento, se entiende que la sustitución puede producirse



en cualquier carbono del grupo alquilo.

“Alquenilo” se refiere a un grupo de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que incluye, por ejemplo, de dos a diez átomos de carbono, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo o un doble enlace. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento. A menos que se establezca de otro modo específicamente en el presente documento, se entiende que la sustitución puede producirse en cualquier carbono del grupo alquenilo.

“Alquinilo” se refiere a un grupo de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que incluye, por ejemplo, de dos a diez átomos de carbono. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

“Ariilo” se refiere a un grupo fenilo, un anillo aromático que incluye 6 átomos de carbono. A menos que se establezca de otro modo específicamente en el presente documento, el término “ariilo” pretende incluir grupos ariilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo de anillo aromático individual que contiene uno o más heteroátomos en el anillo, por ejemplo, N, O, S, que incluye, por ejemplo, 5-6 miembros, tales como 5 o 6 miembros. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,3,5-triazina, imidazol. A menos que se establezca de otro modo específicamente en el presente documento, el término “heteroarilo” pretende incluir grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

“Acilo” se refiere a un grupo de fórmula  $-C(O)R_a$ , en la que  $R_a$  es un grupo alquilo  $C_{1-10}$  o cicloalquilo  $C_{3-15}$  como se describe en el presente documento. El (Los) grupo(s) alquilo o cicloalquilo puede(n) estar opcionalmente sustituido(s) como se describe en el presente documento.

“Alcoxi” se refiere a un grupo de fórmula  $-OR_b$ , en la que  $R_b$  es un grupo alquilo  $C_{1-10}$  como se describe en el presente documento. El (Los) grupo(s) alquilo puede(n) estar opcionalmente sustituido(s) como se describe en el presente documento.

“Cicloalquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene, por ejemplo, de 3 a 15 átomos de carbono, y que está saturado y se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en el presente documento, el término “cicloalquilo” pretende incluir grupos cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

“Halógeno” se refiere a bromo, cloro, flúor, yodo, etc. En algunas realizaciones, halógenos adecuados incluyen flúor o cloro.

En algunas realizaciones, dos grupos  $R^8$  como se expone en la fórmula (I) pueden conectarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo. En estas realizaciones, “anillo” se refiere a un grupo monocíclico que contiene nitrógeno estable que tiene 3 a 6 miembros que puede estar saturado o monoinsaturado. En realizaciones alternativas, el anillo puede incluir átomos de C, H y N. En otras realizaciones, el anillo puede incluir heteroátomos, por ejemplo, O y S. Ejemplos de un anillo en estas realizaciones incluyen 1-aziridinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 1-piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-piperizinilo, azetidín-2-on-1-ilo, pirrolidin-2-on-1-ilo, piperid-2-on-1-ilo, 1,2-oxazetidín-2-ilo, isoxazolidín-2-ilo y 1,2-oxazinan-2-ilo. El anillo en estas realizaciones puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el suceso de circunstancias posteriormente descrito puede o puede no producirse, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia se produce una o más veces y casos en los que no. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” significa que el grupo alquilo puede o puede no estar sustituido y que la descripción incluye tanto grupos alquilo sustituidos como grupos alquilo que no tienen sustitución, y que dichos grupos alquilo pueden estar sustituidos una o más veces. Ejemplos de grupos alquilo opcionalmente sustituidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, etc., y que incluyen cicloalquilos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.; ejemplos de grupos alquenilo opcionalmente sustituidos incluyen alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc. En algunas realizaciones, grupos alquilo y alquenilo opcionalmente sustituidos incluyen alquilos o alquilenilos  $C_{1-6}$ .

Indicaciones terapéuticas

La invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento de afecciones que se modulan, directamente o indirectamente, por una enzima O-GlcNacasa o por niveles de proteína modificada con O-GlcNAc, por ejemplo, una afección que se beneficia por inhibición de una enzima O-GlcNacasa o por una elevación de los niveles de proteína modificada con O-GlcNAc. Tales afecciones incluyen, sin limitación, glaucoma, esquizofrenia, tauopatías, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades asociadas a inflamación, enfermedades asociadas a inmunosupresión y cánceres. Uno o más de los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con la deficiencia o expresión en exceso de O-GlcNacasa o acumulación o agotamiento de O-GlcNAc, o cualquier enfermedad o trastorno sensible a la terapia de inhibición de glucosidasas. Tales enfermedades y trastornos incluyen, pero no se limitan a, glaucoma, esquizofrenia, trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), o cáncer. Tales enfermedades y trastornos también pueden incluir enfermedades o trastornos relacionados con la acumulación o deficiencia en la enzima OGT. También se incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de protección o tratamiento de células diana que expresan proteínas que se modifican por residuos de O-GlcNAc, la desregulación de cuya modificación produce enfermedad o patología. El término "tratar", como se usa en el presente documento, incluye tratamiento, prevención y mejora.

En realizaciones alternativas, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos de mejora o elevación de los niveles de modificación de la proteína O-GlcNAc en sujetos animales, tales como sujetos veterinarios y humanos. Esta elevación de los niveles de O-GlcNAc puede ser útil para la prevención o tratamiento de enfermedad de Alzheimer; prevención o tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington); proporcionar efectos neuroprotectores; prevenir el daño al tejido cardíaco; y tratar enfermedades asociadas a inflamación o inmunosupresión.

En realizaciones alternativas, la invención un compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos de inhibición selectiva de una enzima O-GlcNacasa en sujetos animales, tales como sujetos veterinarios y humanos.

En realizaciones alternativas, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos de inhibición de la fosforilación de polipéptidos tau, o inhibición de la formación de NFT, en sujetos animales, tales como sujetos veterinarios y humanos. Por consiguiente, un compuesto de la invención puede usarse para estudiar y tratar AD y otras tauopatías.

En general, los métodos se efectúan administrando un compuesto según la invención a un sujeto en necesidad del mismo, o poniendo en contacto una célula o una muestra con un compuesto según la invención, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I). Más particularmente, son útiles en el tratamiento de un trastorno en el que participa la regulación de la modificación de la proteína O-GlcNAc, o cualquier afección como se describe en el presente documento. Estados de enfermedad de interés incluyen enfermedad de Alzheimer (AD) y tauopatías neurodegenerativas relacionadas, en las que la hiperfosforilación anormal de la proteína tau asociada a microtúbulos participa en la patogénesis de la enfermedad. Un compuesto de fórmula (I) puede usarse para bloquear la hiperfosforilación de tau manteniendo niveles elevados de O-GlcNAc en tau, proporcionando así beneficio terapéutico.

La eficacia de un compuesto en el tratamiento de la patología asociada a la acumulación de especies de tau tóxicas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías) puede confirmarse probando la capacidad de un compuesto para bloquear la formación de especies de tau tóxicas en modelos celulares<sup>118-120</sup> y/o de animales transgénicos establecidos de enfermedad.<sup>32,33</sup>

Las tauopatías que pueden tratarse con un compuesto de la invención incluyen: enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia con gránulos argirófilos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBD), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo de Guadalupe, enfermedad de Hallevorden-Spatz (neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro tipo 1), atrofia multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), degeneración palido-ponto-nigral, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo postencefalítico (PEP), enfermedades priónicas (incluyendo enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), insomnio familiar fatal y kuru), gliosis supercortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Richardson, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solo por ovillos y glaucoma.

Uno o más de los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con daño o estrés tisular, estimulación de células o promoción de la diferenciación de células. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención puede usarse para proporcionar beneficio terapéutico en una variedad de afecciones o procedimientos médicos que implican estrés en tejido cardíaco, que incluyen, pero no se limita a: isquemia; hemorragia; choque hipovolémico; infarto de miocardio; un procedimiento de cardiología

intervencionista; cirugía de derivación cardíaca; terapia fibrinolítica; angioplastia; y colocación de prótesis endovascular.

La eficacia de un compuesto en el tratamiento de la patología asociada a estrés celular (incluyendo isquemia, hemorragia, choque hipovolémico, infarto de miocardio y otros trastornos cardiovasculares) puede confirmarse probando la capacidad de un compuesto para prevenir el daño celular en ensayos de estrés celular establecido,<sup>105,116,117</sup> y para prevenir el daño tisular y promover la recuperación funcional en modelos animales de isquemia-reperusión,<sup>70,114</sup> y hemorragia por traumatismo.<sup>72,112,115</sup>

Pueden usarse compuestos que inhiben selectivamente la actividad de O-GlcNAc para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a inflamación, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinófilas, hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o EPI asociada a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insecto; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo del injerto, que incluye rechazo del aloinjerto o enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por linfocitos T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; y cánceres.

Además, pueden usarse compuestos que afectan los niveles de modificación de la proteína O-GlcNAc para el tratamiento de enfermedades asociadas a inmunosupresión, tales como en individuos que reciben quimioterapia, radioterapia, cicatrización potenciada y tratamiento de quemaduras, terapia para enfermedad autoinmunitaria u otra farmacoterapia (por ejemplo, terapia con corticosteroides) o combinación de fármacos convencionales usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y rechazo de injerto/trasplante, que producen inmunosupresión; o inmunosupresión debida a deficiencia congénita en la función de receptores u otras causas.

Uno o más de los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. Otras afecciones que pueden tratarse son aquellas desencadenadas, afectadas o correlacionadas de otra forma con niveles de modificación de la O-GlcNAc post-traducciona. Se espera que uno o más de los compuestos de la presente invención puedan ser útiles para el tratamiento de tales afecciones y en particular, pero no se limitan a, las siguientes para las que se ha establecido una asociación con niveles de O-GlcNAc en proteínas: rechazo del injerto, en particular, pero no se limita a, trasplantes de órganos sólidos, tales como trasplantes de corazón, pulmón, hígado, riñón y páncreas (por ejemplo, aloinjertos de riñón y de pulmón); cáncer, en particular, pero no se limita a, cáncer de mama, pulmón, próstata, páncreas, colon, recto, vejiga, riñón, ovario; además de linfoma no Hodgkin y melanoma; epilepsia, dolor, fibromialgia, o accidente cerebrovascular, por ejemplo, para neuroprotección tras un accidente cerebrovascular.

#### Composiciones farmacéuticas y veterinarias, dosificaciones y administración

Se contempla que las composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos según la invención, o para su uso según la invención, están dentro del alcance de la invención. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, solvatos y derivados son útiles debido a que tienen actividad farmacológica en animales, que incluyen seres humanos. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos según la invención son estables en plasma, cuando se administran a un sujeto.

En algunas realizaciones, un compuesto según la invención, o para su uso según la invención, puede proporcionarse en combinación con cualquier otro agente activo o composición farmacéutica en la que tal terapia combinada es útil para modular la actividad de O-GlcNAc, por ejemplo, para tratar enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, cardiovasculares o inmunorreguladoras, o cualquier afección descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto según la invención, o para su uso según la invención, puede proporcionarse en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Ejemplos de tales agentes incluyen, sin limitación,

- inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) tales como Aricept® (donepezilo), Exelon® (rivastigmina), Razadyne® (Razadyne ER®, Reminil®, Nivalin®, galantamina), Cognex® (tacrina), dimebon, huperzina A, fenserina, Debio-9902 SR (ZT-1 SR), zanapezilo (TAK0147), ganstigmina, NP7557, etc.;
- antagonistas de los receptores de NMDA tales como Namenda® (Axura®, Akatinol®, Ebixa®, memantina),

## ES 2 589 164 T3

dimebon, SGS-742, neramexano, Debio-9902 SR (ZT-1 SR), etc.;

- inhibidores y/o moduladores de la gamma-secretasa tales como Flurizan™ (tarenflurbilo, MPC-7869, R-flurbiprofeno), LY450139, MK 0752, E2101, BMS-289948, BMS-299897, BMS-433796, LY-411575, GSI-136, etc.;
- 5 • inhibidores de la beta-secretasa tales como ATG-Z1, CTS-21166, etc.;
- activadores de la alfa-secretasa, tales como NGX267, etc.;
- inhibidores de la agregación y/o fibrilación de amiloide- $\beta$  tales como Alzhemed™ (3APS, tramiprosato, ácido 3-amino-1-propanosulfónico), AL-108, AL-208, AZD-103, PBT2, Cereact, ONO-2506PO, PPI-558, etc.;
- inhibidores de la agregación de tau tales como azul de metileno, etc.;
- 10 • estabilizadores de microtúbulos tales como AL-108, AL-208, paclitaxel, etc.;
- inhibidores de RAGE, tales como TTP488, etc.;
- antagonistas de los receptores de 5-HT1a tales como xaliproden, lecozotan, etc.;
- antagonistas de los receptores de 5-HT4 tales como PRX-03410, etc.;
- 15 • inhibidores de cinasas tales como SRN-003-556, amfurindamida, LiCl, AZD1080, NP031112, SAR-502250, etc.;
- anticuerpos anti-A $\beta$  monoclonales humanizados tales como bapineuzumab (AAB-001), LY2062430, RN1219, ACU-5A5, etc.;
- vacunas de amiloide tales como AN-1792, ACC-001, etc.;
- agentes neuroprotectores tales como cerebrolisina, AL-108, AL-208, huperzina A, etc.;
- 20 • antagonistas de los canales de calcio tipo L tales como MEM-1003, etc.;
- antagonistas de los receptores nicotínicos tales como AZD3480, GTS-21, etc.;
- agonistas de los receptores nicotínicos tales como MEM 3454, nefiracetam, etc.;
- agonistas gamma de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) tales como Avandia® (rosiglitazona), etc.;
- 25 • inhibidores de la fosfodiesterasa IV (PDE4) tales como MK-0952, etc.;
- terapia de reemplazo hormonal tal como estrógeno (Premarin), etc.;
- inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) tales como NS2330, rasagilina (Azilect®), TVP-1012, etc.;
- moduladores del receptor de AMPA tales como Ampalex (CX 516), etc.;
- 30 • factores de crecimiento nervioso o potenciadores de NGF tales como CERE-110 (AAV-NGF), T-588, T-817MA, etc.;
- agentes que previenen la liberación de hormona luteinizante (LH) por la glándula pituitaria tales como leuprolida (VP-4896), etc.;
- moduladores de los receptores GABA tales como AC-3933, NGD 97-1, CP-457920, etc.;
- agonistas inversos de receptores de benzodiazepina tales como SB-737552 (S-8510), AC-3933, etc.;
- 35 • agentes liberadores de noradrenalina tales como T-588, T-817MA, etc.

Debe entenderse que la combinación de compuestos según la invención, o para su uso según la invención, con agentes de Alzheimer no se limita a los ejemplos descritos en el presente documento, sino que incluye la combinación con cualquier agente útil para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. La combinación de compuestos según la invención, o para su uso según la invención, y otros agentes de Alzheimer puede administrarse por separado o conjuntamente. La administración de un agente puede ser antes de, simultánea a, o posterior a la administración de

40

otro(s) agente(s).

Un compuesto puede suministrarse como un “profármaco” o formas protegidas, que liberan el compuesto después de la administración a un sujeto. Por ejemplo, un compuesto puede llevar un grupo protector que se escinde mediante hidrólisis en líquidos corporales, por ejemplo, en la circulación sanguínea, liberando así el compuesto activo u oxidándose o reduciéndose en líquidos corporales para liberar el compuesto. Por consiguiente, un “profármaco” pretende indicar un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Así, el término “profármaco” se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto en necesidad del mismo, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos normalmente se transforman rápidamente *in vivo* para dar el compuesto parental de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. El compuesto de profármaco frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un sujeto.

El término “profármaco” también pretende incluir cualquier vehículo covalentemente unido que libere el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto. Pueden prepararse profármacos de un compuesto de fórmula (I) modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de fórmula (I) de tal forma que las modificaciones se escindan, tanto en manipulación rutinaria como *in vivo*, dando el compuesto parental de fórmula (I). Los profármacos incluyen compuestos de fórmula (I) en la que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol y acetamida, formamida, y derivados de benzamida de grupos funcionales amina en uno o más de los compuestos de fórmula (I).

Una discusión de profármacos puede encontrarse en “Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design”, H.J. Smith, Wright, Segunda Edición, London (1988); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996); A Textbook of Drug Design and Development, P. Krosggaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); Higuchi, T., et al., “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; o en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Formas de profármaco adecuadas de uno o más de los compuestos de fórmula (I) incluyen realizaciones en las que uno o más  $R^3$  como se expone en la fórmula (I) es (CO)R, en la que R es alquilo, alqueno, alquino, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En estos casos, los grupos éster pueden hidrolizarse *in vivo* (por ejemplo, en fluidos corporales), liberando los compuestos activos en los que cada  $R^3$  es H. Profármacos preferidos incluyen compuestos de fórmula (I) en los que uno o más  $R^3$  es C(O)CH<sub>3</sub>.

Los compuestos según la invención, o para su uso según la invención, pueden proporcionarse solos o en combinación con otros compuestos en presencia de un liposoma, un adyuvante, o cualquier vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración a un sujeto tal como un mamífero, por ejemplo, seres humanos, ganado vacuno, ovejas, etc. Si se desea, el tratamiento con un compuesto según la invención puede combinarse con terapias más tradicionales y existentes para las indicaciones terapéuticas descritas en el presente documento. Los compuestos según la invención pueden proporcionarse crónicamente o intermitentemente. Administración “crónica” se refiere a la administración del (de los) compuesto(s) en un modo continuo, a diferencia de un modo agudo, para mantener el efecto terapéutico inicial (actividad) durante un periodo de tiempo prolongado. La administración “intermitente” es el tratamiento que no se hace consecutivamente sin interrupción, sino que es de naturaleza cíclica. Debe entenderse que los términos “administración”, “administrable” o “administrar”, como se usan en el presente documento, significan proporcionar un compuesto de la invención al sujeto en necesidad de tratamiento.

“Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del aroma, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido autorizado, por ejemplo, por la Agencia Estadounidense del Medicamento u otra agencia gubernamental por ser aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En tales casos, las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden comprender una sal de un compuesto tal, preferentemente una sal fisiológicamente aceptable, que se conoce en la técnica. En algunas realizaciones, el término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, significa un principio activo que comprende compuestos de fórmula I usados en forma de una sal del mismo, particularmente en la forma de sal confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma de sal previamente desvelada.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base. Una "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

Una "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Sales derivada de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que existen de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitohexilamina, colina y cafeína.

Así, el término "sal farmacéuticamente aceptable" engloba todas las sales aceptables que incluyen, pero no se limitan a, acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartarato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrito, edetato de calcio, metilsulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tannato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teocato, yoduro, tosilato, isotionato, triethyoduro, lactato, panoato, valerato, y similares.

Sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención pueden usarse como una dosificación para modificar las características de solubilidad o hidrólisis, o pueden usarse en formulaciones de liberación sostenida o de profármaco. Por tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención pueden incluir aquellas formadas a partir de cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, cinc, y a partir de bases tales como amoniaco, etilendiamina, N-metil-glutamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetil-amina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano e hidróxido de tetrametilamonio.

Las formulaciones farmacéuticas normalmente incluirán uno o más vehículos aceptables para el modo de administración de la preparación, sea mediante inyección, inhalación, administración tópica, lavado, u otros modos adecuados para el tratamiento seleccionado. Vehículos adecuados son aquellos conocidos en la técnica para su uso en tales modos de administración.

Composiciones farmacéuticas adecuadas pueden formularse por medios conocidos en la técnica y su modo de administración y dosis determinada por el médico habitual. Para administración parenteral, un compuesto puede disolverse en agua estéril o solución salina o un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para administración de compuestos no solubles en agua tales como aquellos usados para vitamina K. Para administración enteral, el compuesto puede administrarse en un comprimido, cápsula o disuelto en forma líquida. La tableta o cápsula puede estar recubierta entéricamente, o en una formulación para liberación sostenida. Se conocen muchas formulaciones adecuadas, que incluyen, micropartículas poliméricas o de proteína que encapsulan un compuesto que va a liberarse, pomadas, geles, hidrogeles, o disoluciones que pueden usarse tópicamente o localmente que administran un compuesto. Puede emplearse un parche o implante de liberación sostenida para proporcionar liberación durante un periodo de tiempo prolongado. Muchas técnicas conocidas para los médicos habituales se describen en Remington: the Science & Practice of Pharmacy por Alfonso Gennaro, 20th ed., Williams & Wilkins, (2000). Las formulaciones para administración parenteral pueden contener, por ejemplo, excipientes, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Pueden usarse polímero de lactida biodegradable biocompatible, copolímero de lactida/glicolida, o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno para controlar la liberación de un compuesto. Otros sistemas de administración parenteral posiblemente útiles para compuestos moduladores incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para inhalación pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser disoluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glucocolato y desoxicocolato, o puede ser disoluciones aceitosas para administración en forma de gotas nasales, o como un gel.

Un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse por vía oral o no oral, por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracisternal, inyección subcutánea, vías transdérmica o transmucosa. En algunas realizaciones, un compuesto o composición farmacéutica según la presente invención o para su uso en la presente invención puede administrarse por medio de un dispositivo médico o aparato tal como un implante, injerto, prótesis, prótesis endovascular, etc. Pueden concebirse implantes que están previstos para contener y liberar tales compuestos o composiciones. Un ejemplo sería un implante hecho de un material polimérico adaptado para liberar el compuesto durante un periodo de tiempo. Un compuesto puede administrarse solo o como una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, etc.; formulaciones líquidas tales como jarabes, inyecciones, etc.; inyecciones, gotas, supositorios, pesarios. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones farmacéuticas según la presente invención o para su uso en la presente invención pueden administrarse por spray para inhalación, vías nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración.

Un compuesto de la invención puede usarse para tratar animales, que incluyen ratones, ratas, caballos, ganado vacuno, ovejas, perros, gatos y monos. Sin embargo, un compuesto de la invención también puede usarse en otros organismos, tales como especies aviares (por ejemplo, pollos). Uno o más de los compuestos de la invención también puede ser eficaz para su uso en seres humanos. El término "sujeto", o alternativamente denominado en el presente documento "paciente", pretende denominar un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objetivo del tratamiento, observación o experimento. Sin embargo, uno o más de los compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de animales. Por consiguiente, como se usa en el presente documento, un "sujeto" puede ser un ser humano, primate no humano, rata, ratón, vaca, caballo, cerdo, ovejas, cabra, perro, gato, etc. Puede sospecharse que el sujeto tiene o está en riesgo de tener una afección que requiere modulación de la actividad de O-GlcNAc.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto según la invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado, tal como inhibición de una O-GlcNAc, elevación de los niveles de O-GlcNAc, inhibición de la fosforilación de tau, o cualquier afección descrita en el presente documento. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede variar según factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del compuesto para provocar una respuesta deseada en el individuo. Las pautas de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una a la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del compuesto sea sobrepasado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado, tal como la inhibición de una O-GlcNAc, elevación de los niveles de O-GlcNAc, inhibición de la fosforilación de tau, o cualquier afección descrita en el presente documento. Normalmente, se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en una fase más temprana de la enfermedad, de manera que una cantidad profilácticamente eficaz pueda ser inferior a una cantidad terapéuticamente eficaz. Un intervalo adecuado para cantidades terapéuticamente o profilácticamente eficaces de un compuesto puede ser cualquier número entero de 0,1 nM-0,1 M, 0,1 nM-0,05 M, 0,05 nM-15  $\mu$ M o 0,01 nM-10  $\mu$ M.

En realizaciones alternativas, en el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación de la actividad de O-GlcNAc, un nivel de dosificación apropiada generalmente será aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del sujeto por día, y puede administrarse en dosis únicas o múltiples dosis. En algunas realizaciones, el nivel de dosificación será aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el paciente que recibe la terapia.

Debe observarse que los valores de dosificación pueden variar con la gravedad de la afección que va a aliviarse. Para cualquier sujeto particular, pueden ajustarse pautas de dosificación específicas con el tiempo según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de las composiciones. Los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son a modo de ejemplo solo y no limitan los intervalos de dosificación que pueden ser seleccionados por profesionales médicos. La cantidad de compuesto(s) activo(s) en la composición puede variar según factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del sujeto. Las pautas de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas con el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular las composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y

uniformidad de la dosificación. En general, los compuestos de la invención deben usarse sin causar toxicidad sustancial, y como se describe en el presente documento, uno o más de los compuestos presentan un perfil de seguridad adecuado para uso terapéutico. La toxicidad de un compuesto de la invención puede determinarse usando técnicas convencionales, por ejemplo, probando en cultivos celulares o animales experimentales y determinando el índice terapéutico, es decir, la relación entre la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DL100 (la dosis letal para el 100 % de la población). En algunas circunstancias, sin embargo, tales como en patologías graves, puede ser necesario administrar excesos sustanciales de las composiciones.

En los compuestos de fórmula genérica (I), los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos puede enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominantemente encontrado en la naturaleza. Por ejemplo, formas isotópicas diferentes de hidrógeno (H) incluyen protio ( $^1\text{H}$ ), deuterio ( $^2\text{H}$ ) y tritio ( $^3\text{H}$ ). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos isotópicamente enriquecidos dentro de la fórmula genérica (I) pueden prepararse sin excesiva experimentación por técnicas convencionales muy conocidas para aquellos expertos en la materia o por procesos análogos a aquellos descritos en los esquemas y ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o productos intermedios isotópicamente enriquecidos apropiados.

#### Otros usos y ensayos

Un compuesto de fórmula (I) puede usarse en ensayos de cribado para compuestos que modulan la actividad de enzimas glucosidasa, preferentemente la enzima O-GlcNAcasa. La capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la escisión de O-GlcNAc dependiente de O-GlcNAcasa de un sustrato modelo puede medirse usando cualquier ensayo, como se describe en el presente documento o es conocido para un experto habitual en la materia. Por ejemplo, puede usarse un ensayo de fluorescencia o basado en UV conocido en la técnica. Un "compuesto de prueba" es cualquier compuesto químico que existe de forma natural o artificialmente derivado. Los compuestos de prueba pueden incluir, sin limitación, péptidos, polipéptidos, moléculas orgánicas sintetizadas, moléculas orgánicas que existen de forma natural, y moléculas de ácidos nucleicos. Un compuesto de prueba puede "competir" con un compuesto conocido tal como un compuesto de fórmula (I) por, por ejemplo, interfiriendo con la inhibición de la escisión de O-GlcNAc dependiente de O-GlcNAcasa o interfiriendo con cualquier respuesta biológica inducida por un compuesto de fórmula (I).

Generalmente, un compuesto de prueba puede presentar cualquier valor entre el 10 % y el 200 %, o más del 500 %, de modulación cuando se compara con un compuesto de fórmula (I) u otro compuesto de referencia. Por ejemplo, un compuesto de prueba puede presentar al menos cualquier número entero positivo o negativo del 10 % al 200 % de modulación, o al menos cualquier número entero positivo o negativo del 30 % al 150 % de modulación, o al menos cualquier número entero positivo o negativo del 60 % al 100 % de modulación, o cualquier número entero positivo o negativo superior al 100 % de modulación. Un compuesto que es un modulador negativo disminuirá en general la modulación con respecto a un compuesto conocido, mientras que un compuesto que es un modulador positivo aumentará en general la modulación con respecto a un compuesto conocido.

En general, los compuestos de prueba se identifican de grandes bibliotecas de tanto productos naturales como extractos sintéticos (o semi-sintéticos) o bibliotecas químicas según métodos conocidos en la técnica. Aquellos expertos en el campo del descubrimiento y desarrollo de fármacos entenderá que la fuente precisa de extractos o compuestos de prueba no es crítica para el (los) método(s) de la invención. Por consiguiente, prácticamente puede cribarse cualquier número de extractos o compuestos químicos usando los métodos a modo de ejemplo descritos en el presente documento. Ejemplos de tales extractos o compuestos incluyen, pero no se limitan a, extractos basados en planta, hongos, procariontes o animales, caldos de fermentación y compuestos sintéticos, además de modificación de compuestos existentes. También están disponibles numerosos métodos para generar síntesis al azar o dirigida (por ejemplo, semi-síntesis o síntesis total) de cualquier número de compuestos químicos, que incluyen, pero no se limitan a, compuestos basados en sacáridos, lípidos, péptidos y ácidos nucleicos. Están comercialmente disponibles bibliotecas de compuestos sintéticos. Alternativamente, están comercialmente disponibles bibliotecas de compuestos naturales en forma de extractos bacterianos, fúngicos, de planta y animales de varias fuentes, que incluye Biotics (Sussex, RU), Xenova (Slough, RU), Harbor Branch Oceanographic Institute (Ft. Pierce, FL, EE.UU.) y PharmaMar, MA, EE.UU.. Además, se producen bibliotecas naturales y sintéticamente producidas, si se desea, según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por métodos de extracción y fraccionamiento convencionales. Además, si se desea, cualquier biblioteca o compuesto se modifica fácilmente usando métodos químicos, físicos o bioquímicos convencionales.

Cuando se encuentra que un extracto en bruto modula la inhibición de la escisión de O-GlcNAc dependiente de O-GlcNAcasa, o cualquier respuesta biológica inducida por un compuesto de fórmula (I), es necesario el fraccionamiento



- adicional del extracto principal positivo para aislar los constituyentes químicos responsables del efecto observado. Así, el objetivo del proceso de extracción, fraccionamiento y purificación es la cuidadosa caracterización e identificación de una entidad química dentro del extracto en bruto que tenga actividades inhibitoras de O-GlcNAcasa. Pueden usarse los mismos ensayos descritos en el presente documento para la detección de actividades en mezclas de compuestos para purificar el componente activo y para probar derivados del mismo. Se conocen en la técnica métodos de fraccionamiento y purificación de tales extractos heterogéneos. Si se desea, los compuestos que demostraron ser agentes útiles para el tratamiento se modifican químicamente según métodos conocidos en la técnica. Los compuestos identificados por ser de valor terapéutico, profiláctico, diagnóstico, u otro valor, pueden analizarse posteriormente usando un modelo animal adecuado, como se describe en el presente documento y se conoce en la técnica.
- 10 En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos son útiles en el desarrollo de modelos animales para estudiar enfermedades o trastornos relacionados con deficiencias en O-GlcNAcasa, expresión en exceso de O-GlcNAcasa, acumulación de O-GlcNAc, agotamiento de O-GlcNAc, y para estudiar el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con deficiencia o expresión en exceso de O-GlcNAcasa, o acumulación o agotamiento de O-GlcNAc. Tales enfermedades y trastornos incluyen enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Alzheimer, y cáncer.

Diversas realizaciones alternativas y ejemplos de la invención se describen en el presente documento. Estas realizaciones y ejemplos son ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

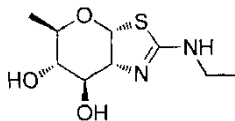
### EJEMPLOS

- Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar realizaciones de la invención y no pretenden interpretarse de una manera limitante.

#### Abreviaturas

- |                      |  |
|----------------------|--|
| ABCN                 | = 1,1'-azobis(ciclohexano-carbonitrilo)      |
| AcCl                 | = cloruro de acetilo                         |
| AcOH                 | = ácido acético                              |
| 25 BCl <sub>3</sub>  | = tricloruro de boro                         |
| BnBr                 | = bromuro de bencilo                         |
| Boc <sub>2</sub> O   | = dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo     |
| BzCl                 | = cloruro de benzoílo                        |
| DAST                 | = trifluoruro de dietilaminoazufre           |
| 30 DCM               | = diclorometano                              |
| DIPEA                | = diisopropiletilamina                       |
| DMAP                 | = 4-dimetilaminopiridina                     |
| DMF                  | = <i>N,N</i> -dimetilformamida               |
| DMP                  | = peryodinano de Dess-Martin                 |
| 35 Et <sub>3</sub> N | = trietilamina                               |
| Et <sub>2</sub> O    | = dietil éter                                |
| TBDMSCI              | = cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo |
| TBAF                 | = fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio   |
| TFA                  | = ácido 2,2,2-trifluoroacético               |
| 40 THF               | = tetrahidrofurano                           |
| tio-CDI              | = 1,1'-tiocarbonildiimidazol                 |

## Ejemplo 1

**(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol**

5 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 (35,0 g, 141 mmoles) en DMF (300 ml) enfriada a 15 °C, se añadió DIPEA (6,0 ml), Boc<sub>2</sub>O (61,5 g, 282 mmoles) y MeOH (6,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y entonces se añadió MeOH (50 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a ~35 °C. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos 1:1, luego MeOH/DCM, 1:5), seguido de recristalización en EtOAc/hexanos, proporcionando ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (31,5 g, rendimiento del 64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,23-4,22 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,17-3,16 (m, 1H, OH), 1,53 (s, 9H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

10 A una disolución del material anterior (5,0 g, 14,4 mmoles) en DMF (25 ml) se añadió imidazol (1,57 g, 23,1 mmoles) y TBDMSCI (2,82 g, 18,7 mmoles). La mezcla de reacción agitada a temperatura ambiente durante 30 h se diluyó con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl sat., salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:1), dando ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (5,08 g, 76 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,12 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

20 A una disolución del material anterior (1,15 g, 2,5 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (0,092 g, 0,25 mmoles) en DMF (25 ml) a 0 °C se añadió NaH (60 %, 0,3 g, 7,5 mmoles) seguido de cloruro de *p*-metoxibencilo (1,02 ml, 7,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 6 h, se diluyó con Et<sub>2</sub>O (50 ml) y se extinguió con agua (5 ml). La capa de éter se lavó adicionalmente con NH<sub>4</sub>Cl sat., salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. Se aisló una mezcla de dos productos, ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-7-((4-metoxibencil)oxi)-5-((4-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo y ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo (1,6 g, 66 %) en una relación 1:2, respectivamente, como se indica por RMN <sup>1</sup>H.

30 A una disolución de la mezcla anterior (1,58 g, 2,26 mmoles) en THF (15 ml) se añadió disolución 1 M de TBAF (4,0 ml, 4 mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con EtOAc (50 ml), la fase orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:2), dando etil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (0,75 g, 56 %) como un sólido gomoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30 (d, J = 8,6, 2H), 7,15 (d, J = 8,6, 2H), 6,88-6,80 (m, 4H), 6,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,37-4,34 (ddd, J = 6,8, 3,6, 1,28 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 11,2, 1H), 4,24-4,23 (dd, J = 1,8, 1,76 Hz, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,59-3,56 (dt, J = 9,0, 1,44 Hz, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,41-3,37 (ddd, J = 8,5, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 1,78 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,18 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

40 A una disolución de trifetilfosfina (0,179 g, 0,68 mmoles) en tolueno seco (5 ml) se añadió yodo (0,145 g, 0,57 mmoles), piridina (0,1 ml, 1,2 mmoles) y una disolución del material anterior (0,210 g, 0,357 mmoles) pre-disuelta en tolueno (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3,5 h. Se separó el material amarillento insoluble por filtración y el filtrado diluido con EtOAc (50 ml) se lavó con HCl 1N (20 ml), NaHCO<sub>3</sub> sat. (20 ml) y salmuera. Se separó la capa de EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró dando producto en bruto que se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 3:7), dando etil((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(yodometil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (0,23 g, 92,4 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (d, J = 8,4, 2H), 7,18 (d, J = 8,4, 2H), 6,89-6,82 (m, 4H), 6,07 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,19 (t, J = 2,64 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,50-3,48 (dd, J = 6,8, 1,3 Hz, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

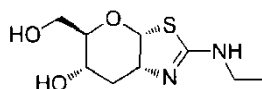
50 A una disolución del material anterior (0,120 g, 0,172 mmoles) en etanol (4 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,1 ml) se añadió Pd/C (10 % en peso, 0,060 g). La mezcla se hidrogenó a 50 psi y a temperatura ambiente durante 24 h. Se separó el catalizador por filtración y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel

de sílice, eluida con 3:7 de EtOAc/hexanos, dando ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de *terc*-butilo (0,077 g, 78,4 %) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (d, *J* = 6,8, 2H), 7,17 (d, *J* = 6,8, 2H), 6,87-6,81 (m, 4H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,10 (t, *J* = 5,5 Hz, 3H).

El material anterior (0,075 g, 0,131 mmoles) se disolvió en disolución al 30 % de TFA/DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó con Et<sub>2</sub>O (20 ml). Al residuo se añadió disolución 2 M de NH<sub>3</sub>/MeOH (3 ml) y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida, eluida con 5 % de MeOH en DCM y 94:4:2 de DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (al 28 % acuosa), dando (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido blanco (0,021 g, 68,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 7,04 Hz, 1H), 3,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,44-3,38 (ddd, *J* = 14,6, 7,28, 2,08 Hz, 2H), 3,25-3,20 (dd, *J* = 7,7, 1,12 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 160,40, 90,08, 75,69, 75,66, 74,21, 66,27, 55,65, 18,91, 14,51; EM, *m/z* = 233 (M + 1).

## Ejemplo 2

### (3aR,5R,6S,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol



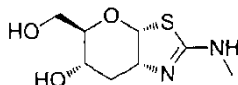
A una disolución de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de *terc*-butilo (1,64 g, 4,73 mmoles), DIPEA (1,34 g, 10,4 mmoles) y DMAP (0,010 g, 0,082 mmoles) en DCM (50 ml), a 0 °C, se añadió BzCl (1,33 g, 9,50 mmoles) lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió disolución acuosa sat. de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml), y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 40 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se separó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:4 a 1:2), dando benzoato de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(etil)amino)-7-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo como un sólido blanco (0,67 g, 26 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,57-7,35 (m, 6H), 6,19 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 4,56-4,51 (m, 2H), 4,47-4,42 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Una mezcla del material anterior (0,346 g, 0,623 mmoles) y tio-CDI (90 % industrial, 0,20 g, 1,0 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se agitó a 95 °C durante 4 h. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 2:3), dando benzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-((1H-imidazol-1-carbonotioil)oxi)-5-((benzoiloxi)metil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(etil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ilo como un sólido amarillo (0,343 g, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,08-7,94 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,57-7,37 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 6,36 (dd, *J* = 1,9, 3,7 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,54 (td, *J* = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,60 (dd, *J* = 3,2, 12,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 5,1, 12,2 Hz, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Una mezcla del material anterior (0,343 g, 0,515 mmoles), Bu<sub>3</sub>SnH (0,291 g, 1,00 mmol) y ABCN (8,0 mg, 0,033 mmoles) en tolueno anhidro (10 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:4), dando benzoato de ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(etil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo como un sólido blanco (0,141 g, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-7,94 (m, 4H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 4H), 6,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 3H), 4,06-3,96 (m, 3H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Una mezcla del material anterior (0,140 g, 0,260 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,030 g, 0,22 mmoles) en MeOH anhidro (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc), dando un sólido blanco. El sólido se disolvió en MeOH (3 ml), dentro del que se burbujeó HCl (g) durante 30 s. La disolución se agitó entonces a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se neutralizó con NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH y posteriormente se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH/DCM, 1:8), dando (3aR,5R,6S,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanquecino (0,044 g, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 2,6, 14,4 Hz, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 6,4, 14,4 Hz, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163,24, 91,35, 77,13, 69,15, 65,79, 63,36, 39,60, 34,75, 14,87; EM, *m/z* = 233 (M + 1).

## Ejemplo 3

**(3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol**

5 A una suspensión de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (1,50 g, 6,40 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (1,01 g, 12,0 mmoles) en THF/agua (40 ml, 1 :3) se añadió cloroformiato de bencilo (1,70 g, 10,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida produciendo un precipitado. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó a vacío, dando ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de bencilo como un sólido blanco (1,72 g, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44-7,32 (m, 5H), 6,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,27-5,20 (m, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 2,4, 12,0 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 6,1, 12,0 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 4,5, 9,2 Hz, 1H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,39 (s, 3H).

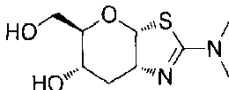
15 Una mezcla del material anterior (1,50 g, 4,08 mmoles), benzaldehído dimetilacetil (3 ml) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,058 g, 0,30 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó a 50 °C bajo un suave vacío durante la noche. Después de enfriarse, la disolución se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido, y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM/hexanos, 2:4:1), dando ((3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-9-hidroxi-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro-[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de bencilo como un sólido blanco (0,91 g, 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 8H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,29-5,21 (m, 2H), 4,34 (dd, *J* = 5,1, 10,4 Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,76 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,58 (t, *J* = 9,4, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

20 Una mezcla del material anterior (0,700 g, 1,54 mmoles) y tio-CDI (90 % industrial, 0,80 g, 4,04 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM, 2:1), dando 1H-imidazol-1-carbotioato de O-((3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-2-((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro-[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d]tiazol-9-ilo) como un sólido amarillo (0,71 g, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 7H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 7,1, 8,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 5,1, 10,4 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,93 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H).

30 Una mezcla del material anterior (0,560 g, 1,00 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (0,87 g, 3,0 mmoles) y ABCN (24 mg, 0,10 mmoles) en THF anhidro (20 ml) se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos/DCM, 1:3:1), dando metil((3aR,4aR,8aS,9aR)-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro-[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de bencilo como un sólido blanco (0,32 g, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 8H), 6,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,29-5,20 (m, 2H), 4,52-4,25 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H).

35 A una disolución del material anterior (0,20 g, 0,45 mmoles) en DCM anhidro (10 ml), enfriada a -78 °C bajo N<sub>2</sub>, se añadió tricloruro de boro en DCM (1,0 M, 2,0 ml, 2,0 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 h mientras que la temperatura de reacción se llevó gradualmente a ~ 0 °C. La mezcla se enfrió entonces a -78 °C otra vez, y se añadió cuidadosamente MeOH (5 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH, y posteriormente se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH:DCM, 1:7), dando (3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanquecino (0,070 g, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 2,5, 12,0 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,63 (dd, *J* = 6,2, 12,0 Hz, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163,99, 91,81, 77,11, 69,31, 65,82, 63,32, 34,93, 30,49; EM, *m/z* = 219 (M + 1).

## Ejemplo 4

**(3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol**

Una suspensión de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (0,800 g, 3,23 mmoles) y ZnCl<sub>2</sub> anhidro (1,00 g, 7,35 mmoles) en benzaldehído (5 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. Se añadió DCM (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (50 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min. El sólido se separó por filtración, y la fase orgánica se recogió del filtrado. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml), y el extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH/DCM, 3:100), dando

5 (3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-2-(dimetilamino)-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro-[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d]tiazol-9-ol como un sólido amarillo pálido (0,76 g, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,48 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 3H), 6,39 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,31 (dd, J = 5,1, 10,4 Hz, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,86 (dd, J = 8,2, 9,5 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,00 (s, 6H).

Una mezcla del material anterior (0,67 g, 2,0 mmoles) y tio-CDI (90 % industrial, 1,6 g, 8,0 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM, 1:100 a 5:100), dando una mezcla que contenía 1H-imidazol-1-carbotioato de O-((3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-2-(dimetilamino)-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro-[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d]tiazol-9-ilo). Esta mezcla se disolvió en THF anhidro (30 ml), y se añadió Bu<sub>3</sub>SnH (1,0 g, 3,4 mmoles) y ABCN (0,060 mg, 0,24 mmoles), y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó entonces a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH:DCM, 3:100), dando un sólido amarillo pálido que contenía (3aR,4aR,8aS,9aR)-N,N-dimetil-7-fenil-3a,4a,5,8a,9,9a-hexahidro-[1,3]dioxino[4',5':5,6]pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (0,17 g, impuro). El sólido se trató con 2 % de HCl en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, y entonces el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se neutralizó con NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH, y posteriormente se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH:DCM, 1:10), dando (3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol puro como un sólido blanquecino (0,050 g, rendimiento global del 11 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,23 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 2,5, 12,0 Hz, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 6,2, 12,0 Hz, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,99 (s, 6H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 165,60, 92,43, 77,19, 69,67, 65,79, 63,27, 40,15, 34,93; EM, m/z = 255 (M + 23).

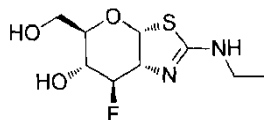
25 Los siguientes ejemplos se sintetizaron según procedimientos análogos a los esquemas y ejemplos brevemente expuestos anteriormente.

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Nombre
5		(3aR,5R,6S,7aR)-2-amino-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 2,5, 12,1 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 6,4, 12,1 Hz, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H); RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 172,80, 87,98, 77,53, 63,91, 63,25, 59,96, 32,33; EM, m/z = 205 (M + 1).		
Ejemplo	Estructura	Nombre
6		(3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,18 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 2,1, 11,8 Hz, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 6,3, 11,8 Hz, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 163,32, 91,40, 77,17, 69,28, 65,94, 63,36, 46,81, 34,81, 23,67, 11,72; EM, m/z = 269 (M + 23).		

## Ejemplo 7

30 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol



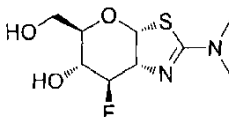
A una disolución de benzoato de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)etil)amino)-7-hidroxi-

5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo (0,49 g, 0,88 mmoles) en DCM anhidro (3 ml), a -40 °C bajo N<sub>2</sub>, se añadió DAST (1,0 g, 6,2 mmoles). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriarse otra vez la mezcla de reacción a -40 °C, se diluyó con DCM (20 ml), y entonces se extinguió añadiendo NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. gota a gota. La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:5 a 2:7), dando benzoato de ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-7-fluoro-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo como un sólido blanco (0,14 g, impuro, ~28 %).

La conversión del material anterior en el compuesto del título se llevó a cabo por eliminación de benzoato y grupos de protección Boc usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en MeOH y HCl sat. en MeOH, respectivamente, mediante procedimientos como se describen para el Ejemplo 2. Después de la purificación sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH/DCM, 1:7), se obtuvo (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanquecino (0,051 g, 23 % global). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,33 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,77 (td, J=5,0, 48,2 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,81 (dd, J=2,0, 12,0 Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,68 (dd, J=5,7, 12,0 Hz, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 2H), 1,18 (t, J=7,2 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163,40, 96,25 (d, J=177,7 Hz), 90,55 (d, J=3,9 Hz), 75,26 (d, J=4,6 Hz), 73,58 (d, J=24,5 Hz), 68,91 (d, J=22,8 Hz), 62,85, 39,54, 14,82; EM, m/z = 251 (M + 1).

### Ejemplo 8

#### (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol



A una disolución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (5,20 g, 21,0 mmoles) y imidazol (12,0 g, 176 mmoles) en DMF (60 ml) se añadió TBDMSCl (15,0 g, 99,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y entonces se diluyó con salmuera (200 ml). La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O ((3 x 100 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera (100 ml) y agua (100 ml), y entonces se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:4 a 1:1), dando (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanco (5,95 g, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,15 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 4,20 (t, J=5,0 Hz, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,01 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,07 (s, 6H).

A una disolución del material anterior (5,95 g, 12,5 mmoles) y DMAP (0,12 g, 0,98 mmoles) en piridina (50 ml), a 0 °C, se añadió BzCl (3,00 g, 21,3 mmoles) lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió disolución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:9 a 1:3), dando benzoato de (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ilo como un aceite transparente (6,85 g, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05-8,02 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 6,26 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,40 (dd, J=2,2, 3,8 Hz, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,71-3,70 (m, 2H), 3,03 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,00 (3H).

A una disolución del material anterior (9,30 g, 16,8 mmoles) en MeOH seco (100 ml) se burbujeó HCl durante 2 min, y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrarse a presión reducida, la mezcla se trató con disolución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml), y entonces se extrajo con EtOAc (6 x 80 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando benzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-7-hidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ilo como un sólido cristalino blanco (5,40 g, 96 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-8,01 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 6,37 (d, J=4,5 Hz, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 2H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,67 (dd, J=4,9, 12,5 Hz, 1H), 3,00 (s, 6H).

A una disolución del material anterior (5,35 g, 15,2 mmoles) y DMAP (0,050 g, 0,41 mmoles) en piridina (50 ml), a 0 °C, se añadió BzCl (2,22 g, 15,8 mmoles) lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió disolución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:1 a 10:1), dando

benzoato de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-(dimetilamino)-7-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo como un sólido blanco (4,45 g, 64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04-8,00 (m, 4H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 4H), 6,38 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,55 (dd, *J* = 3,2, 12,0 Hz, 1H) 4,48-4,40 (m, 3H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,00 (s, 6H).

- 5 A una disolución del material anterior (0,410 g, 0,898 mmoles) en DCM anhidro (6 ml), a -78 °C bajo N<sub>2</sub>, se añadió DAST (0,87 g, 5,4 mmoles). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a -78 °C, se diluyó con DCM (20 ml), y se extinguió añadiendo NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (20 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:3 a 1:2), dando benzoato de ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo como un sólido blanco (0,380 g, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-8,00 (m, 4H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 6,35 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J*= 7,3, 16,3 Hz, 1H), 5,23 (ddd, *J*= 1,1, 2,8, 35,2 Hz, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,52 (dd, *J*= 2,8, 9,6 Hz), 4,40 (dd, *J*= 4,7, 9,6 Hz, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,05 (s, 6H).
- 15 Una mezcla del material anterior (0,375 g, 0,818 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,113 g, 0,818 mmoles) en MeOH anhidro (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con nieve carbónica, y el disolvente se eliminó entonces a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH/DCM, 1:12), dando (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanco (0,190 g, 93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,35 (d, *J*= 6,7 Hz, 1H), 4,74 (dt, *J*= 48,1, 5,0 Hz, 1H), 4,31 (dt, *J*= 13,8, 6,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J*= 2,0, 12,0 Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,66 (dd, *J*= 5,8, 12,0 Hz), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,01 (s, 6H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 166,25, 96,36 (d, *J*= 176,8 Hz), 91,60 (d, *J*= 3,9 Hz), 75,45 (d, *J*= 4,6 Hz), 73,99 (d, *J*= 24,7 Hz), 68,98 (d, *J*= 22,9 Hz), 62,91, 40,33; EM, (ES, *m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 251,1.
- 20

Los siguientes ejemplos se sintetizaron según procedimientos análogos a los esquemas y ejemplos brevemente expuestos anteriormente.

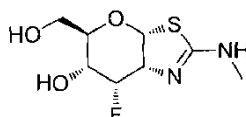
25

Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Nombre
9		(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,33 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,75 (dt, <i>J</i> = 48,2, 5,1 Hz, 1H), 4,29 (dt, <i>J</i> = 13,9, 5,9 Hz, 1H), 3,81-3,64 (m, 3H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,84 (s, 3H); RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 164,66, 96,42 (d, <i>J</i> = 177,8 Hz), 91,17 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz), 75,37 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz), 73,68 (d, <i>J</i> = 24,5 Hz), 69,02 (d, <i>J</i> = 22,8 Hz), 62,92, 30,53. (ES, <i>m/z</i> ) [M+H] <sup>+</sup> : 237,1.		
10		(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,31 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (dt, <i>J</i> =48,2, 4,9 Hz, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,81-3,58 (m, 4H), 3,24-3,15 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 163,93, 96,41 (d, <i>J</i> = 177,7 Hz), 90,64 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz), 75,38 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz), 73,63 (d, <i>J</i> = 24,4 Hz), 69,03 (d, <i>J</i> = 22,8 Hz), 62,96, 46,72, 23,66, 11,53. (ES, <i>m/z</i> ) [M+H] <sup>+</sup> : 265,2.		

## Ejemplo 11

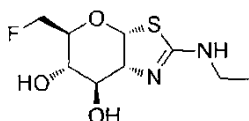
(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol



A una disolución de ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-fluoro-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (0,200 g, 0,444 mmoles) en MeOH seco (6 ml) se burbujeó gas HCl durante 30 s. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se neutralizó con NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH y se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH/DCM, 1:8) seguido de recristalización en MeOH/Et<sub>2</sub>O, dando (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanco (0,093 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,89 (td, *J* = 3,5 Hz, 51,0 Hz, 1H), 4,54 (ddd, *J* = 3,5, 6,5, 20,6, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 5,4, 12,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 90,63 (d, *J* = 181,3 Hz), 88,53 (d, *J* = 2,3 Hz), 73,60 (d, *J* = 4,3 Hz), 66,02 (d, *J* = 17,3 Hz), 64,80-64,50 (m), 62,44, 31,38; EM, (ES, *m/z*) [M+H]<sup>+</sup>237,1.

### Ejemplo 12

#### (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



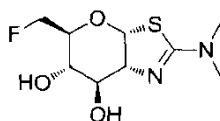
Se añadió en porciones cloruro de metanosulfonilo (0,038 ml, 0,495 mmoles) a una disolución con agitación de etil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (0,190 g, 0,323 mmoles) en piridina seca (5 ml) a -20 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y el extracto de DCM se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La piridina residual se eliminó por co-evaporación con hexanos. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (3:7 EtOAc/hexanos) dando metanosulfonato de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo (0,215 g, 99,6 %) como un sólido blanco, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,91-6,83 (m, 4H), 6,01 (d, *J* = 6,88 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,27-4,23 (m, 3H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

A una disolución del material anterior (0,520 g, 0,78 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (6 ml) se añadió una disolución de fluoruro de tetraetilamonio (0,640 g, 4,28 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 de EtOAc/hexanos) proporcionando etil((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (0,335 g, 72,7 %) como un sólido espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,93-6,86 (m, 4H), 6,08 (d, *J* = 6,88 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,52-4,51 (m, 1 H), 4,41- 4,38 (m, 2H), 4,33 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 2,88 Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

El material anterior (0,115 g, 0,195 mmoles) disuelto en 30 % de TFA/DCM a 0 °C se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Entonces se evaporó completamente TFA/DCM y el residuo resultante se suspendió en NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH (3 ml). Se concentró otra vez la disolución de amoníaco metanólico y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 10 % de MeOH en DCM dando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido amarillento claro (0,035 g, 72,8 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6,49 (d, *J* = 6,48 Hz, 1H), 4,66-4,52 (dt, *J* = 47,6, 10,5, 4,3 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,80- 3,73 (m, 2H), 3,55 (dd, *J* = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 3,4-3,3 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD) δ 163,78, 89,63, 83,90 (d, *J*<sub>C6,F</sub> 171,7Hz, C-6), 76,83 (d, *J*<sub>C5,F</sub> 17,8Hz, C-5), 75,43, 69,51 (d, *J*<sub>C4,F</sub> 7,0Hz, C-4), 67,71, 42,13, 14,74. ES/MS: 251,0 [M+1].

### Ejemplo 13

#### (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



A una disolución con agitación de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (1,19 g, 3,3 mmoles) en DMF (18 ml) a 0 °C se añadió NaH (60 %, 0,5 g, 13 mmoles) en porciones pequeñas. Después de 20 min, se añadió BnBr (1,17 ml, 9,9 mmoles) y la mezcla de reacción se



agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y el extracto de DCM se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:1), dando (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina-metanol como un sólido gomoso (0,805 g, 45 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,16 (m, 10H), 6,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

A una disolución del material anterior (0,80 g, 1,48 mmoles) en THF (6 ml) se añadió disolución 1 M de TBAF (2,25 ml, 2,25 mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con EtOAc (50 ml), la fase orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (100 % de EtOAc), dando ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metanol (0,57 g, 90 %) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,28 (m, 10H), 6,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,69-3,59 (m, 3H), 3,00 (s, 6H).

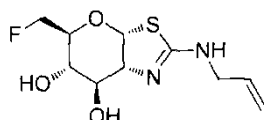
Se añadió en porciones cloruro de metanosulfonilo (0,180 ml, 2,32 mmoles) a una disolución con agitación del material anterior (0,673 g, 1,57 mmoles) en piridina seca (8 ml) a -20 °C. Después de 3 h, mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y el extracto de DCM se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml), salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La piridina residual se eliminó por co-evaporación con hexanos. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluida con 100 % de EtOAc, dando metanosulfonato de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo (0,610 g, 76,4 %) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,32-7,18 (m, 10H), 6,15 (d, *J* = 6,48 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,48-4,45 (dd, *J* = 3,8, 2,0 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,24-4,16 (m, 3H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,53-3,50 (dt, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,90 (s, 3H).

A una disolución del material anterior (0,7 g, 1,38 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml) se añadió una disolución de TBAF (1,13 g, 7,59 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 de EtOAc/hexanos) proporcionando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(fluorometil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (0,567 g, 95 %) como un sólido espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,33-7,18 (m, 10H), 6,20 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,14 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 2,91 (s, 6H).

A una disolución del material anterior (0,56 g, 1,3 mmoles) en DCM seco (8 ml) a -78 °C se añadió una disolución de BCl<sub>3</sub> (1,0 M en DCM, 6,5 ml, 6,5 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C hasta 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó entonces añadiendo una disolución de 1:1 de DCM-MeOH (5 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se añadió disolución de NH<sub>3</sub> 1,3 M/MeOH de (10 ml) al residuo y se evaporó. Esto se repitió más de una vez. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluida con 90:10 de disolución de DCM-NH<sub>3</sub> 1,3 M-MeOH, dando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido blanco (0,25 g, 76,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6,31 (d, *J* = 6,44 Hz, 1H), 4,63-4,50 (dd, *J* = 44,4, 3,4 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,55-3,51 (dd, *J* = 5,4, 4,04 Hz, 1H), 3,01 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD) δ 166,34, 92,58, 84,50 (d, *J*<sub>C6,F</sub> 171,2 Hz, C-6), 77,09, 76,56, 76,55, 75,72 (d, *J*<sub>C5,F</sub> 17,7 Hz, C-5), 70,73 (d, *J*<sub>C4,F</sub> 7,12 Hz, C-4), 40,97. ES/MS: 251,6 [M+1].

#### Ejemplo 14

##### (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



Se trató una disolución de dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (1,7 g, 3,0 mmoles) en DCM (40 ml) con DAST (2,5 g, 15,4 mmoles) durante 30 min a -78 °C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice con 5 %-10 % de EtOAc en éter de petróleo dando dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un sólido blanco (580 mg, 32 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 571,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H),

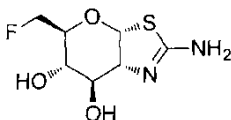
7,60 (t,  $J=7,8$  Hz, 2H), 7,45 (t,  $J=7,8$  Hz, 4H), 6,27 (d,  $J=6,3$  Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,40 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 5,12 (d,  $J=9,3$  Hz, 2H), 4,81-4,89 (dd,  $J=10,0, 2,8$  Hz, 1H), 4,63-4,69 (m, 2H), 4,50-4,54 (m, 2H), 3,82-3,98 (m, 1H), 1,63 (s, 9H).

Una disolución del material anterior (540 mg, 0,94 mmoles) en MeOH (10 ml) se trató con  $K_2CO_3$  (26 mg, 0,18 mmoles) durante 2 h a temperatura ambiente, entonces se neutralizó con AcOH. Los volátiles se eliminaron dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 5 % de MeOH en DCM, dando alil((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (310 mg, 86 %). (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  363,0; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,10 (d,  $J=6,9$  Hz, 1H), 5,85-5,96 (m, 1H), 5,11-5,18 (m, 2H), 4,61 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 4,43-4,58 (m, 3H), 4,13-4,16 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Una disolución del material anterior (100 mg, 0,27 mmoles) en MeOH (6 ml) se burbujeó con gas HCl seco a temperatura ambiente hasta saturación. Después de 4 h adicionales, los volátiles se eliminaron dando un residuo, que se re-disolvió en MeOH (5 ml) y se neutralizó con  $NH_4OH$  conc., se concentró y se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 5 %-10 % de MeOH en DCM, dando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido blanco (42,7 mg, 58 %). (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  263,0; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  6,29 (d,  $J=6,3$  Hz, 1H), 5,85-5,96 (m, 1H), 5,19-5,26 (m, 1H), 5,09-5,14 (m, 1H), 4,63 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 3,86-3,89 (m, 2H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H).

### Ejemplo 15

#### (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



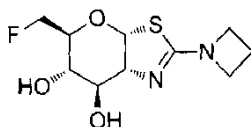
A una disolución de dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (500 mg, 0,88 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (200 mg, 0,17 mmoles),  $HCO_2H$  (84 mg, 1,76 mmoles) y  $Et_3N$  (177 mg, 1,76 mmoles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de  $N_2$ . Después de 20 min a 60 °C, se añadió  $HCO_2H$  adicional (404 mg, 8,8 mmoles) dentro de la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 2 h adicionales a 60 °C, y entonces se extinguió por  $H_2O$  (40 ml), se neutralizó con  $NaHCO_3$ , se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 10 % de EtOAc en éter de petróleo, dando dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un jarabe blanco (330 mg, 71 %). (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  531,0; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,30 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H), 8,06 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H), 7,46-7,66 (m, 5H), 6,46 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,53 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H), 4,71-4,79 (m, 2H), 4,62 (t,  $J=2,1$  Hz, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 1,57 (s, 9H).

Una disolución del material anterior (330 mg, 0,62 mmoles) en MeOH (10 ml) se trató con  $K_2CO_3$  (24 mg, 0,17 mmoles) durante 2 h a temperatura ambiente, entonces se neutralizó con AcOH. Los volátiles se eliminaron dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 2 %-5 % de MeOH en DCM, proporcionando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido blanco (170 mg, 85 %). (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  323,0; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,22 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H), 4,67-4,79 (m, 1H), 4,57-4,66 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 2H), 3,70 (t,  $J=8,4$  Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

Una disolución del material anterior (110 mg, 0,34 mmoles) en MeOH (5 ml) se burbujeó con gas HCl seco hasta saturación a temperatura ambiente. Después de 3 h adicionales, los volátiles se eliminaron dando un residuo, que se neutralizó con  $NH_4OH$  conc. y se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 10 %-20 % de MeOH en DCM, dando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido blanco (15 mg, 20 %). (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  222,9; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  6,31 (d,  $J=6,3$  Hz, 1H), 4,63 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,07 (t,  $J=5,7$  Hz, 1H), 3,93 (t,  $J=4,8$  Hz, 1H), 3,66-3,80 (m, 2H), 3,51-3,58 (m, 1H).

### Ejemplo 16

#### (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol

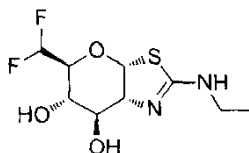


Una disolución de dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (100 mg, 0,2 mmoles) en DCM (10 ml) se trató con DAST (137 mg, 0,8 mmoles) durante 30 min a -78 °C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío dando el producto en bruto como un jarabe blanco (80 mg), que se disolvió en MeOH (5 ml) y se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mg, 0,07 mmoles) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con AcOH y se concentró. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 5 %-10 % de MeOH en DCM, dando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido blanco (10 mg, 17 %, dos etapas). (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 263,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6,30 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,49-4,69 (dd, J=57, 3,3 Hz, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 5H), 3,70-3,82 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron según procedimientos análogos a los esquemas y ejemplos brevemente expuestos anteriormente.

Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Nombre
17		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 6,52 (d, J = 6,48 Hz, 1H), 4,66-4,52 (dt, J=47,6, 10,4, 4,2 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,87- 3,76 (m, 1H), 3,59-3,55 (dd, J = 6,4, 3,12 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, MeOD) δ 169,32, 90,48, 84,10 (d, J <sub>C6,F</sub> 171,5 Hz, C-6), 76,45 (d, J <sub>C5,F</sub> 17,8 Hz, C-5), 69,86 (d, J <sub>C4,F</sub> 6,6 Hz, C-4), 55,67, 46,07, 32,11. (ES, m/z): [M+H] <sup>+</sup> : 237,6.		
Ejemplo	Estructura	Nombre
18		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 6,44 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 4,67-4,49 (dt, J = 47,5, 10,4, 4,2 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,82- 3,72 (m, 1H), 3,52-3,55 (dd, J = 6,0, 3,4 Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, MeOD) δ 167,82, 90,26, 84,10 (d, J <sub>C6,F</sub> 171,5 Hz, C-6), 76,34 (d, J <sub>C5,F</sub> 17,7 Hz, C-5), 75,80, 75,79, 70,05 (d, J <sub>C4,F</sub> 6,9 Hz, C-4), 55,67, 23,98, 12,38. (ES, m/z): [M+H] <sup>+</sup> : 265,4.		

15 **Ejemplo 19****(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol**

A una disolución de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo (5,01 g, 14,4 mmoles) en DMF (25 ml) se añadió imidazol (1,57 g, 23,1 mmoles) y TBDMSCI (2,82 g, 21,7 mmoles). La mezcla de reacción agitada a temperatura ambiente durante 30 h se diluyó con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl sat., salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:1), dando ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (5,08 g, 76 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,12 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,25 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,26 (t, J=7 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

A una disolución del material anterior (1,0 g, 2,2 mmoles) en piridina (20 ml), a 0 °C, se añadió DMAP (0,024 g, 0,20 mmoles) seguido de BzCl (2,0 ml, 17,6 mmoles) lentamente. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se

agitó durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. La piridina residual se co-evaporó con hexanos y el residuo en bruto se separó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:5) dando dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (1,05 g, 71,3 %) como un sólido blanco, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (m, 2H), 7,99 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 4H), 6,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 1,5, 1,4 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,46 (ddd, J = 5,5, 2,9, 0,96 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,18 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

A una disolución del material anterior (3,2 g, 4,8 mmoles) en MeOH seco (30 ml) se añadió AcCl (0,07 ml, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y entonces a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se neutralizó con disolución ac. al 10 % de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de DCM se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, 3:7) proporcionando dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (2,4 g, 90 %) como un sólido espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (m, 2H), 8,01 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 4H), 6,14 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 1,9, 1,8 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,49 (ddd, J = 6,8, 3,6, 0,96 Hz, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,80-3,65 (m, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,19 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

A una disolución del material anterior (1,0 g, 1,8 mmoles) en DCM seco (25 ml) a 0 °C se añadió piridina seca (0,30 ml, 3,7 mmoles), seguido de DMP (1,14 g, 2,69 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante las siguientes 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1 M / NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml, 1:1) y se agitó durante 10 min. La capa de DCM se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró dando sólido espumoso en bruto dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-5-formil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (1,0 g bruto). El producto se llevó adelante para la siguiente reacción sin ninguna purificación más. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,04 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 4H), 6,14 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 1,8, 1,3 Hz, 1H), 5,53-5,51 (m, 1H), 4,38 (ddd, J = 6,2, 3,2, 1,2 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,0-3,9 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,15 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

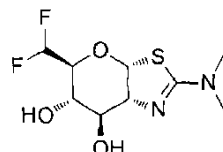
El material anterior (1,0 g, bruto) se recogió en DCM (30 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DAST (1 ml, 7,7 mmoles) gota a gota mientras se agitaba a -78 °C. Después de la adición, se retiró el baño de refrigeración y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La capa de DCM se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:4) proporcionando dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (0,413 g, 40 %) como un sólido espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 4H), 6,13 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,93 (td, J = 54,08, 2,9 Hz, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,55-4,52 (ddd, J = 7,0, 3,4, 1,3 Hz, 1H), 3,98-3,86 (m, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,17 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

A una disolución con agitación del material anterior (0,41 g, 0,71 mmoles) en MeOH seco (20 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,050 g, 0,36 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 1,5 h. Se añadió AcOH (0,5 ml) a la mezcla de reacción y el contenido se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:1) proporcionando ((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo (0,24 g, 91,6 %) como un sólido espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 6,03 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,93 (td, J = 54,5, 2,6 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,11 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 4,7, 4,4 Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

El material anterior (0,24 g, 0,65 mmoles) se recogió en 30 % de TFA/DCM (10 ml) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la siguiente 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se neutralizó con disolución de NH<sub>3</sub> 2 M / MeOH (5 ml) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5) proporcionando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido blanco (0,166 g, 95,2 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 6,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,00 (td, J = 54,4, 1,9 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, MeOD) δ 167,35, 116,25 (t, J<sub>C6,F</sub> 242,0 Hz, C-6), 89,10, 75,42 (t, J = 21,0 Hz), 74,74, 71,24, 69,96 (t, J = 4,0 Hz, C-4), 41,61, 15,09. ES/MS: 269,1 [M+1].

Una muestra del material anterior (13,0 g, 48,5 mmoles, 97 % de pureza por CL-EM con detección UV a 220 nm) se disolvió en EtOAc hirviendo (70 ml), luego se añadió gota a gota hexano (aproximadamente 20 ml) hasta que aparecieron algunos sólidos. La disolución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron dando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (10,6 g, 98,3 % de pureza por CL-EM con detección UV a 220 nm). Este material presentó características espectrales idénticas a aquellas descritas anteriormente para este compuesto.

## Ejemplo 20

**(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol**

5 A una disolución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (0,944 g, 3,8 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió imidazol (0,8 g, 12 mmoles) y TBDMSCl (0,75 g, 4,97 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró usando un vacío alto. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH, 95:5), dando (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido blanco (0,76 g, 55,2 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 6,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,81-3,76 (dd, J = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,52-3,48 (dd, J = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

15 A una disolución del material anterior (0,84 g, 2,31 mmoles) en piridina (10 ml), a 0 °C, se añadió DMAP (0,028 g, 0,23 mmoles), seguido de BzCl (1,6 ml, 13,8 mmoles) lentamente. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. La piridina residual se co-evaporó con hexanos y el residuo en bruto se separó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 2:3) dando dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (0,9 g, 68,4 %) como un sólido blanco espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 4H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 4H), 6,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 5,35-5,33 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

25 A una disolución del material anterior (0,88 g, 1,54 mmoles) en MeOH seco (6 ml) se añadió AcCl (0,054 ml, 0,77 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y entonces a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se neutralizó con disolución ac. al 10 % de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de DCM se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:1) proporcionando dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (0,57 g, 81 %) como un sólido espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-8,01 (m, 4H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 4H), 6,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,84-5,83 (dd, J = 4,3, 3,0 Hz, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,57 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,78-3,75 (dd, J = 12,4, 2,5 Hz, 1H), 3,70-3,65 (dd, J = 12,4, 5,4 Hz, 1H), 3,03 (s, 6H).

30 A una disolución del material anterior (0,57 g, 1,25 mmoles) en DCM seco (10 ml) a 0 °C se añadió DMP (0,8 g, 1,88 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante las siguientes 1,5 h, cuando el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se diluyó 1:1 de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1 M:NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml) y se agitó durante 10 min. La capa de DCM se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró dando un sólido espumoso en bruto que contenía dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-formil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (0,56 g bruto). El producto en bruto se llevó adelante para la siguiente reacción sin ninguna purificación más.

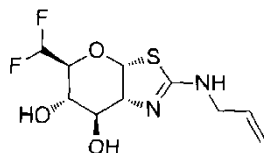
40 El material anterior (0,56 g, bruto) se recogió en DCM (10 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota DAST (0,72 ml, 5,5 mmoles) mientras se agitaba a -78 °C. Después de la adición, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La capa de DCM se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:4) proporcionando dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (0,330 g, 55,2 % durante 2 etapas) como un sólido espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06-8,01 (m, 4H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 4H), 6,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,99-5,77 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,06 (s, 6H).

50 A una disolución con agitación del material anterior (0,33 g, 0,69 mmoles) en MeOH seco (8 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,073 g, 0,53 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 1,5 h. Se añadió AcOH (0,5 ml) a la mezcla de reacción y el contenido se concentró. La sal de AcOH así obtenida se trató con disolución de NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH (8 ml) y se concentró otra vez. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) proporcionando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido espumoso (0,1 g, 54 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 6,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,98 (td, J = 54,1, 2,0 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,03 (s, 6H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD)  $\delta$  166,20, 116,56 (t,  $J_{\text{C},\text{F}}$  241,2 Hz, C-6), 91,41, 77,21, 75,57, 75,04 (t,  $J = 21,0$  Hz), 70,68 (t,  $J = 3,3$  Hz, C-4), 41,17. ES/MS: 269,1 [M+1].

### Ejemplo 21

#### (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo



5

Una mezcla de prop-2-en-1-amina (9,2 g, 0,16 moles) y triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(acetoximetil)-3-isotiocianatotetrahidro-2H-pirano-2,4,5-triilo (60 g, 0,154 moles) en DCM (300 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de TFA (88 g, 0,77 moles). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso a pH a 8, y se extrajo con DCM (3 x 300 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice con 1 %~2 % de MeOH en DCM dando diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(alilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un líquido amarillo (58 g, 84 %). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  387,0; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,33 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 5,84-5,96 (m, 1H), 5,32-5,44 (m, 4H), 4,98-5,04 (m, 1H), 4,37 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

10

Una disolución del material anterior (50 g, 0,13 moles) en MeOH (300 ml) se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,6 g, 0,26 moles) durante la noche a temperatura ambiente, y seguido por la adición de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (56 g, 0,26 moles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (19,6 g, 0,19 moles). Después de 2 h adicionales, la disolución resultante se concentró dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 5 % de MeOH en DCM, dando alil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo como un aceite (42 g, 90 % en dos etapas). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  361,0; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,14 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,84-5,96 (m, 1H), 5,22-5,44 (m, 4H), 4,37-4,38 (m, 1H), 4,22-4,28 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 3H), 1,54 (s, 9H).

20

Se agitó una mezcla de TBDMSCl (26 g, 0,17 mmoles), DMAP (1,4 g, 0,01 moles),  $\text{Et}_3\text{N}$  (23,5 g, 0,23 mmoles) y el material anterior (42 g, 0,12 moles) en DCM (300 ml) durante la noche a 40 °C. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. (20 ml), y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 1 %~2 % de MeOH en DCM, dando alil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo como un jarabe amarillo claro (48 g, 87 %). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  474,9; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,16 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 5,84-5,93 (m, 1H), 5,22-5,32 (m, 4H), 4,65-4,67 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 4,20-4,22 (m, 1H), 3,84-3,88 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

25

Una mezcla de  $\text{BzCl}$  (11,1 g, 79 mmoles), DMAP (322 mg, 2,63 mmoles), piridina (20,8 g, 263 mmoles) y el material anterior (12,5 g, 26,3 mmoles) en DCM (150 ml) a 0 °C se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice con 10 % de EtOAc en éter de petróleo proporcionando dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)-5-((terc-butil-dimetilsililoxi)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un sólido blanco (16,5 g, 78 %). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  683,1; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05-8,10 (m, 4H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 4H), 6,27 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,99-6,02 (m, 2H), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,43-5,46 (m, 1H), 5,10-5,18 (m, 2H), 4,81-4,89 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 3H), 1,56 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

30

35

Una disolución del material anterior (7,0 g, 10,3 mmoles) en MeOH (50 ml) se trató con  $\text{AcCl}$  (0,5 ml, 0,07 mmoles) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. (10 ml) y agua (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a vacío dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice con 10 % de EtOAc en éter de petróleo dando dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un jarabe blanco (1,7 g, 29 %). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  569,0; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06-8,09 (m, 4H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,43-7,58 (m, 4H), 6,26 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,06-6,27 (m, 2H), 5,37-5,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,11-5,28 (m, 2H), 4,82-4,84 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 2H), 3,71-3,86 (m, 3H), 1,56 (s, 9H).

40

45

Una disolución del material anterior (1,5 g, 2,6 mmoles) en DCM (30 ml) se trató con DMP (1,7 g, 4,0 mmoles) durante 2 h a temperatura ambiente. La disolución resultante se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. (10 ml) y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso sat. (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice corta con 30 % de EtOAc en petróleo proporcionando el aldehído en bruto (1,3 g), que se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con DAST (1,5 g, 9,3 mmoles) a -78 °C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la disolución resultante se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. (50 ml), se extrajo con

50

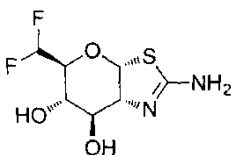
DCM (3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice con 10 % de EtOAc en petróleo dando dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un sólido blanco (650 mg, 43 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 589,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-8,13 (m, 4H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 4H), 6,11-6,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,95-6,09 (td, *J* = 54,3 Hz, 2,8 Hz, 1H), 5,19-5,25 (m, 2H), 4,44-4,45 (m, 2H), 4,31-4,36 (m, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Una disolución del material anterior (200 mg, 0,34 mmoles) en MeOH (15 ml) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mg, 0,07 mmoles) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con acetato ácido y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 1 %~2 % de MeOH en DCM, dando alil((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (150 mg, 76 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 381,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,95-6,09 (m, 1H), 5,19-5,25 (m, 2H), 4,44-4,45 (m, 2H), 4,31-4,36 (m, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Una disolución del material anterior (150 mg, 0,39 mmoles) en DCM (18 ml) se trató con TFA (1,8 ml) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se condensó dando un residuo, que se neutralizó con NH<sub>4</sub>OH (0,5 ml, 25 %~28 %, peso/volumen) para la purificación por HPLC prep bajo las siguientes condiciones [(HPLC prep Agilent 1200; Columna: Sun Fire Prep C18, 19\*50mm 5um; fase móvil: Agua con 0,03 % de NH<sub>4</sub>OH y CH<sub>3</sub>CN (10 % de CH<sub>3</sub>CN hasta 45 % en 10 min; detector: UV 220 nm) dando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo como un sólido blanco (16,6 mg, 15 %). [M+H]<sup>+</sup> 281,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,14-6,16 (m, 1H), 5,74-5,78 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,04-5,10 (m, 2H), 4,20-4,24 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,04-4,07 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,66-3,86 (m, 4H).

### Ejemplo 22

#### 3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo

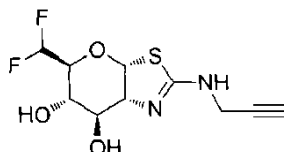


A una disolución de dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (900 mg, 1,53 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (347 mg, 0,30 mmoles), HCO<sub>2</sub>H (384 mg, 8,35 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (846 mg, 8,38 mmoles) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 10 °C. Después de 20 min a 60 °C, se añadió HCO<sub>2</sub>H adicional (1,4 g, 30,3 mmoles). Después de agitar durante la noche a 60 °C, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat., se extrajo con DCM (3 x 30 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 10 % de EtOAc en hexano, dando dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un jarabe blanco (600 mg, 72 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 549,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07-8,14 (m, 4H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 4H), 6,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,82-6,20 (td, *J* = 54,0 Hz, 2,7 Hz, 1H), 5,83-5,85 (m, 1H), 5,61-5,64 (m, 1H), 4,59-4,63 (m, 1H), 4,05-4,18 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

Una disolución del material anterior (600 mg, 1,1 mmoles) en MeOH (50 ml) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 mg, 0,33 mmoles) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de AcOH, y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 1 % ~ 5 % de MeOH en DCM, dando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido (300 mg, 81 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 341,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,85-6,21 (td, *J* = 51,6 Hz, 2,7 Hz, 1H), 3,84-4,16 (m, 4H), 1,56 (s, 9H).

Una disolución del material anterior (135 mg, 0,4 mmoles) en DCM (10 ml) se trató con TFA (1 ml) durante la noche a temperatura ambiente. La eliminación de disolventes dio un residuo, que se disolvió en MeOH (5 ml) y se neutralizó con NH<sub>4</sub>OH conc. (0,5 ml, 25 % ~ 28 %, peso/volumen). La concentración y purificación por HPLC prep bajo las siguientes condiciones [(Agilent 1200): Columna, X-Bridge C18; fase móvil, 50 mmol/l de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua con 0,05 % de NH<sub>4</sub>OH y CH<sub>3</sub>CN (CH<sub>3</sub>CN 5 % hasta 20 % en 10 min); detector, 220 nm UV] dio (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo como un sólido blanco (26,7 mg, 27 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 240,9; RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 6,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,50-6,14 (td, *J* = 54,3 Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,02-4,05 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H).

## Ejemplo 23

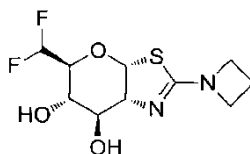
**(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(prop-2-inilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol**

Una disolución de dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (800 mg, 1,46 mmoles) y 3-bromoprop-1-ino (538 mg, 4,56 mmoles) en DMF (15 ml) se trató con  $K_2CO_3$  (125 mg, 0,91 mmoles) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con  $NH_4Cl$  acuoso sat. (30 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice con 10 % de EtOAc en éter de petróleo dando una mezcla que contenía dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(terc-butoxicarbonil(prop-2-inil)amino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un sólido amarillo claro (210 mg), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  587,0.

Una disolución de la mezcla anterior (210 mg, 0,36 mmoles) en MeOH (10 ml) se trató con  $K_2CO_3$  (14,8 mg, 0,11 mmoles) durante 2 h a 25 °C, y seguido de neutralización con AcOH. La eliminación de los volátiles proporcionó un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice con 20 % de EtOAc en éter de petróleo dando una mezcla que contenía (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(prop-2-inil)carbamato de terc-butilo (125 mg). (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  379,0.

Una disolución de la mezcla anterior (50 mg, 0,1 mmol) en THF (10 ml) se trató con  $MeMgCl$  (0,3 ml, 1 mmol, 3 M en THF) durante la noche a 10 °C. La reacción se inactivó con  $NH_4Cl$  acuoso sat. (1 ml) y se condensó dando un residuo, que se disolvió en 10 % de MeOH en DCM, y se filtró a través de una columna de gel de sílice corta. La concentración y purificación por HPLC prep bajo las siguientes condiciones [(HPLC prep Agilent 1200): Columna, Sun Fire Prep C18\*50mm 5um; fase móvil,  $H_2O$  con  $CH_3CN$  (40 % de  $CH_3CN$  hasta 60 % en 5 min); detector, UV, 220 nm] proporcionó (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(prop-2-inilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (22 mg, isómero que se movía más rápido por HPLC). (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  279,0; RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7,37 (ancho, 1H), 6,21 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 5,76-6,28 (td,  $J = 53,7$  Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,27 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 4,96-4,98 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,85-3,99 (m, 3H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,13 (s, 1H).

## Ejemplo 24

**(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol**

Una mezcla de  $Et_3N$  (18,7 g, 185 mmoles), clorhidrato de azetidina (12 g, 129 mmoles) y triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(acetoximetil)-3-isotiocianatotetrahidro-2H-pirano-2,4,5-triilo (48 g, 123 mmoles) en DCM (500 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y seguido por la adición de TFA (56 g, 493 mmoles). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó con  $NaHCO_3$ , se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 30 % de EtOAc en petróleo, dando diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(azetidín-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un jarabe amarillo claro (36 g, 75 %). (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 386,9; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,29 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 5,44-5,47 (m, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 4,36 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,05-4,18 (m, 6H), 3,86-3,92 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 9H).

Una disolución del material anterior (36 g, 93 mmoles) en MeOH (200 ml) se trató con  $K_2CO_3$  (5,14 g, 37 mmoles) durante 4 h a temperatura ambiente. La disolución resultante se filtró a través de una columna de gel de sílice corta proporcionando (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un jarabe amarillo claro (21 g, 87 %). (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 261,0; RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  6,27 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 3,94 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 3,85 (t,  $J = 7,5$  Hz, 4H), 3,70 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 3H), 2,21-2,51 (m, 2H).

A una disolución del material anterior (34 g, 131 mmoles),  $Et_3N$  (20,2 g, 0,2 moles) y DMAP (0,5 g, 4 mmoles) en DCM (200 ml) se añadió TBDMSCl (21,6 g, 143 mmoles). Después de agitar durante la noche a 15 °C, la mezcla de reacción



se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío dando un residuo, que se purificó sobre una columna de gel de sílice con 2 % de MeOH en DCM proporcionando (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido (32 g, 65 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 375,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,04-4,09 (m, 5H), 3,85 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,66-3,69 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Una disolución del material anterior (3,0 g, 8,0 mmoles) en DMF (40 ml) se trató con NaH (1,5 g, 37,50 mmoles) a temperatura ambiente durante 30 min, y seguido por la adición de BzCl (3,36 g, 24 mmoles). La disolución resultante se agitó durante la noche a 15 °C, se extinguió con agua/hielo (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice con 10 % de EtOAc en éter de petróleo proporcionando dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo de como un aceite amarillo claro (1,38 g, 30 %). (ES, *m/z*):[M+H]<sup>+</sup>: 583,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05-8,09 (m, 4H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 4H), 6,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,84-5,96 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 2,1, 1,5 Hz, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 5H), 3,78-3,93 (m, 2H), 2,38-2,43 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

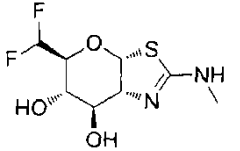
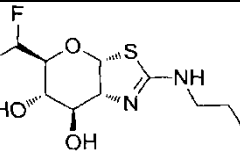
Una disolución del material anterior (1,3 g, 2,2 mmoles) en MeOH (10 ml) se trató con AcCl (1 ml, 0,45 mmoles) durante la noche a 15 °C. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 40 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 20 % de EtOAc en éter de petróleo, proporcionando dibenzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un sólido (0,42 g, 40 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 469,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04-8,11 (m, 4H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 4H), 6,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,92 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 8,0, 3,6 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,11-4,18 (m, 4H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H), 3,69-3,68 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 2H).

Una disolución del material anterior (400 mg, 0,85 mmoles) en DCM (20 ml) se trató con DMP (600 mg, 1,41 mmoles) a 0 °C durante 10 min, y 2 h adicionales a 25 °C. La disolución resultante se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (10 ml) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso sat. (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío proporcionando un residuo, que se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con DAST (5 ml, 4,48 mmoles) a -78 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a 15 °C, y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa resultante se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice con 20 % de EtOAc en éter de petróleo proporcionando dibenzoato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo como un aceite amarillo claro (240 mg, 46 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 488,9; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-8,13 (m, 4H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,42-7,49 (m, 4H), 6,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,94-5,96 (m, 2H), 5,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,07-4,17 (m, 4H), 2,43-2,51 (m, 2H).

Una disolución del material anterior (110 mg, 0,23 mmoles) en MeOH (10 ml) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mg, 0,14 mmoles) durante 2 h a 25 °C, y entonces se neutralizó con AcOH. La eliminación de los volátiles dio un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice con 10 % de MeOH en DCM proporcionando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido blanco (24 mg, 22 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 280,9; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,82-6,00 (td, *J* = 54,0 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,97-4,04 (m, 5H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 2,29 (m, 2H).

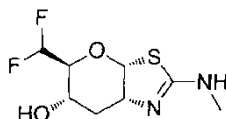
Los siguientes ejemplos se sintetizaron según procedimientos análogos a los esquemas y ejemplos brevemente expuestos anteriormente.

Tabla 5

Ejemplo	Estructura	Nombre
25		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD) δ 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,01 (td, J = 54,2, 2,2 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 2,95 (s, 3H). RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, MeOD) δ 168,82, 116,17 (t, J <sub>C6,F</sub> 241,5 Hz, C-6), 89,26, 75,42 (t, J = 21,2 Hz), 74,75, 69,87 (t, J = 3,3 Hz, C-4), 55,64, 32,20. (ES, m/z): [M+H] <sup>+</sup> : 255,0.		
Ejemplo	Estructura	Nombre
26		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD) δ 6,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,01 (td, J = 54,2, 1,8 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, MeOD) δ 167,42, 116,25 (t, J <sub>C6,F</sub> 241,4 Hz, C-6), 89,12, 75,41 (t, J = 21,4 Hz), 74,78, 69,99 (t, J = 3,2 Hz, C-4), 55,64, 48,47, 23,98, 12,36. (ES, m/z): [M+H] <sup>+</sup> : 283,1.		

## Ejemplo 27

## (3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol



5

Una mezcla de benzoato de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-7-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo (5,00 g, 9,24 mmoles) y tio-CDI (90 % industrial, 3,40 g, 19,1 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se agitó a 95 °C durante 4 h. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 2:3), dando benzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-((1H-imidazol-1-carbonotioil)oxi)-5-((benzoiloxi)metil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ilo como un sólido amarillo pálido (5,60 g, 93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,54 -7,50 (m, 1H), 7,45 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,38-6,37 (m, 1H), 6,15 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,56 (td, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 3,2, 12,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 5,1, 12,1 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

10

Una mezcla del material anterior (5,60 g, 8,59 mmoles), Bu<sub>3</sub>SnH (5,84 g, 17,0 mmoles) y ABCN (0,15 g, 0,60 mmoles) en tolueno anhidro/THF mixto (50/50 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 1:2), dando benzoato de ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo como un sólido blanco (3,20 g, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-7,98 (m, 4H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 4H), 6,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 3H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 1,56 (s, 9H).

20

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 32, el material anterior (3,20 g, 6,10 mmoles) se desprotegió de benzoilo usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Después de la purificación sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM, 1:50 a 1:20), se obtuvo ((3aR,5R,6S,7aR)-6-hidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo como un sólido blanco (1,82 g, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,32 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,84 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

25

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 32, el material anterior (1,82 g, 5,74 mmoles) se protegió con mono-TBDMS. Después de la purificación sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a

1:2), se obtuvo ((3aR,5R,6S,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite pegajoso incoloro (2,30 g, 93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,41 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 32, el material anterior (2,78 g, 6,45 mmoles) se protegió con bencilo usando BnBr. Después de la purificación sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 1:4), se obtuvo ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(benciloxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite pegajoso incoloro (2,7 g, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 6,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 32, el material anterior (2,70 g, 5,30 mmoles) se desprotegió de sililo usando TBAF. Después de la purificación sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:5 a 1:1), se obtuvo ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(benciloxi)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como una espuma pegajosa incolora (2,0 g, 93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,27 (m, 5H), 6,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,71 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H).

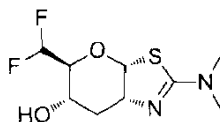
- 20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 32, el material anterior (0,663 g, 1,62 mmoles) se oxidó al aldehído usando DMP. Después de la purificación sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 2:3), se obtuvo ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(benciloxi)-5-formil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (0,57 g, 86 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,63 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 5H), 6,04 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 6,4 Hz), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 32, el material anterior (0,550 g, 1,35 mmoles) se trató con DAST. Después de la purificación sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 1:3), se obtuvo ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(benciloxi)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite pegajoso amarillo pálido (0,48 g, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,27 (m, 5H), 6,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,79 (dt, *J* = 2,2, 54,7 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,43-3,40 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

- 30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 32, el material anterior (0,480 g, 1,12 mmoles) se desprotegió usando BCl<sub>3</sub>. Después de la purificación sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub>, 1,0 M en MeOH/DCM, 1: 12), se obtuvo (3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido pegajoso amarillo pálido (0,24 g, 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,91 (dt, *J* = 2,6, 54,4 Hz, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,16-2,13 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163,35, 116,00 (t, *J* = 241,0 Hz), 91,12, 74,97 (t, *J* = 42,7 Hz), 70,00, 64,54 (t, *J* = 3,6 Hz), 34,19, 30,79; EM, *m/z* = 239,0 (M + 1).

### Ejemplo 28

#### (3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol



- 40 A una disolución de (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol (4,26 g, 8,95 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se añadió BnBr (1,68 g, 9,84 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,330 g, 0,895 mmoles). A 0 °C se añadió NaH (60 %, 0,430 g, 10,744 mmoles) en porciones y entonces la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida dando una mezcla que contenía ~80 % de (3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(benciloxi)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (5,06 g, 100 %) que fue inseparable sobre columna de gel de sílice. Esta mezcla se envió directamente a la siguiente reacción.

- 50 A una disolución del material anterior (9,89 g, 17,5 mmoles) en MeOH (100 ml) a 0 °C se añadió AcCl (6,21 ml, 87,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice, eluida con 2 %-5 % de disolución de NH<sub>3</sub> 2 M-MeOH en DCM dando

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-7-ol (4,58 g, 78 %). EM m/z 339,1 (M+1, 100 %).

5 A una disolución del material anterior (4,58 g, 13,6 mmoles) e imidazol (2,76 g, 40,7 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) a 0 °C se añadió TBDMSCI (2,45 g, 16,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La reacción se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice, eluida con 1 %-3 % de disolución de NH<sub>3</sub> 2 M-MeOH en DCM, dando (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(benciloxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-7-ol (5,80 g, 95 %). EM m/z 453,2 (M+1, 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,37 (m, 5H), 6,37 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J= 11,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J= 11,4 Hz, 1H), 4,22 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,64 (dd, J= 8,7 Hz, 6,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 6H), 0,897 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,052 (s, 3H), 0,056 (s, 3H).

10 Una mezcla del material anterior (5,80 g, 12,8 mmoles) y tio-CDI (90 % industrial, 4,57 g, 23,1 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se agitó a 90 °C durante 2,5 h. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice, eluida con 30 %-100 % de EtOAc en hexanos, dando 1H-imidazol-1-carbotioato de O-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(benciloxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-7-ilo) (6,51 g, 90 %). EM m/z 563,2 (M+1, 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,36 (s a, 1H), 6,31 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,58 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 3,85 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 3,64-3,74 (m, 3H), 3,03 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

15 Una mezcla del material anterior (6,51 g, 11,6 mmoles), hidruro de tributilestano (7,47 g, 25,7 mmoles) y ABCN (0,313 g, 1,28 mmoles) en THF anhidro (100 ml) se calentó a reflujo durante 17 h. Después de enfriarse, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluida con 50 %-80 % de EtOAc en hexanos, dando (3aR,5R,6S,7aR)-6-(benciloxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina como un sólido blanco (4,07 g, 81 %). EM m/z 437,2 (M+1, 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,37 (m, 5H), 6,25 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 4H), 2,99 (s, 6H), 2,25 (s a, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

20 A una disolución del material anterior (4,07 g, 9,33 mmoles) en MeOH (50 ml) a 0 °C se añadió AcCl (1,33 ml, 18,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice, eluida con 3 %-5 % disolución de NH<sub>3</sub> 2 M-MeOH en DCM, dando ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metanol (2,78 g, 91 %). EM m/z 323,1 (M+1, 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,36 (m, 5H), 6,22 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,19-2,25 (m, 1H), 2,09-2,15 (m, 1H), 1,86 (s a, 1H).

25 A una disolución de DMSO (0,875 g, 11,2 mmoles) en DCM anhidro (15 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió cloruro de oxalilo (1,316 g, 10,36 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a ~ -30 °C durante 30 min y se enfrió a -78 °C otra vez. Se añadió gota a gota una disolución del material anterior (1,39 g, 4,32 mmoles) en DCM anhidro (15 ml). Después de agitar a ~ -30 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C, y se añadió Et<sub>3</sub>N (1,74 g, 17,3 mmoles). La mezcla se agitó a ~ -30 °C durante otros 30 min, y entonces se extinguió con agua (50 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el (3aR,5S,6S,7aR)-6-(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carbaldehído (1,24 g) en bruto como una espuma amarilla. EM m/z 353,1 (M+23, 100 %).

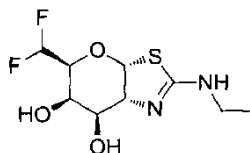
30 A una disolución del material anterior en bruto (200 mg) en DCM anhidro (5 ml) a 0 °C se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,553 g, 2,50 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 h. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (10 ml), y entonces se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, 2:1 a 5:1) proporcionando (3aR,5S,6S,7aR)-6-(benciloxi)-5-(difluorometil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina como una espuma amarilla pálida (0,050 g, 23 %, 2 etapas). EM m/z 343,1 (M+1, 100 %).

35 A una disolución del material anterior (0,049 g, 0,14 mmoles) en DCM (2 ml) a -78 °C se añadió una disolución de BCl<sub>3</sub> en DCM (1,0 M, 0,19 ml, 0,19 mmoles). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se enfrió a -78 °C otra vez y se añadió gota a gota una mezcla 1:1 de MeOH-DCM (2 ml) para extinguir la reacción. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trató con MeOH tres veces más. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluida con 1 %-2 % de disolución de NH<sub>3</sub> 2 M-MeOH en DCM dando el producto (3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol (0,0193 g, 53 %) como un sólido blanco. EM m/z 253,1 (M+1, 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 6,22 (d, J= 6,5

Hz, 1H), 5,93 (td,  $J = 54,4$  Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,36-4,40 (m, 1H), 3,99-4,03 (m, 1H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,12-2,16 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD)  $\delta$  165,06, 115,86 (t,  $J = 192,8$  Hz), 91,48, 74,91 (t,  $J = 17,1$  Hz), 70,02, 64,40 (t,  $J = 2,8$  Hz), 40,31, 34,09.

### Ejemplo 29

#### 5 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



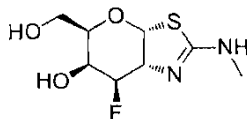
Una disolución de ((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(etil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,3 mmoles) e imidazol (277 mg, 4 mmoles) en DMF (20 ml) se trató con TBDMSCI (611 mg, 4 mmoles) durante 3 h a 40 °C. La disolución resultante se enfrió entonces a temperatura ambiente, se extinguió por disolución acuosa sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml), se extrajo con DCM (3x20 ml), se lavó con salmuera (3x10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a vacío dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 5 %-10 % de EtOAc en éter de petróleo, proporcionando (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(difluorometil)-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(etil)carbamato de terc-butilo como un jarabe amarillo claro (420 mg, 64 %). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  483,0; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,87 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 5,98 (td,  $J = 55,2$  Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,10-3,91 (m, 5H), 3,77-3,70 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,21 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,15 (s, 3H).

Una disolución del material anterior (440 mg, 0,9 mmoles) en DCM (20 ml) se trató con DMP (587 mg, 1,4 mmoles) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. (5 ml) e hiposulfito sódico (5 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Después de la filtración, los filtrados se concentraron dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 5 % de EtOAc en éter de petróleo, proporcionando (3aR,5S,7R,7aR)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(difluorometil)-6-oxo-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(etil)carbamato de terc-butilo como un jarabe blanco (370 mg, 84 %). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  481,0; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,20 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,08 (td,  $J = 52,8$  Hz, 1,5 Hz, 1H), 4,69 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 4,63 (dd,  $J = 6,9$  Hz, 3,9 Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,14 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), 0,13 (s, 3H).

Una disolución del material anterior (400 mg, 0,8 mmoles) en MeOH (5 ml) se trató con  $\text{NaBH}_4$  (63 mg, 1,7 mmoles) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a vacío dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 10 % de EtOAc en éter de petróleo, proporcionando (3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(difluorometil)-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(etil)carbamato de terc-butilo como un jarabe blanco (103 mg, 25 %). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  483,0; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,04 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 6,06 (td,  $J = 70,2$  Hz, 6,6 Hz, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,21 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,18 (s, 3H).

A una disolución del material anterior (20 mg, 0,04 mmoles) en MeOH (10 ml) se burbujeó gas HCl seco hasta que se saturó a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La eliminación de los volátiles dio un residuo, que se disolvió en MeOH (2 ml) y se neutralizó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado (1 ml). Después de concentrar a presión reducida, el producto en bruto se purificó por una columna de gel de sílice corta, eluida con 10 % de MeOH en DCM, proporcionando (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol como un sólido blanco (10 mg, 90 %). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  269,0; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,31 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 5,97 (td,  $J = 56,1$ , 6,3 Hz, 1H), 4,12 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,03 (t,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 2H), 1,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

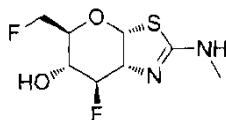
## Ejemplo 30

**(3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol**

5 A una disolución de ((3aR,5R,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-fluoro-6-oxo-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (2,57 g, 5,72 mmoles) en MeOH seco (50 ml), a 0 °C, se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,295 g, 7,80 mmoles). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 20 min se añadió una pastilla de nieve carbónica, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (50 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 1:3), dando ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-fluoro-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (0,95 g, 37 %) como un aceite pegajoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,11 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,84 (ddd, J = 3,2, 6,7, 48,2 Hz, 1H), 4,45 (td, J = 6,7, 16,6 Hz, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,19 (s a, 1H, (OH)), 1,53 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,093 (s, 3H), 0,087 (s, 3H).

15 A una disolución del material anterior (0,110 g, 0,244 mmoles) en MeOH seco (4 ml) se burbujeó gas HCl durante 30 s. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se neutralizó con NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH y se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH/DCM, 1:9) dando (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanco (0,043 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,38 (dd, J = 1,0, 6,7 Hz, 1H), 4,65 (ddd, J = 3,3, 7,8, 48,2 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 2,83 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164,87, 94,77 (d, J = 182,5 Hz), 91,73 (d, J = 7,8 Hz), 75,66 (d, J = 5,8 Hz), 69,89 (d, J = 21,0 Hz), 67,01 (d, J = 27,6 Hz), 61,81 (d, J = 3,1 Hz), 30,30; EM, (ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 237,1.

## Ejemplo 31

**(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol**

25 A una suspensión de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (80,00 g, 341,6 mmoles) en DMF (500 ml) se añadió DIPEA (8 ml), MeOH (8 ml) y Boc<sub>2</sub>O (100,0 g, 458,7 mmoles) en secuencia. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, y se volvió una disolución transparente. Después de reducir el volumen de la disolución a presión reducida a temperatura ambiente aproximadamente 100 ml para eliminar el MeOH y el terc-butanol, la disolución se enfrió con un baño de refrigeración de hielo, y se añadieron en secuencia imidazol (92,9 g, 1,36 moles) y TBDMSCI (155 g, 1,03 moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con salmuera (1,5 l). La extracción se realizó con Et<sub>2</sub>O tres veces (500 ml y 2 x 300 ml). El extracto combinado de éter se lavó con salmuera (1 l) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo de los dos lotes se combinó y se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 2:11) proporcionando ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-(((tertbutildimetilsilil)oxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido cristalino blanco (136 g, 71 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,15 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,29 s a, 1H), 4,06-4,05 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 0,915 (s, 9H), 0,893 (s, 9H), 0,161 (s, 3H), 0,149 (s, 3H), 0,068 (s, 6H).

40 A 0 °C, a una disolución del material anterior (94,30 g, 167,5 mmoles) y DMAP (0,50 g, 4,1 mmoles) en piridina (350 ml) se añadió BzCl (28,3 g, 201 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió otra porción de BzCl (6,90 g, 49,1 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. Se añadió MeOH (20 ml) y la mezcla se agitó durante otros 30 min. La mezcla se diluyó con salmuera (1 l) y se extrajo con EtOAc/hexanos mixtos tres veces (1:4; 600 ml, 200 ml y 100 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo combinado de los tres lotes se trató con HCl 1,5 M en MeOH (1,0 l) a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó entonces a temperatura ambiente a presión reducida proporcionando un sólido blanco. Al sólido blanco en DCM (1,6 h) se añadió DIPEA (100 ml) y Boc<sub>2</sub>O (109 g, 500 mmoles) en secuencia. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. (1 l) y salmuera (1 l), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. (El líquido

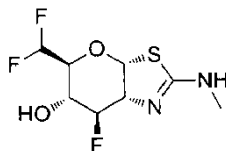
de lavado acuoso combinado se basificó a pH = ~9 con disolución acuosa sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (5 x 150 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, la disolución se trató con Boc<sub>2</sub>O (30 g) durante 5 h. Después se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. (1 l) y salmuera (1 l), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se combinaron todos los extractos de DCM. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:4 a 3:2) proporcionando benzoato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-7-hidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ilo como un sólido blanco (56,5 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00-7,98 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 6,20 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

- 10 A una disolución del material anterior (500 mg, 1,1 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió DAST (1,1 g, 6,8 mmoles) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa sat. NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se extrajo con DCM (3x15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 10 %-30 % de EtOAc en éter de petróleo, proporcionando benzoato de (3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-7-fluoro-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ilo (370 mg, 73 %) como un aceite amarillo claro. (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 443,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02-8,01 (m, 2H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,59-7,44 (m, 2H), 6,19 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 5,44-5,26 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 2H), 4,58-4,46 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

- 20 Una disolución del material anterior (170 mg, 0,4 mmoles) en THF (10 ml) se trató con MeMgCl (3 mmoles, 1 ml, 3 M en THF) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa sat. de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml), se extrajo con EtOAc (3x20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se condensó dando un residuo, que se purificó por una columna de gel de sílice, eluida con 2 %-5 % de MeOH en DCM, proporcionando (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanco (35 mg, 38 %). (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 239,0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,27 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 5,14 (td, J= 45,6 Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,70-4,44 (m, 3H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 2,95 (s, 3H).

## 25 Ejemplo 32

### (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol



- 30 A una suspensión de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (8,50 g, 37,0 mmoles) en DMF (60 ml) se añadió DIPEA (2,0 ml), Boc<sub>2</sub>O (23,0 g, 105 mmoles) y MeOH (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y entonces se añadió MeOH (50 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a ~35 °C. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM, 1:8), seguido de re-cristalización en EtOAc/hexanos, proporcionando ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (11,8 g, 96 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,14 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 4,20 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

- 40 A una disolución del material anterior (11,7 g, 35,1 mmoles), DIPEA (10,3 g, 80,0 mmoles) y DMAP (0,040 g, 0,33 mmoles) en DCM (180 ml), a 0 °C, se añadió BzCl (10,1 g, 72,0 mmoles) lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió disolución acuosa sat. de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml), y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 50 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se separó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:4 a 1:1), dando benzoato de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-7-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo como un sólido blanco (4,20 g, 22 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01-7,99 (m, 4H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,21 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,55-4,51 (m, 2H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

- 50 A una disolución del material anterior (7,91 g, 14,6 mmoles) en DCM anhidro (100 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió DAST (11,8 g, 73,0 mmoles). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a -78 °C, se diluyó con DCM (100 ml), y entonces se extinguió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (150 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 1:4), dando benzoato de ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(benzoiloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-7-fluoro-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo como un

sólido blanco (6,10 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01-7,98 (m, 4H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 6,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 5,40-5,28 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,52 (dd, *J* = 3,6, 12,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 5,7, 12,0 Hz, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

5 Una mezcla del material anterior (6,10 g, 11,2 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 g, 7,25 mmoles) en MeOH anhidro (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió nieve carbónica, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:1 a 10:1), dando ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-6-hidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (3,25 g, 86 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,15 (ddd, *J* = 2,4, 4,4, 45,7 Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,83 (dd, *J* = 3,2, 11,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 5,4, 11,8 Hz, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

15 A 0 °C, a una disolución del material anterior (0,880 g, 2,61 mmoles) e imidazol (0,354 g, 5,20 mmoles) en DMF anhidra (15 ml) se añadió TBDMSCl (0,452 g, 3,00 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (50 ml). El extracto combinado se lavó con agua (50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 1:3), dando ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-fluoro-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (1,10 g, 93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,19-5,02 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,85 (dd, *J* = 5,0, 10,6 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 5,2, 10,6 Hz, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

20 A 0 °C, a una disolución del material anterior (1,06 g, 2,35 mmoles) y Bu<sub>4</sub>NI (0,087 g, 0,24 mmoles) en DMF anhidra (15 ml) se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 0,118 g, 2,94 mmoles). Después de la adición, de NaH, a la mezcla de reacción se añadió BnBr (0,703 g, 4,11 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (60 ml) y NH<sub>4</sub>Cl sat. (50 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 30 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera (40 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 1:4), dando ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(benciloxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-fluoro-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite pegajoso (1,22 g, 96 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,27 (m, 5H), 6,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,30-5,16 (m, 1H), 4,80 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

35 A 0 °C, a una disolución del material anterior (1,22 g, 2,25 mmoles) en THF (15 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 5,0 ml, 5,0 mmoles). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc (20 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:5 a 1:2), dando ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(benciloxi)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (0,96 g, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,29 (m, 5H), 6,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,32 (ddd, *J* = 1,8, 3,6, 45,4 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

40 A una disolución del material anterior (1,50 g, 3,52 mmoles) en DCM (40 ml) se añadió DMP (2,20 g, 5,20 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (20 ml), y entonces se concentró a sequedad. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (30 ml) con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 g), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:5 a 1:2), dando ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(benciloxi)-7-fluoro-5-formil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (1,02 g, 68 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 5H), 6,12 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,39-5,27 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

50 A una disolución del material anterior (0,156 g, 0,367 mmoles) en DCM anhidro (6 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió DAST (0,354 g, 2,20 mmoles). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a -78 °C, se diluyó con DCM (10 ml), y entonces se extinguió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (10 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 1:4), dando ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(benciloxi)-5-(difluorometil)-7-fluoro-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido (0,125 g, 76 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,29 (m, 5H), 6,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,79 (dt, *J* = 2,4, 54,4 Hz, 1H), 5,37-5,25 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,00-3,92 (m,

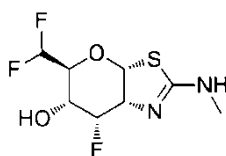


1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

A una disolución del material anterior (0,240 g, 0,537 mmoles) y pentametilbenceno (0,26 g, 1,7 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió BCl<sub>3</sub> (1,0 M en DCM, 1,6 ml, 1,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~3 h mientras que la temperatura de la trampa de enfriamiento llegó a 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se extinguió con MeOH/DCM mixto, y entonces se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub>, 1,0 M en MeOH/DCM, 1:15), dando (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanquecino (0,104 g, 76 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 2,4, 54,1 Hz, 1H), 4,89 (td, J = 3,9, 46,5 Hz, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 2,85 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164,08 (d, J = 2,3 Hz), 115,63 (dt, J = 7,9, 241,6 Hz), 94,73 (d, J = 177,6 Hz), 89,90 (d, J = 2,0 Hz), 74,04 (d, J = 26,1 Hz), 72,92 (dt, J = 3,9, 21,3 Hz), 67,87 (td, J = 3,8, 25,0 Hz), 30,74; EM, m/z = 257,0 (M + 1).

### Ejemplo 33

#### (3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol



A 0 °C, a una disolución de ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-6-hidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (18,7 g, 55,5 mmoles) e imidazol (11,4 g, 167 mmoles) en DMF anhidra (150 ml) se añadió TBDMSCl (9,19 g, 61,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con Et<sub>2</sub>O (300 ml) y se lavó con salmuera (2 x 300 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 150 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 1:3), dando ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-fluoro-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (24,1 g, 96 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,06 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,19-5,02 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 5,0, 10,6 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 5,2, 10,6 Hz, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

A una disolución del material anterior (9,28 g, 20,6 mmoles) en DCM (150 ml) se añadió DMP (13,1 g, 30,9 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (400 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una torta de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad a temperatura ambiente. El residuo se cargó sobre un tapón de NaHCO<sub>3</sub>/gel de sílice en capas, y el producto se eluyó con (EtOAc/hexanos, 1:4), dando ((3aR,5R,7R,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-fluoro-6-oxo-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido cristalino blanco (8,96 g, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,29 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 4,7, 48,4 Hz, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,056 (s, 3H), 0,050 (s, 3H).

A una disolución del material anterior (8,96 g, 20,0 mmoles) en MeOH seco (250 ml) se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 0,158 g, 3,95 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0 °C, y se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,32 g, 34,9 mmoles). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 20 min se añadió una pastilla de nieve carbónica y el disolvente se evaporó. El residuo anterior se disolvió en DCM (100 ml), y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. (100 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:10 a 2:5), dando ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-fluoro-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (6,84 g, 76 % durante 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,06 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,01 (td, J = 4,3, 46,8 Hz, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,80-3,79 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,72 (s a, 1H, (OH)), 1,54 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,062 (s, 3H), 0,057 (s, 3H).

A 0 °C, a una disolución del material anterior (1,30 g, 2,89 mmoles) y Bu<sub>4</sub>Ni (0,107 g, 0,290 mmoles) en DMF anhidra (12 ml) se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 0,145 g, 3,63 mmoles). Después de la adición de NaH se añadió BnBr (0,989 g, 5,78 mmoles). Después de agitar a 0 °C durante 30 min y entonces a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 ml). La mezcla se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. (2 x 50 ml). La acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 40 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:20 a 1:4), dando ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(benciloxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-fluoro-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite pegajoso (1,44 g, 92 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 6,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,30-5,16 (m, 1H), 4,80 (d, J = 11,4 Hz,

1H), 4,56 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,049 (s, 6H).

A 0 °C, a una disolución del material anterior (1,44 g, 2,66 mmoles) en THF (25 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 3,5 ml, 3,5 mmoles). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con salmuera (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:2 a 1:1), dando ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(benciloxi)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (1,08 g, 95 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,27 (m, 5H), 6,18 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,84 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 4,55 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,88 3,82 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

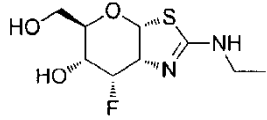
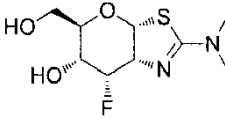
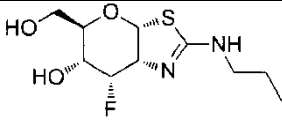
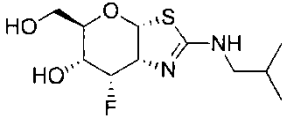
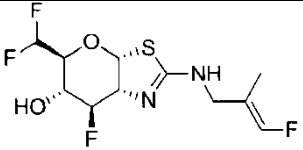
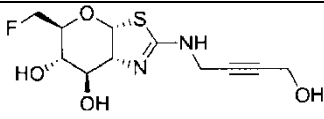
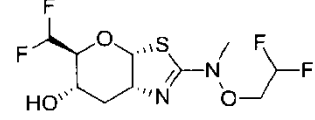
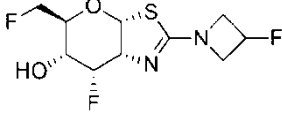
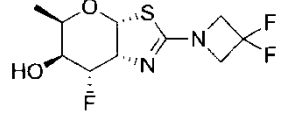
A una disolución del material anterior (2,57 g, 6,03 mmoles) en DCM (60 ml) a 0 °C se añadió DMP (3,82 g, 9,00 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una torta de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad a temperatura ambiente. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y el sólido se separó por filtración. El extracto se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (30 ml) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 ml) mixto. El extracto se recogió y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida dando el aldehído en bruto ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(benciloxi)-7-fluoro-5-formil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo. Este material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 6,04 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 5,08 (td,  $J = 4,2, 46,7$  Hz, 1H), 4,84 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 4,64 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,31 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

A una disolución del material anterior (0,19 g, ~80 % de pureza, -0,36 mmoles) en DCM anhidro (6 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió DAST (0,37 g, 2,3 mmoles). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a -78 °C y se extinguió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (10 ml). La fase orgánica se recogió, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1:20 a 1:4), dando ((3aR,5S,6R,7S,7aR)-6-(benciloxi)-5-(difluorometil)-7-fluoro-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (0,097 g, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,28 (m, 5H), 6,12 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,85 (dt,  $J = 1,6, 54,5$  Hz, 1H), 5,11 (td,  $J = 4,0, 47,3$  Hz, 1H), 4,83 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

A una disolución del material anterior (0,097 g, 0,22 mmoles) y pentametilbenceno (0,050 g, 0,34 mmoles) en DCM anhidro (3 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió BCl<sub>3</sub> (1,0 M en DCM, 1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~5 h mientras que la temperatura de la trampa de enfriamiento llegó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se extinguió con MeOH/DCM mixto, y entonces se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 1,0 M en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:12), dando (3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol como un sólido blanco (0,041 g, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,37 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 6,04 (dt,  $J = 1,5, 54,0$  Hz, 1H), 4,86 (td,  $J = 3,3, 50,9$  Hz, 1H), 4,39 (ddd,  $J = 3,8, 6,6, 20,9$  Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 2,86 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 165,00, 115,89 (t,  $J = 242,6$  Hz), 90,65 (d,  $J = 185,7$  Hz), 90,25 (d,  $J = 3,5$  Hz), 72,22-71,71 (m), 71,71 (d,  $J = 16,1$  Hz), 66,22-65,97 (m), 30,48; EM, m/z = 257,1 (M + 1).

Los siguientes ejemplos pueden sintetizarse según procedimientos análogos a los esquemas y ejemplos brevemente expuestos anteriormente.

Tabla 6

Ejemplo	Estructura	Nombre
34		(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
35		(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
36		(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
37		(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(isobutilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
38		(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(((E)-3-fluoro-2-metilalil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
39		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-((4-hidroxi-2-butin-1-il)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol
40		(3aR,5S,6S,7aR)-2-((2,2-difluoroetoxi)(metil)amino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
41		(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-fluoro-2-(3-fluoroazetidín-1-il)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol
42		(3aR,5R,6S,7S,7aR)-2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-fluoro-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol

### Actividad biológica

#### Ensayo para la determinación de valores de $K_i$ para la inhibición de la actividad de O-GlcNAcasa

- 5 Procedimiento experimental para análisis cinéticos: Se llevaron a cabo reacciones enzimáticas en una reacción que contenía  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  50 mM, NaCl 100 mM y 0,1 % de BSA (pH 7,0) usando N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida de 4-metilumbeliferilo dihidratada 2 mM (Sigma M2133) disuelta en  $\text{ddH}_2\text{O}$ , como sustrato. La cantidad de enzima O-GlcNAcasa humana purificada usada en la reacción fue 0,7 nM. Se añadió compuesto de prueba de concentraciones variables a la enzima antes del inicio de la reacción. La reacción se realizó a temperatura ambiente en una placa de 96 pocillos y se inició con la adición de sustrato. La producción de producto fluorescente se midió cada 60 s durante 45 min con un lector de placas Tecan Infinite M200 con excitación a 355 nM y emisión detectada a 460 nM, usándose 4-metilumbeliferona (Sigma M1381) para producir una curva patrón. La pendiente de la producción de producto se determinó para cada concentración de compuesto probada y se representó, usando algoritmos de ajuste de curvas
- 10

patrón para curvas sigmoides de respuesta a dosis. Se determinaron los valores para un ajuste de curvas logístico de cuatro parámetros de los datos.

Los valores de  $K_i$  se determinaron usando la ecuación de Cheng-Prusoff; la  $K_m$  de O-GlcNAcasa para el sustrato fue 0,2 mM.

- 5 Los Ejemplos 1 a 33 se probaron en el ensayo anteriormente descrito y presentaron valores de  $K_i$  para la inhibición de O-GlcNAcasa en el intervalo 0,1 nM-10  $\mu$ M.

#### Ensayo para la determinación de valores de $K_i$ para la inhibición de la actividad de $\beta$ -hexosaminidasa

- 10 Procedimiento experimental para análisis cinéticos: Se llevaron a cabo reacciones enzimáticas en una reacción que contenía  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  50 mM, NaCl 100 mM y 0,1 % de BSA (pH 7,0) usando N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida de 4-metilumbeliferilo dihidratada 2 mM (Sigma M2133) disuelta en  $\text{ddH}_2\text{O}$ , como sustrato. La cantidad de enzima  $\beta$ -hexosaminidasa humana purificada usada en la reacción fue 24 nM. Se añadió compuesto de prueba de concentraciones variables a la enzima antes del inicio de la reacción. La reacción se realizó a temperatura ambiente en una placa de 96 pocillos y se inició con la adición de sustrato. La producción de producto fluorescente se midió cada 60 s durante 45 min con un lector de placas Tecan Infinite M200 con excitación a 355 nM y emisión detectada a 460 nM, usándose 4-metilumbeliferona (Sigma M1381) para producir una curva patrón. La pendiente de la producción de producto se determinó para cada concentración de compuesto probada y se representó, usando algoritmos de ajuste de curvas patrón para curvas sigmoides de respuesta a dosis. Se determinaron los valores para un ajuste de curvas logístico de cuatro parámetros de los datos.

Los valores de  $K_i$  se determinaron usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

- 20 Cuando se prueban en este ensayo, muchos de los compuestos descritos en el presente documento presentan valores de  $K_i$  para la inhibición de  $\beta$ -hexosaminidasa en el intervalo 10 nM a superior a 100  $\mu$ M.

La relación de selectividad para la inhibición de O-GlcNAcasa con respecto a la  $\beta$ -hexosaminidasa se define aquí como:

$$K_i (\beta\text{-hexosaminidasa}) / K_i (\text{O-GlcNAcasa})$$

- 25 En general, los compuestos descritos en el presente documento presentaron una relación de selectividad en el intervalo de aproximadamente 10 a 100000. Así, muchos compuestos de la invención presentan alta selectividad por la inhibición de O-GlcNAcasa con respecto a  $\beta$ -hexosaminidasa.

#### Ensayo para la determinación de la actividad celular para compuestos que inhiben la actividad de O-GlcNAcasa

- 30 La inhibición de O-GlcNAcasa, que elimina O-GlcNAc de proteínas celulares, produce un aumento en el nivel de proteína O-GlcNAcilada en células. Un aumento en la proteína O-GlcNAcilada puede medirse por un anticuerpo, tal como RL-2, que se une a la proteína O-GlcNAcilada. La cantidad de interacción proteína O-GlcNAcilada:anticuerpo RL2 puede medirse por procedimientos de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA).

- 35 Puede utilizarse una variedad de líneas celulares de cultivo de tejido, que expresan niveles endógenos de O-GlcNAcasa; ejemplos incluyen PC-12 de rata y U-87 humana, o células SK-N-SH. En este ensayo, células PC-12 de rata se sembraron en placas de 96 pocillos a aproximadamente 10.000 células / pocillo. Los compuestos que iban a probarse se disolvieron en DMSO, disolución madre tanto 2 como 10 mM, y entonces se diluyeron con DMSO y agua en un proceso de dos etapas usando una estación de trabajo Tecan. Las células se trataron con compuestos diluidos durante 24 h (5,4  $\mu$ l en 200  $\mu$ l de volumen de 1 pocillo) para alcanzar una concentración final de inhibidor deseada para medir una respuesta dependiente de la concentración de compuesto; normalmente, se usaron diez etapas de dilución triple, empezando en 10  $\mu$ M, para determinar una curva de respuesta a concentración. Para preparar un lisado celular, se eliminó el medio de las células tratadas con compuesto, las células se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y entonces se lisaron durante 5 minutos a temperatura ambiente en 50  $\mu$ l de reactivo Phosphosafe (Novagen Inc, Madison, WI) con inhibidores de la proteasa y PMSF. El lisado celular se recogió y se transfirió a una placa nueva, que entonces tanto se recubrió para ensayar las placas directamente como se congeló a -80  $^{\circ}$ C hasta que se uso en el procedimiento de ELISA. Si se desea, la concentración de proteína total de muestras se determinó usando 20  $\mu$ l de la muestra usando el método BCA.

- 50 La porción de ELISA del ensayo se realizó en una placa de 96 pocillos black Maxisorp que se recubrió durante la noche a 4  $^{\circ}$ C con 100  $\mu$ l /pocillo del lisado celular (dilución 1:10 del lisado con PBS que contiene inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fosfatasa y PMSF). Al día siguiente, los pocillos se lavaron 3 veces con 300  $\mu$ l /pocillo de tampón de lavado (solución salina tamponada con Tris con 0,1 % de Tween 20). Los pocillos se bloquearon con 100  $\mu$ l/pocillo de tampón de bloqueo (solución salina tamponada con Tris con 0,05 % de Tween 20 y 2,5 % de albúmina de suero bovino). Cada pocillo se lavó entonces dos veces con 300  $\mu$ l/pocillo de tampón de lavado. El anticuerpo anti O-GlcNAc

5 RL-2 (Abcam, Cambridge, MA) se diluyó 1:1000 en tampón de bloqueo, se añadió a 100 µl/pocillo. La placa se tapó y se incubó a 37 °C durante 2 h con agitación suave. Los pocillos se lavaron entonces 3 veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado. Para detectar la cantidad de RL-2 unido, se añadió anticuerpo secundario anti-ratón de cabra conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (diluido 1:3000 en tampón de bloqueo) a 100 µl/pocillo. La placa se incubó durante 60 min a 37 °C con agitación suave. Cada pocillo se lavó entonces 3 veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado. Se añadió el reactivo de detección, 100 µl/pocillo de reactivo Amplex Ultra RED (preparado añadiendo 30 µl de disolución madre de Amplex Ultra RED 10 mM a 10 ml de PBS con 18 µl de peróxido de hidrógeno al 3 %, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). La reacción de detección se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente y entonces se leyó con excitación a 530 nm y emisión a 590 nm.

10 La cantidad de proteína O-GlcNAcilada, como se detecta por el ensayo de ELISA, se representó para cada concentración de compuesto de prueba usando algoritmos de ajuste de curvas patrón para curvas de respuesta a dosis sigmoides. Se determinaron los valores para un ajuste de curvas logístico de cuatro parámetros de los datos, siendo el punto de inflexión de la curva el valor de potencia para el compuesto de prueba.

Ensayo para la determinación de la permeabilidad aparente (P<sub>ap</sub>)

15 Se evaluó el transporte bidireccional en células LLC-PK1 con el fin de determinar la permeabilidad aparente (P<sub>ap</sub>). Células LLC-PK1 pueden formar una monocapa apretada y, por lo tanto, pueden usarse para evaluar el transporte vectorial de compuestos de basolateral a apical (B → A) y de apical a basolateral (A → B).

20 Para determinar P<sub>ap</sub>, se cultivaron células LLC-PK1 en placas de cultivo Transwell de 96 pocillos (Millipore). Las disoluciones que contenían los compuestos de prueba (1 µM) se prepararon en disolución salina equilibrada de Hank con HEPES 10 mM. Se añadió disolución de sustrato (150 µl) a tanto el compartimento apical (A) como al basolateral (B) de la placa de cultivo, y se añadió tampón (150 µl) al compartimento opuesto al que contenía el compuesto. A t = 3 h, se tomaron muestras de 50 µl de ambos lados de las monocapas dosificadas con compuesto de prueba y se dispusieron en placas de 96 pocillos, se añadió centelleante (200 µl) o patrón interno (100 µl de labetolol 1 µM) a las muestras y la concentración se determinó por recuento de centelleo líquido en un contador de centelleo MicroBeta Wallac Trilux (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) o por CL-EM/EM (espectrómetro de masas de cuadrupolo triple SCIEX API 5000 de Applied Biosystems). Se usó [<sup>3</sup>H]verapamilo (1 µM) como control positivo. El experimento se realizó por triplicado.

La permeabilidad aparente, P<sub>ap</sub>, se calculó por la siguiente fórmula para las muestras tomadas a t = 3 h:

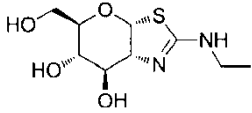
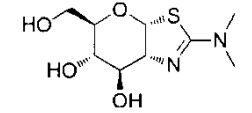
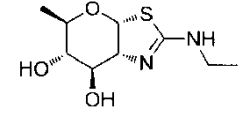
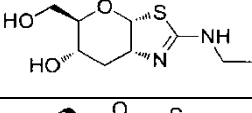
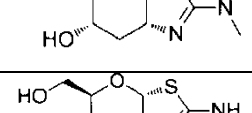
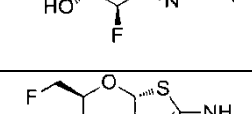
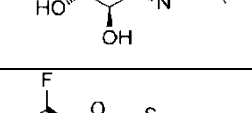
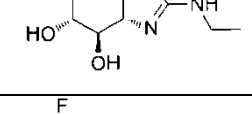
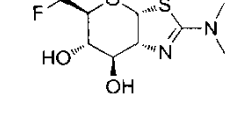
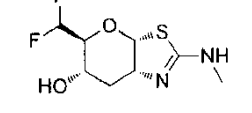
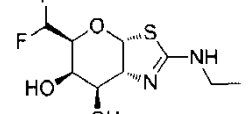
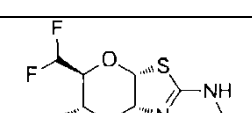
$$P_{ap} = \frac{\text{Volumen de la cámara receptora (ml)}}{[\text{Área de membrana (cm}^2\text{)}][\text{Concentración inicial (µM)}]} \times \frac{\Delta \text{ en la concentración (µM)}}{\Delta \text{ en el tiempo (s)}}$$

30 En la que: Volumen de la cámara receptora fue 0,15 ml; Área de membrana fue 0,11 cm<sup>2</sup>; Concentración inicial es la suma de la concentración medida en los compartimientos donante más la concentración medida en el receptor a t = 3 h; Δ en la concentración es la concentración en el compartimento receptor a 3 h; y Δ en el tiempo es el tiempo de incubación (3 x 60 x 60 = 10800 s). P<sub>ap</sub> se expresó como 10<sup>-6</sup> cm/s. Las P<sub>ap</sub> (células LLC-PK1) son el promedio de la P<sub>ap</sub> para el transporte de A a B y P<sub>ap</sub> para el transporte de B a A a t = 3 h:

35 
$$P_{ap} \text{ (células LLC - PK1)} = \frac{P_{ap} (A \rightarrow B) + P_{ap} (B \rightarrow A)}{2}$$

40 Datos representativos de los ensayos de unión, basados en células y de permeabilidad descritos anteriormente se muestran en la siguiente tabla. Ciertos compuestos de la invención presentaron potencia o permeabilidad superior en uno o más de estos ensayos en comparación con los compuestos desvelados en los documentos WO 2006/092049 y WO 2008/025170. Para la comparación, las dos primeras entradas de la tabla muestran datos para los compuestos (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol, desvelados en el documento WO 2008/025170.

45

Ejemplo	Estructura	ELISA basado en células CE <sub>50</sub> (nM)	hOGA basado en fluorescencia Ki (nM)	Pap de células LLC-PK1 (10 <sup>-6</sup> cm/s)
N/A		13	0,4	< 1,0
N/A		10	0,3	< 1,0
1		ND	70	ND
2		365	44	3,8
4		358	13	ND
9		307	1,3	ND
17		34	0,5	7,1
19		53	5,7	6,0
20		6,0	1,4	13,7
27		ND	28	24,0
29		ND	164	ND
33		ND	13	20,1

La presente invención se ha descrito con respecto a una o más realizaciones.

### Referencias

1. C. R. Torres, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1984**, 259, 3308.
2. R. S. Haltiwanger, G. D. Holt, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1990**, 265, 2563.
3. L. K. Kreppel, M. A. Blomberg, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1997**, 272, 9308.
4. W. A. Lubas, D. W. Frank, M. Krause, J. A. Hanover, *J Biol Chem* **1997**, 272, 9316.
5. W. A. Lubas, J. A. Hanover, *J Biol Chem* **2000**, 275, 10983.
6. D. L. Dong, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1994**, 269, 19321.
7. Y. Gao, L. Wells, F. I. Comer, G. J. Parker, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2001**, 276, 9838.
8. E. P. Roquemore, M. R. Chevrier, R. J. Cotter, G. W. Hart, *Biochemistry* **1996**, 35, 3578.
9. S. P. Jackson, R. Tjian, *Cell* **1988**, 55, 125.
10. W. G. Kelly, M. E. Dahmus, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1993**, 268, 10416.
11. M. D. Roos, K. Su, J. R. Baker, J. E. Kudlow, *Mol Cell Biol* **1997**, 17, 6472.
12. N. Lamarre-Vincent, L. C. Hsieh-Wilson, *J Am Chem Soc* **2003**, 125, 6612.
13. F. Zhang, K. Su, X. Yang, D. B. Bowe, A. J. Paterson, J. E. Kudlow, *Cell* **2003**, 115, 715.
14. K. Vosseller, L. Wells, M. D. Lane, G. W. Hart, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**, 99, 5313.
15. W. A. Lubas, M. Smith, C. M. Starr, J. A. Hanover, *Biochemistry* **1995**, 34, 1686.
16. L. S. Griffith, B. Schmitz, *Biochem Biophys Res Commun* **1995**, 213, 424.
17. R. N. Cole, G. W. Hart, *J Neurochem* **1999**, 73, 418.
18. I. Braidman, M. Carroll, N. Dance, D. Robinson, *Biochem J* **1974**, 143, 295.
19. R. Ueno, C. S. Yuan, *Biochim Biophys Acta* **1991**, 1074, 79.
20. C. Toleman, A. J. Paterson, T. R. Whisenhunt, J. E. Kudlow, *J Biol Chem* **2004**.
21. F. Liu, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, G. W. Hart, C. X. Gong, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**, 101, 10804.
22. T. Y. Chou, G. W. Hart, *Adv Exp Med Biol* **2001**, 491, 413.
23. M. Goedert, M. G. Spillantini, N. J. Cairns, R. A. Crowther, *Neuron* **1992**, 8, 159.
24. M. Goedert, M. G. Spillantini, R. Jakes, D. Rutherford, R. A. Crowther, *Neuron* **1989**, 3, 519.
25. E. Kopke, Y. C. Tung, S. Shaikh, A. C. Alonso, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, *J Biol Chem* **1993**, 268, 24374.
26. H. Ksiazak-Reding, W. K. Liu, S. H. Yen, *Brain Res* **1992**, 597, 209.
27. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* **1996**, 316 ( Pt 2), 695.
28. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* **1993**, 293 ( Pt 3), 781.
29. C. X. Gong, F. Liu, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, *J Neural Transm* **2005**, 112, 813.
30. K. Iqbal, C. Alonso Adel, E. El-Akkad, C. X. Gong, N. Haque, S. Khatoon, I. Tsujio, I. Grundke-Iqbal, *J Neural Transm Suppl* **2002**, 309.
31. K. Iqbal, C. Alonso Adel, E. El-Akkad, C. X. Gong, N. Haque, S. Khatoon, J. J. Pei, H. Tanimukai, I. Tsujio, et al., *J Mol Neurosci* **2003**, 20, 425.
32. W. Noble, E. Planel, C. Zehr, V. Olm, J. Meyerson, F. Suleman, K. Gaynor, L. Wang, J. LaFrancois, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**, 102, 6990.
33. S. Le Corre, H. W. Klafki, N. Plesnila, G. Hubinger, A. Obermeier, H. Sahagun, B. Monse, P. Seneci, J. Lewis, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**, 103, 9673.
34. S. J. Liu, J. Y. Zhang, H. L. Li, Z. Y. Fang, Q. Wang, H. M. Deng, C. X. Gong, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, et al., *J Biol Chem* **2004**, 279, 50078.
35. G. Li, H. Yin, J. Kuret, *J Biol Chem* **2004**, 279, 15938.

36. T. Y. Chou, G. W. Hart, C. V. Dang, *J Biol Chem* **1995**, 270, 18961.
37. X. Cheng, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2001**, 276, 10570.
38. X. Cheng, R. N. Cole, J. Zaia, G. W. Hart, *Biochemistry* **2000**, 39, 11609.
39. L. S. Griffith, B. Schmitz, *Eur J Biochem* **1999**, 262, 824.
40. K. Kamemura, G. W. Hart, *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* **2003**, 73, 107.
41. L. Wells, L. K. Kreppel, F. I. Comer, B. E. Wadzinski, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2004**, 279, 38466.
42. L. Bertram, D. Blacker, K. Mullin, D. Keeney, J. Jones, S. Basu, S. Yhu, M. G. McInnis, R. C. Go, et al., *Science* **2000**, 290, 2302.
43. S. Hoyer, D. Blum-Degen, H. G. Bernstein, S. Engelsberger, J. Humrich, S. Laufer, D. Muschner, A. Thalheimer, A. Turk, et al., *Journal of Neural Transmission* **1998**, 105, 423.
44. C. X. Gong, F. Liu, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, *Journal of Alzheimers Disease* **2006**, 9, 1.
45. W. J. Jagust, J. P. Seab, R. H. Huesman, P. E. Valk, C. A. Mathis, B. R. Reed, P. G. Coxson, T. F. Budinger, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **1991**, 11, 323.
46. S. Hoyer, *Experimental Gerontology* **2000**, 35, 1363.
47. S. Hoyer, in *Frontiers in Clinical Neuroscience: Neurodegeneration and Neuroprotection, Vol. 541*, **2004**, pp. 135.
48. R. N. Kalaria, S. I. Harik, *Journal of Neurochemistry* **1989**, 53, 1083.
49. I. A. Simpson, K. R. Chundu, T. Davieshill, W. G. Honer, P. Davies, *Annals of Neurology* **1994**, 35, 546.
50. S. M. de la Monte, J. R. Wands, *Journal of Alzheimers Disease* **2005**, 7, 45.
51. X. W. Zhu, G. Perry, M. A. Smith, *Journal of Alzheimers Disease* **2005**, 7, 81.
52. J. C. de la Torre, *Neurological Research* **2004**, 26, 517.
53. S. Marshall, W. T. Garvey, R. R. Traxinger, *Faseb J* **1991**, 5, 3031.
54. S. P. Iyer, Y. Akimoto, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2003**, 278, 5399.
55. K. Brickley, M. J. Smith, M. Beck, F. A. Stephenson, *J Biol Chem* **2005**, 280, 14723.
56. S. Knapp, C. H. Yang, T. Haimowitz, *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 7101.
57. S. P. Iyer, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2003**, 278, 24608.
58. M. Jinek, J. Rehwinkel, B. D. Lazarus, E. Izaurralde, J. A. Hanover, E. Conti, *Nat Struct Mol Biol* **2004**, 11, 1001.
59. K. Kamemura, B. K. Hayes, F. I. Comer, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2002**, 277, 19229.
60. Y. Deng, B. Li, F. Liu, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, R. Brandt, C.-X. Gong, *FASEB J* **2007**, fj.07.
61. L. F. Lau, J. B. Schachter, P. A. Seymour, M. A. Sanner, *Curr Top Med Chem* **2002**, 2, 395.
62. M. P. Mazanetz, P. M. Fischer, *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, 6, 464.
63. S. A. Yuzwa, M. S. Macauley, J. E. Heinonen, X. Shan, R. J. Dennis, Y. He, G. E. Whitworth, K. A. Stubbs, E. J. McEachern, et al., *Nat Chem Biol* **2008**, 4, 483.
64. P. Bounelis, J. Liu, Y. Pang, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* **2004**, 21 170 Suppl. 2, 58.
65. N. Fulop, V. Champattanachal, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Circulation Research* **2005**, 97, E28.
66. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, 20, A317.
67. R. Marchase, P. Bounelis, J. Chatham, I. Chaudry, Y. Pang, *PCT Int. Appl. WO 2006016904* **2006**.
68. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2004**, 37, 286.

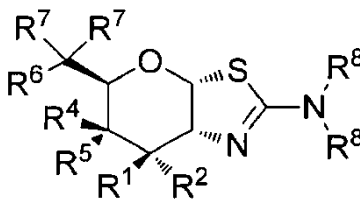


69. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A689.
70. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2007**, *42*, 177.
71. L. G. Not, C. A. Brocks, N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, *20*, A1471.
72. S. L. Yang, L. Y. Zou, P. Bounelis, I. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* **2006**, *25*, 600.
73. L. Y. Zou, S. L. Yang, P. Bounelis, I. H. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A1224.
74. R. B. Marchase, J. Liu, L. Y. Zou, V. Champattanachai, Y. Pang, N. Fulop, P. P. Wang, S. L. Yang, P. Bounelis, et al., *Circulation* **2004**, *110*, 1099.
75. J. Liu, Y. Pang, T. Chang, P. Bounelis, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2006**, *40*, 303.
76. J. Liu, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A691.
77. T. Nagy, V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2006**, *290*, C57.
78. N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Cardiovascular Research* **2007**, *73*, 288.
79. T. Lefebvre, C. Guinez, V. Dehennaut, O. Beseme-Dekeyser, W. Morelle, J. C. Michalski, *Expert Review of Proteomics* **2005**, *2*, 265.
80. L. Wells, K. Vosseller, G. W. Hart, *Science* **2001**, *291*, 2376.
81. J. A. Hanover, *FASEB J* **2001**, *15*, 1865.
82. D. A. McClain, W. A. Lubas, R. C. Cooksey, M. Hazel, G. J. Parker, D. C. Love, J. A. Hanover, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**, *99*, 10695.
83. P. J. Yao, P. D. Coleman, *J Neurosci* **1998**, *18*, 2399.
84. W. H. Yang, J. E. Kim, H. W. Nam, J. W. Ju, H. S. Kim, Y. S. Kim, J. W. Cho, *Nature Cell Biology* **2006**, *8*, 1074.
85. B. Triggs-Raine, D. J. Mahuran, R. A. Gravel, *Adv Genet* **2001**, *44*, 199.
86. D. Zhou, J. Mattner, C. Cantu Iii, N. Schrantz, N. Yin, Y. Gao, Y. Sagiv, K. Hudspeth, Y. Wu, et al., *Science* **2004**.
87. G. Legler, E. Lullau, E. Kappes, F. Kastenholz, *Biochim Biophys Acta* **1991**, *1080*, 89.
88. M. Horsch, L. Hoesch, A. Vasella, D. M. Rast, *Eur J Biochem* **1991**, *197*, 815.
89. J. Liu, A. R. Shikhman, M. K. Lotz, C. H. Wong, *Chem Biol* **2001**, *8*, 701.
90. S. Knapp, D. J. Vocadlo, Z. N. Gao, B. Kirk, J. P. Lou, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6804.
91. V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem Rev* **2002**, *102*, 515.
92. R. J. Konrad, I. Mikolaenko, J. F. Tolar, K. Liu, J. E. Kudlow, *Biochem J* **2001**, *356*, 31.
93. K. Liu, A. J. Paterson, F. Zhang, J. McAndrew, K. Fukuchi, J. M. Wyss, L. Peng, Y. Hu, J. E. Kudlow, *J Neurochem* **2004**, *89*, 1044.
94. G. Parker, R. Taylor, D. Jones, D. McClain, *J Biol Chem* **2004**, *279*, 20636.
95. E. B. Arias, J. Kim, G. D. Cartee, *Diabetes* **2004**, *53*, 921.
96. A. Junod, A. E. Lambert, L. Orci, R. Pictet, A. E. Gonet, A. E. Renold, *Proc Soc Exp Biol Med* **1967**, *126*, 201.
97. R. A. Bennett, A. E. Pegg, *Cancer Res* **1981**, *41*, 2786.
98. K. D. Kroncke, K. Fehsel, A. Sommer, M. L. Rodriguez, V. Kolb-Bachofen, *Biol Chem Hoppe Seyler* **1995**, *376*, 179.
99. H. Yamamoto, Y. Uchigata, H. Okamoto, *Nature* **1981**, *294*, 284.
100. K. Yamada, K. Nonaka, T. Hanafusa, A. Miyazaki, H. Toyoshima, S. Tarui, *Diabetes* **1982**, *31*, 749.

101. V. Burkart, Z. Q. Wang, J. Radons, B. Heller, Z. Herceg, L. Stingl, E. F. Wagner, H. Kolb, *Nat Med* **1999**, *5*, 314.
102. M. D. Roos, W. Xie, K. Su, J. A. Clark, X. Yang, E. Chin, A. J. Paterson, J. E. Kudlow, *Proc Assoc Am Physicians* **1998**, *110*, 422.
103. Y. Gao, G. J. Parker, G. W. Hart, *Arch Biochem Biophys* **2000**, *383*, 296.
104. R. Okuyama, M. Yachi, *Biochem Biophys Res Commun* **2001**, *287*, 366.
105. N. E. Zachara, N. O'Donnell, W. D. Cheung, J. J. Mercer, J. D. Marth, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2004**, *279*, 30133.
106. J. A. Hanover, Z. Lai, G. Lee, W. A. Lubas, S. M. Sato, *Arch Biochem Biophys* **1999**, *362*, 38.
107. K. Liu, A. J. Paterson, R. J. Konrad, A. F. Parlow, S. Jimi, M. Roh, E. Chin, Jr., J. E. Kudlow, *Mol Cell Endocrinol* **2002**, *194*, 135.
108. M. S. Macauley, G. E. Whitworth, A. W. Debowski, D. Chin, D. J. Vocadlo, *J Biol Chem* **2005**, *280*, 25313.
109. B. L. Mark, D. J. Vocadlo, S. Knapp, B. L. Triggs-Raine, S. G. Withers, M. N. James, *J Biol Chem* **2001**, *276*, 10330.
110. R. S. Haltiwanger, K. Grove, G. A. Philipsberg, *J Biol Chem* **1998**, *273*, 3611.
111. D. J. Miller, X. Gong, B. D. Shur, *Development* **1993**, *118*, 1279.
112. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Shock* **2007**, *27*, 402.
113. J. B. Huang, A. J. Clark, H. R. Petty, *Cellular Immunology* **2007**, *245*, 1.
114. U. J. G. Conference, in *US/Japan Glyco 2004 Conference*, Honolulu, Hawaii, **2004**.
115. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, *20*, A1471.
116. V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2007**, *292*, C178.
117. V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2008**, *294*, C1509.
118. I. Khlistunova, M. Pickhardt, J. Biernat, Y. P. Wang, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Current Alzheimer Research* **2007**, *4*, 544.
119. P. Friedhoff, A. Schneider, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Biochemistry* **1998**, *37*, 10223.
120. M. Pickhardt, Z. Gazova, M. von Bergen, I. Khlistunova, Y. P. Wang, A. Hascher, E. M. Mandelkow, J. Biernat, E. Mandelkow, *Journal of Biological Chemistry* **2005**, *280*, 3628.

## REIVINDICACIONES

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



(I)

en la que

5  $R^1$  y  $R^2$  son H, o  $R^1$  es H y  $R^2$  es F, o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H, o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H;

cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ;

$R^4$  es H y  $R^5$  es  $OR^3$ , o  $R^4$  es  $OR^3$  y  $R^5$  es H;

$R^6$  es H, F o  $OR^3$ ;

cada  $R^7$  es independientemente H o F;

10 cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , alquino  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o

los dos grupos  $R^8$  están conectados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo,

15 con la condición de que cuando  $R^6$  sea  $OR^3$ , cada  $R^7$  sea H; y

con la condición de que ni  $R^1$  ni  $R^6$  sean distintos de  $OR^3$ .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

(i)

20  $R^1$  y  $R^2$  son H, o  $R^1$  es H y  $R^2$  es F, o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H, o  $R^1$  es OH y  $R^2$  es H;

$R^4$  es H;

$R^5$  es OH;

$R^6$  es H o OH; y

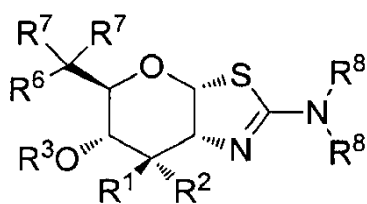
25 cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $(CH_2)_2CH_3$ ,  $CH_2CH=CH_2$ , y  $CH_2C\equiv CH$ , o  $NR^8_2$  es azetidín-1-ilo,

con la condición de que cuando  $R^6$  sea OH, cada  $R^7$  es H;

con la condición de que ni  $R^1$  ni  $R^6$  sean distintos de OH; o

(ii) al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es F.

30 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ia)

en la que

$R^1$  y  $R^2$  son H y  $R^6$  es F; o  $R^1$  es H y  $R^2$  es F y  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; o  $R^1$  es F y  $R^2$  es H y  $R^6$  es H, F o  $OR^3$ ; o  $R^1$  es  $OR^3$  y  $R^2$  es H y  $R^6$  es F;

5 cada  $R^3$  es independientemente H o acilo  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^7$  es independientemente H o F;

cada  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{3-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  están opcionalmente sustituidos de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo, o

10 los dos grupos  $R^8$  están conectados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente independientemente sustituido de uno hasta el máximo número de sustituyentes con uno o más de flúor, OH o metilo,

con la condición de que cuando  $R^6$  sea  $OR^3$ , cada  $R^7$  sea H.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-amino-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

20 (3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

25 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

30 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(prop-2-in-1-ilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 5 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 10 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 15 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(isobutilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 20 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(((E)-3-fluoro-2-metilalil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-((4-hidroxibut-2-in-1-il)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7aR)-2-((2,2-difluoroetoxi)(metil)amino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 25 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-fluoro-2-(3-fluoroazetidín-1-il)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol; o  
 (3aR,5R,6S,7S,7aR)-2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-fluoro-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

- 30 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol; o  
 35 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una afección que es: una enfermedad inflamatoria, una alergia, asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinófilas, hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fibrosis pulmonar idiopática, EPI asociada a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis, anafilaxia sistémica o respuesta de hipersensibilidad, alergia a fármacos, alergia a picaduras de insecto, enfermedad autoinmunitaria, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo del injerto, rechazo del aloinjerto, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondiloartropatía, esclerodermia, psoriasis, psoriasis mediada por linfocitos T, dermatosis inflamatoria, dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria, vasculitis, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad, miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica, rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de pulmón, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de trasplante de páncreas, aloinjerto de riñón, aloinjerto de pulmón, epilepsia, dolor, fibromialgia, accidente cerebrovascular o neuroprotección

8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad neurodegenerativa, una tauopatía, cáncer y estrés, en un sujeto en necesidad del mismo.

9. El compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la afección es:

(i) Enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ALSci), demencia con gránulos argirófilos, enfermedad de Bluit, degeneración corticobasal (CBD), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, demencia frontotemporal con parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, parkinsonismo de Guadalupe, enfermedad de Hallevorden-Spatz (neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro tipo 1), atrofia multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), degeneración palido-ponto-nigral, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick (PiD), parkinsonismo postencefalítico (PEP), enfermedades priónicas (incluyendo enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD), insomnio familiar fatal y kuru), gliosis supercortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Richardson, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solo por ovillos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, deterioro cognitivo leve (MCI), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica, neuropatía autonómica, neuritis y neuropatía diabética), o glaucoma;

(ii) estrés, en el que el estrés es un trastorno cardíaco;

(iii) estrés, en el que el estrés es un trastorno cardíaco y en el que el trastorno cardíaco es: isquemia; hemorragia; choque hipovolémico; infarto de miocardio; un procedimiento de cardiología intervencionista; cirugía de derivación cardíaca; terapia fibrinolítica; angioplastia; o colocación de prótesis endovascular.

10. El compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la afección es enfermedad de Alzheimer (AD).

11. El compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que afección es parálisis supranuclear progresiva (PSP).

12. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el compuesto es:

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6S,7aR)-2-amino-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

- (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 5 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 15 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(prop-2-in-1-ilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 20 (3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 25 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(isobutilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 30 (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(((E)-3-fluoro-2-metilalil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-((4-hidroxibut-2-in-1-il)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;  
 (3aR,5S,6S,7aR)-2-((2,2-difluoroetoxi)(metil)amino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;  
 35 (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-fluoro-2-(3-fluoroazetidín-1-il)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol; o

(3aR,5R,6S,7S,7aR)-2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-fluoro-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol,  
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

13. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el compuesto es:

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

5

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol; o

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

14. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en el que el sujeto es un ser humano.