

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 028**

51 Int. Cl.:

C07H 9/06 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2011 PCT/US2011/059668**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12064680**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011 E 11840448 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2637503**

54 Título: **Inhibidores selectivos de la glucosidasa y sus usos**

30 Prioridad:

12.10.2011 WO PCT/CN2011/080691

01.12.2010 US 418596 P

08.11.2010 WO PCT/CN2010/078528

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

06.02.2017

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:

CHANG, JIANG;

MCEACHERN, ERNEST, J.;

MU, CHANGWEI;

SHI, FENG;

VOCADLO, DAVID, J.;

WANG, YAODE;

WEI, ZHONGYONG;

ZHOU, YUANXI y

ZHU, YONGBAO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 600 028 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 la glucosidasa y sus usos

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedentes de la invención**

10 Una amplia gama de proteínas celulares, tanto nucleares como citoplásmicas, se modifican postraduccionamente mediante la adición del monosacárido 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (β -N-acetilglucosamina) que se une mediante una unión O-glicosídica.¹ Esta modificación se denomina generalmente N-acetilglucosamina unida a O u O-GlcNAc. La enzima responsable de la unión postraducciona de la β -N-acetilglucosamina (GlcNAc) a residuos de serina y treonina específicos de numerosas proteínas nucleocitoplásmicas es la O-GlcNAc transferasa (OGT).²⁻⁵ Una segunda enzima, conocida como O-GlcNAcasa^{6,7} retira esta modificación postraducciona para liberar proteínas haciendo de la modificación con O-GlcNAc un ciclo dinámico que se produce varias veces durante el tiempo de vida de una proteína.⁸

20 Las proteínas modificadas con O-GlcNAc regulan una amplia gama de funciones celulares vitales, incluyendo, por ejemplo, la transcripción,⁹⁻¹² la degradación proteosómica,¹³ y la señalización celular.¹⁴ También se encuentra O-GlcNAc en muchas proteínas estructurales.¹⁵⁻¹⁷ Por ejemplo, se ha descubierto en una serie de proteínas del citoesqueleto, incluyendo la proteína de los neurofilamentos,^{18,19} las sinapsinas,^{6,20} la proteína de ensamblaje de clatrina específica de sinapsina AP-3,⁷ y la anquirinaG.¹⁴ Se ha descubierto que la modificación con O-GlcNAc es abundante en el cerebro.^{21,22} También se ha descubierto en las proteínas claramente implicadas en la etiología de varias enfermedades incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA) y el cáncer.

30 Por ejemplo, está bien establecido que la EA y una serie de taupatías relacionadas, incluyendo el síndrome de Down, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Niemann-Pick de Tipo C y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se caracterizan, en parte, por el desarrollo de ovillos neurofibrilares (ONF). Estos ONF son agregados de filamentos helicoidales emparejados (FHE) y se componen de una forma anormal de la proteína del citoesqueleto "tau". Normalmente tau estabiliza una importante red celular de microtúbulos que es esencial para la distribución de proteínas y nutrientes dentro de las neuronas. En pacientes con EA, sin embargo, tau se hiperfosforila, lo que altera sus funciones normales, formando FHE y en última instancia agregándose para formar ONF. Se encuentran seis isoformas de tau en el cerebro humano. En los pacientes con EA, los seis isoformas de tau se encuentran en los ONF y todas están notablemente hiperfosforiladas.^{23,24} Tau, en el tejido cerebral sano, lleva solo 2 o 3 grupos fosfato, mientras que las que se encuentran en los cerebros de pacientes con EA llevan, en promedio, 8 grupos fosfato.^{25,26} Un claro paralelismo entre los niveles de ONF en los cerebros de pacientes con EA y la gravedad de la demencia respalda firmemente un papel clave para la disfunción de tau en la EA.^{27,28} Las causas exactas de esta hiperfosforilación de tau siguen siendo desconocidas. En consecuencia, se ha dedicado un considerable esfuerzo a: a) la elucidación de las bases fisiológicas moleculares de la hiperfosforilación de tau;²⁹ y b) la identificación de estrategias que puedan limitar la hiperfosforilación de tau con la esperanza de que éstas puedan detener o incluso revertir, la progresión de la enfermedad de Alzheimer.³⁰⁻³³ Hasta ahora, varios indicios indicaban que la regulación positiva de una serie de cinasas podía estar implicada en la hiperfosforilación de tau,^{21,34,35} aunque muy recientemente, se ha propuesto una base alternativa para esta hiperfosforilación.²¹

50 En particular, se ha comprobado recientemente que los niveles de fosfato de tau están regulados por los niveles de O-GlcNAc en tau. La presencia de O-GlcNAc en tau ha estimulado estudios que correlacionan los niveles de O-GlcNAc con los niveles de fosforilación de tau. El reciente interés en este campo se deriva de la observación de que la modificación O-GlcNAc se ha descubierto que se produce en muchas proteínas en residuos de aminoácidos que también se sabe que están fosforilados.³⁶⁻³⁸ En consonancia con esta observación, se ha descubierto que los aumentos de los niveles de fosforilación dan como resultado una disminución de los niveles de O-GlcNAc y por el contrario, el aumento de los niveles de O-GlcNAc se correlacionan con una disminución de los niveles de fosforilación.³⁹ Esta relación recíproca entre O-GlcNAc y la fosforilación se ha denominado la "hipótesis del Yin-Yang"⁴⁰ y ha ganado un fuerte respaldo bioquímico por el reciente descubrimiento de que la enzima OGT⁴ forma un complejo funcional con fosfatasa que actúan para eliminar los grupos fosfato de las proteínas.⁴¹ Como la fosforilación, la O-GlcNAc es una modificación dinámica que puede retirarse y volver a instalarse varias veces durante la vida útil de una proteína. De forma interesante, el gen que codifica O-GlcNAcasa se ha cartografiado en un locus cromosómico que está vinculado a la EA.^{7,42} La tau hiperfosforilada en los cerebros humanos con EA tiene niveles significativamente más bajos de O-GlcNAc que la que se encuentran en los cerebros humanos sanos.²¹ Muy recientemente, se ha demostrado que los niveles de O-GlcNAc de la proteína tau soluble de cerebros humanos afectados por la EA son notablemente más bajos que los del cerebro sano.²¹ Además, se ha indicado que el FHE del cerebro enfermo carece por completo de cualquier modificación con O-GlcNAc en absoluto.²¹ La base molecular de esta hipoglicosilación de tau no se conoce, aunque puede deberse a una mayor actividad de las cinasas y/o a la disfunción de una de las enzimas implicadas en el procesamiento de O-GlcNAc. Para apoyar esta última opinión, tanto en las células neuronales PC-12 como en las secciones de tejido cerebral de ratones, se usó un inhibidor no

selectivo de la N-acetilglucosaminidasa para aumentar los niveles de O-GlcNAc en tau, después de lo cual se observó que los niveles de fosforilación disminuyeron.²¹ La implicación de estos resultados colectivos es que mediante el mantenimiento de niveles de O-GlcNAc saludables en pacientes con EA, tal como mediante la inhibición de la acción de la O-GlcNAcasa, uno debe ser capaz de bloquear la hiperfosforilación de tau y todos los efectos asociados de la hiperfosforilación de tau, incluyendo la formación de ONF y los efectos corriente abajo. Sin embargo, debido a que el funcionamiento apropiado de las β -hexosaminidasas es crítico, cualquier intervención terapéutica potencial para el tratamiento de la EA que bloquee la acción de la O-GlcNAcasa tendría que evitar la inhibición conjunta de ambas hexosaminidasas A y B.

Las neuronas no almacenan glucosa y por tanto el cerebro depende de la glucosa suministrada por la sangre para mantener sus funciones metabólicas esenciales. Notablemente, se ha demostrado que dentro de cerebro, la captación y el metabolismo de la glucosa disminuyen con la edad.⁴³ Dentro de los cerebros de pacientes con EA se produce una marcada disminución en la utilización de glucosa y se cree que es una causa potencial de la neurodegeneración.⁴⁴ Se cree la base para esta disminución del suministro de glucosa en el cerebro con EA⁴⁵⁻⁴⁷ se deriva de cualquiera de entre la disminución del transporte de glucosa,^{48,49} la señalización alterada de la insulina,^{50,51} y la disminución del flujo sanguíneo.⁵²

A la luz de este metabolismo alterado de la glucosa, merece la pena señalar que de toda la glucosa que entra en las células, el 2-5 % se desvía a la vía biosintética de hexosaminas, regulando de este modo las concentraciones celulares del producto final de esta vía, el difosfato de uridina-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc).⁵³ UDP-GlcNAc es un sustrato de la enzima nucleocitoplásmica O-GlcNAc transferasa (OGT),²⁻⁵ que actúa añadiendo postraduccionalmente GlcNAc a residuos de serina y treonina específicos de numerosas proteínas nucleocitoplásmicas. La OGT reconoce muchos de sus sustratos^{54,55} y compañeros de unión^{41,56} a través de sus dominios de repetición de tetratricopéptidos (TPR).^{57,58} Como se ha descrito anteriormente, la O-GlcNAcasa^{6,7} elimina esta modificación postraduccional para liberar las proteínas haciendo de la modificación con O-GlcNAc un ciclo dinámico que se produce varias veces durante el tiempo de vida de una proteína.⁸ Se ha descubierto O-GlcNAc en varias proteínas en sitios de fosforilación conocidos,^{10,37,38,59} incluyendo tau y los neurofilamentos.⁶⁰ Adicionalmente, la OGT muestra un comportamiento cinético inusual haciéndola exquisitamente sensible a concentraciones de sustrato de UDP-GlcNAc intracelular y, por tanto, al suministro de glucosa.⁴¹

En consonancia con las propiedades conocidas de la vía biosintética de hexosaminas, las propiedades enzimáticas de la OGT y la relación recíproca entre O-GlcNAc y la fosforilación, se ha demostrado que la disminución de la disponibilidad de glucosa en el cerebro conduce a la hiperfosforilación de tau.⁴⁴ Por tanto, el deterioro gradual del transporte y el metabolismo de glucosa, cualesquiera sean sus causas, conduce a una disminución de O-GlcNAc y a la hiperfosforilación de tau (y otras proteínas). En consecuencia, la inhibición de la O-GlcNAcasa debe compensar el deterioro relacionado con la edad del metabolismo de la glucosa dentro de los cerebros de individuos sanos, así como de los pacientes que padecen EA o enfermedades neurodegenerativas relacionadas.

Estos resultados indican que un mal funcionamiento de los mecanismos que regulan los niveles de O-GlcNAc en tau puede ser de vital importancia en la formación de ONF y en la neurodegeneración asociada. Un buen respaldo para el bloqueo de la hiperfosforilación de tau como intervención terapéuticamente útil⁶¹ proviene de estudios recientes que demuestran que cuando los ratones transgénicos que albergan tau humana se tratan con inhibidores de la cinasa, no desarrollan defectos motores típicos³³ y, en otro caso,³² muestran una disminución de los niveles de tau insoluble. Estos estudios proporcionan una clara relación entre la disminución de los niveles de fosforilación de tau y el alivio de los síntomas conductuales similares a los de la EA en un modelo murino de esta enfermedad. De hecho, la modulación farmacológica de la hiperfosforilación de tau es ampliamente reconocida como una estrategia terapéutica válida para el tratamiento de la EA y otros trastornos neurodegenerativos.⁶²

Estudios recientes⁶³ respaldan el potencial terapéutico de los inhibidores de molécula pequeña de la O-GlcNAcasa para limitar la hiperfosforilación de tau para el tratamiento de la EA y taupatías relacionadas. Específicamente, se ha implicado al inhibidor de la O-GlcNAcasa thiamet-G en la reducción de la fosforilación de tau en células PC-12 cultivadas en los sitios patológicamente relevantes.⁶³ Además, se ha implicado la administración oral de thiamet-G a ratas Sprague-Dawley sanas en la reducción de fosforilación de tau en Thr231, Ser396 y Ser422 tanto en la corteza como en el hipocampo de rata.⁶³

También existe una gran cantidad de evidencia que indica que el aumento de los niveles de modificación de proteínas con O-GlcNAc proporciona protección contra los efectos patógenos del estrés en el tejido cardíaco, incluido el estrés provocado por la isquemia, la hemorragia, el choque hipervolémico y la paradoja del calcio. Por ejemplo, la activación de la vía biosintética de hexosaminas (VBH) mediante la administración de glucosamina ha demostrado que ejerce un efecto protector en modelos animales de isquemia/reperfusión,⁶⁴⁻⁷⁰ hemorragia por traumatismo,⁷¹⁻⁷³ choque hipervolémico⁷⁴ y paradoja del calcio.^{64,75} Además, una fuerte evidencia indica que estos efectos cardioprotectores están mediados por niveles elevados de modificación de proteínas con O-GlcNAc.^{64,65,67,70,72,75-78} También existe evidencia de que la modificación con O-GlcNAc desempeña un papel en diversas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.⁷⁹

Los seres humanos tienen tres genes que codifican enzimas que escinden residuos de β -N-acetil-glucosamina terminales de glucoconjugados. El primero de ellos codifica la enzima O-glicoproteína 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glicopiranosidasa (O-GlcNAcasa). La O-GlcNAcasa es un miembro de la familia 84 de glucósido hidrolasas que incluye enzimas de organismos tan diversos como los procariontos patógenos para los seres humanos (para la clasificación de familia de las glucósido hidrolasas véase Coutinho, P. M. y Henrissat, B. (1999) *Carbohydrate-Active Enzymes* servidor en la URL: <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/>.^{27,28} La O-GlcNAcasa actúa separando por hidrólisis la O-GlcNAc de los residuos de serina y treonina de proteínas modificadas postraduccionalmente^{1,6,7,80,81} Coherente con la presencia de O-GlcNAc en muchas proteínas intracelulares, la enzima O-GlcNAcasa parece tener un papel en la etiología de varias enfermedades incluyendo la diabetes de tipo II,^{14,82} la EA,^{16,21,83} y el cáncer.^{22,84} Aunque la O-GlcNAcasa probablemente se aisló antes,^{18,19} pasaron 20 años antes de que se entendiera su papel bioquímico en la escisión de O-GlcNAc de los residuos de serina y treonina de proteínas.⁵ Más recientemente la O-GlcNAcasa se ha clonado,⁷ se ha caracterizado parcialmente,²⁰ y se ha señalado que tiene una actividad adicional como histona acetiltransferasa.²⁰ Sin embargo, se sabía poco sobre el mecanismo catalítico de esta enzima.

Los otros dos genes, HEXA y HEXB, codifican enzimas que catalizan la escisión hidrolítica de los residuos terminales de β -N-acetilglucosamina de los glucoconjugados. Los productos génicos de HEXA y HEXB predominantemente producen dos isoenzimas diméricas, hexosaminidasa A y hexosaminidasa B, respectivamente. La hexosaminidasa A ($\alpha\beta$), una isoenzima heterodimérica, se compone de una subunidad α y una β . La hexosaminidasa B ($\beta\beta$), una isoenzima homodimérica, se compone de dos subunidades β . Las dos subunidades, α y β , llevan un alto grado de identidad de secuencia. Estas dos enzimas se clasifican como miembros de la familia 20 de glucósido hidrolasas y normalmente se localizan dentro de lisosomas. El funcionamiento apropiado de estas β -hexosaminidasas lisosomales es fundamental para el desarrollo humano, un hecho que se destaca por las enfermedades genéticas trágicas, las enfermedades de Tay-Sachs y de Sandhoff que se derivan de una disfunción de, respectivamente, la hexosaminidasa A y la hexosaminidasa B.⁸⁵ Estas deficiencias enzimáticas provocan una acumulación de glucolípidos y glucoconjugados en los lisosomas que da como resultado el deterioro y la deformación neurológicos. Los efectos nocivos de la acumulación de gangliósidos a nivel del organismo todavía permanecen sin descubrir.⁸⁶

Como resultado de la importancia biológica de estas β -N-acetil-glucosaminidasas, los inhibidores de molécula pequeña de glucosidasas⁸⁷⁻⁹⁰ han recibido una gran cantidad de atención,⁹¹ tanto como herramientas para dilucidar el papel de estas enzimas en los procesos biológicos como en el desarrollo de potenciales aplicaciones terapéuticas. El control de la función glucosidasa usando moléculas pequeñas ofrece varias ventajas sobre estudios de desactivación génica, incluyendo la capacidad de variar rápidamente las dosis o retirar por completo el tratamiento.

Sin embargo, un desafío importante en el desarrollo de inhibidores para bloquear la función de las glucosidasas de mamíferos, incluyendo la O-GlcNAcasa, es el gran número de enzimas relacionadas funcionalmente presentes en los tejidos de eucariotas superiores. En consecuencia, el uso de inhibidores no selectivos en el estudio del papel fisiológico celular y en el organismo de una enzima particular es complicado porque surgen fenotipos complejos de la inhibición conjunta de dichas enzimas relacionadas funcionalmente. En el caso de las β -N-acetilglucosaminidasas, los compuestos existentes que actúan para bloquear la función O-GlcNAcasa son inespecíficos y actúan potentemente para inhibir las β -hexosaminidasas lisosomales.

Algunos de los inhibidores de β -N-acetil-glucosaminidasas mejor caracterizados que se han usado en estudios de modificación postraduccional con O-GlcNAc dentro tanto de células como de tejidos son la estreptozotocina (STZ), 2'-metil- α -D-glicopirano-[2,1-*d*]- Δ 2'-tiazolina (NAG-tiazolina) y N-fenil-carbamato de O-(2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosiliden)amino (PUGNAC).^{14,92-95}

La STZ se ha usado durante mucho tiempo como un compuesto diabetogénico porque tiene un efecto particularmente perjudicial en las células de los islotes β .⁹⁶ La STZ ejerce sus efectos citotóxicos a través de la alquilación del ADN celular^{96,97}, así como de la generación de especies radicales, incluyendo el óxido nítrico.⁹⁸ La rotura de cadenas de ADN resultante promueve la activación de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP)⁹⁹ con el efecto neto de niveles reducidos de NAD⁺ celular y, en última instancia, conduce a la muerte celular.^{100,101} Otros investigadores han propuesto en su lugar que la toxicidad de STZ es una consecuencia de la inhibición irreversible de la O-GlcNAcasa, que se expresa en gran cantidad dentro de las células de los islotes β .^{92,102} Esta hipótesis ha, sin embargo, ha puesto en duda por dos grupos de investigación independientes.^{103,104} Dado que los niveles celulares de O-GlcNAc en las proteínas aumentan en respuesta a muchas formas de estrés celular¹⁰⁵ parece posible que la STZ de como resultado un aumento de los niveles de modificación con O-GlcNAc de proteínas mediante la inducción de estrés celular en lugar de a través de cualquier acción específica y directa sobre la O-GlcNAcasa. De hecho, Hanover y colaboradores han demostrado que la STZ actúa como un inhibidor pobre y algo selectivo de la O-GlcNAcasa¹⁰⁶ y, aunque otros han propuesto que la STZ actúa inhibiendo irreversiblemente la O-GlcNAcasa,¹⁰⁷ no ha habido ninguna demostración clara de este modo de acción. Recientemente, se ha demostrado que la STZ no inhibe irreversiblemente la O-GlcNAcasa.¹⁰⁸

Se ha descubierto que la NAG-tiazolina es un potente inhibidor de la familia 20 de hexosaminidasas,^{90,109} y, más recientemente, la familia 84 de O-GlcNAcasas.¹⁰⁸ A pesar de su potencia, una desventaja de usar NAG-tiazolina en un contexto biológico complejo es que carece de selectividad y por tanto perturba múltiples procesos celulares.

PUGNAc es otro compuesto que tiene el mismo problema de la falta de selectividad, sin embargo, ha gozado de un uso como inhibidor de la O-GlcNAcasa humana^{6,110} y la familia 20 de β -hexosaminidasas humanas.¹¹¹ Se descubrió que esta molécula, desarrollada por Vasella y colaboradores, era un potente inhibidor competitivo de las β -N-acetilglucosaminidasas a partir de *Canavalia ensiformis*, *Mucor rouxii* y la β -hexosaminidasa de riñón bovino.⁸⁸ 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- α e IL-6.¹¹² También se ha demostrado que la administración de PUGNAc en un modelo a base de células de la activación de linfocitos, disminuye la producción de la citocina IL-2.¹¹³ Estudios recientes han indicado que PUGNAc puede usarse en un modelo animal para reducir el tamaño del infarto de miocardio después de oclusiones de la arteria coronaria izquierda.¹¹⁴ Es de particular importancia 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.^{112,115} Además, la elevación de los niveles de O-GlcNAc mediante el tratamiento con PUGNAc en un modelo celular de lesión por isquemia/reperfusión usando miocitos ventriculares de rata neonatal mejoró la viabilidad celular y redujo la necrosis y la apoptosis en comparación con las células sin tratar.¹¹⁶

Más recientemente, se ha señalado que el inhibidor selectivo de O-GlcNAcasa, NButGT, presenta actividad protectora en modelos a base de células de isquemia/reperfusión y estrés celular, incluyendo el estrés oxidativo.¹¹⁷ Este estudio señala que el uso de inhibidores de la O-GlcNAcasa eleva los niveles de proteína O-GlcNAc y de este modo previene los efectos patógenos del estrés en el tejido cardíaco.

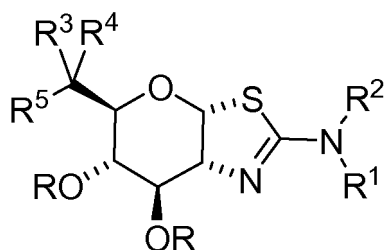
Las solicitudes de patente internacional PCT/CA2006/000300, presentada el 1 de marzo de 2006, publicada con el N.º WO 2006/092049, el 8 de septiembre de 2006; PCT/CA2007/001554, presentada el 31 de agosto de 2007, publicada con el N.º WO 2008/025170 el 6 de marzo de 2008; PCT/CA2009/001087, presentada el 31 de julio de 2009, publicada con el N.º WO 2010/012106 el 4 de febrero 2010; PCT/CA2009/001088, presentada el 31 de julio de 2009, publicada como WO 2010/012107 el 4 de febrero 2010; y PCT/CA2009/001302, presentada el 16 de septiembre de 2009, publicada como WO 2010/037207 el 8 de abril de 2010, describen inhibidores selectivos de la O-GlcNAcasa. El documento WO 2013/028715 (que es técnica anterior con el Art. 54(3) EPC para alguna materia objeto desvelada en el presente documento) describe un grupo de pirano[3,2-d]tiazoles que son inhibidores de glucosidasas.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos para inhibir selectivamente glucosidasas, a usos de los compuestos y a composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. También se desvelan métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con la deficiencia o la sobreexpresión de O-GlcNAcasa y/o la acumulación o la deficiencia de O-GlcNAc.

Descripción detallada

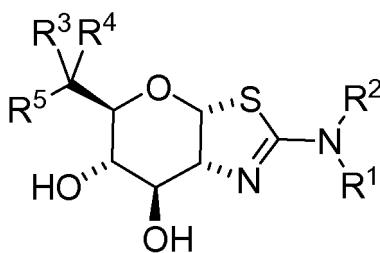
La invención abarca compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(I)

en la que cada variable es como se define en la reivindicación 1 en lo sucesivo en el presente documento.

La invención también abarca un género de compuestos de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(Ia)

en la que las variables son como se definen en la reivindicación 1 en lo sucesivo en el presente documento

- 5 Dentro del género, la invención abarca un primer subgénero de compuestos de Fórmula (Ia) en la que: R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₄; R³ es alquilo C₁₋₆; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₆; y R⁵ es OH. Dentro del primer subgénero, la invención abarca además compuestos de Fórmula (Ia) en la que: R¹ y R² son independientemente metilo o etilo; R³ es metilo o etilo; y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, metilo y etilo
- 10 También dentro del género, la invención abarca un subgénero de compuestos de Fórmula (Ia) en la que R³ es CF₃ y R⁵ es OH.
- 15 La invención también abarca los compuestos a continuación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Una realización de la invención abarca compuestos de Fórmula (I) en la que: cada R es H, R⁵ es OH, R³ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente mono-sustituido con flúor o hidroxilo, y R⁴ es H.
- 20 Una realización de la invención abarca compuestos de Fórmula (I) en la que: cada R es H, R⁵ es H, R³ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente mono-sustituido con flúor o hidroxilo, y R⁴ es H o alquilo C₁₋₆.
- Una realización de la invención abarca compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo, y R² es H.
- 25 Una realización de la invención abarca compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ es alqueno C₂₋₆ y R² es H.
- Una realización de la invención abarca compuestos de Fórmula (I) en la que cada R es H y R⁵ es F.
- 30 La invención también abarca una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) o (Ia) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- También se desvela un método para inhibir selectivamente la O-GlcNAc en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 También se desvela un método para elevar el nivel de O-GlcNAc en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 También se desvela un método de tratamiento de una afección que es modulada por la O-GlcNAc, en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la afección se selecciona entre una o más del grupo que consiste en una enfermedad inflamatoria, una alergia, asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinófilas, hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fibrosis pulmonar idiopática, EPI asociada a la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis, anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergia a medicamentos, alergia a las picaduras de insectos, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo de injertos, rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedad inflamatoria intestinal, 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 eosinófila, fascitis eosinófila, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, 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,
- 55

aloinjerto de riñón, aloinjerto de pulmón, epilepsia, dolor, fibromialgia, ictus, neuroprotección.

También se desvela un método de tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad neurodegenerativa, una taupatía, el cáncer y el estrés, en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la afección se selecciona entre una o más del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis amiotrófica lateral (ELA), la esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ELAdc), la demencia con cuerpos argirófilos, la enfermedad de Bluit, la degeneración corticobasal (DCB), la demencia pugilística, los ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, el síndrome de Down, la demencia británica familiar, la demencia danesa familiar, la demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, el parkinsonismo de Guadalupe, la enfermedad de Hallevorden-Spatz (la neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1), la atrofia de múltiples sistemas, la distrofia miotónica, la enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), la degeneración Pálido-pontonigrina, el complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, la enfermedad de Pick (EPi), el parkinsonismo postencefálico (PEP), las enfermedades priónicas (incluyendo la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), la enfermedad de Creutzfeldt Jakob variante (ECJv), el insomnio familiar letal y el Kuru), la gliosis supercortical progresiva, la parálisis supranuclear progresiva (PSP), el síndrome de Richardson, la panencefalitis esclerosante subaguda, la demencia solamente de ovillos, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, el deterioro cognitivo leve (DCL), la neuropatía (incluyendo la neuropatía periférica, la neuropatía autonómica, la neuritis y la neuropatía diabética) o el glaucoma. También se desvela este método en el que el estrés es un trastorno cardíaco. En otro aspecto, el trastorno cardíaco se selecciona entre uno o más del grupo que consiste en isquemia; hemorragia; choque hipovolémico; infarto de miocardio; un procedimiento de cardiología intervencionista; cirugía de derivación cardíaca; tratamiento fibrinolítico; angioplastia; y colocación de endoprótesis vascular.

Los compuestos de la invención son capaces de inhibir una O-glicoproteína 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosidasa (O-GlcNAcase). En algunas realizaciones, la O-GlcNAcase es una O-GlcNAcase de mamífero, tal como una O-GlcNAcase de rata, de ratón o humana. En algunas realizaciones, la β -hexosaminidasa es una β -hexosaminidasa de mamífero, tal como una β -hexosaminidasa de rata, de ratón o humana.

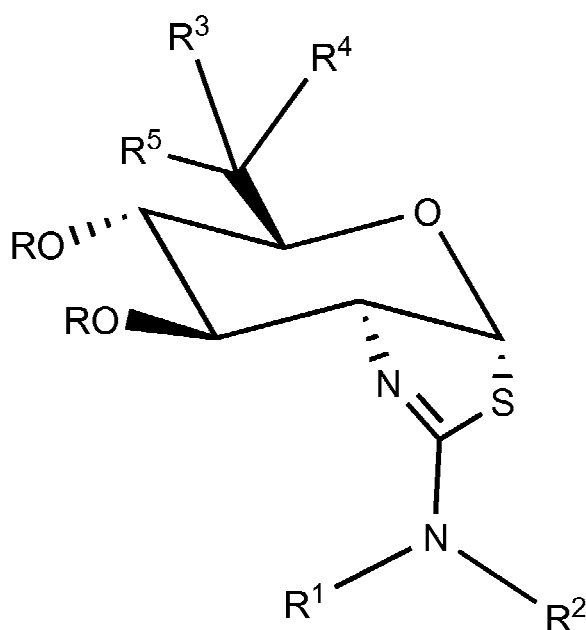
Los compuestos de la invención inhiben selectivamente la actividad de una O-GlcNAcase de mamífero sobre una β -hexosaminidasa de mamífero. Un compuesto que inhibe "selectivamente" una O-GlcNAcase es un compuesto que inhibe la actividad o la función biológica de una O-GlcNAcase, pero no inhibe sustancialmente la actividad o la función biológica de una β -hexosaminidasa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcase inhibe selectivamente la escisión de 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (O-GlcNAc) de los polipéptidos. En algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcase se une selectivamente a una O-GlcNAcase. En algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcase inhibe la hiperfosforilación de la proteína tau y/o inhibe las formaciones de ONF. Por "inhibe", "inhibición" o "inhibir" se entiende una disminución de cualquier valor entre el 10 % y el 90 % o de cualquier valor de número entero entre el 30 % y el 60 % o por encima del 100 %, o una disminución de 1 vez, 2 veces, 5 veces, 10 veces o más. Ha de entenderse que la inhibición no requiere la inhibición completa. En algunas realizaciones, un inhibidor selectivo de una O-GlcNAcase eleva o potencia los niveles de O-GlcNAc, por ejemplo, los niveles de polipéptido o proteína modificados con O-GlcNAc, en células, tejidos u órganos (por ejemplo, en el tejido cerebral, muscular o del corazón (cardíaco)) y en animales. Por "elevar" o "potenciar" se entiende un aumento de cualquier valor entre el 10 % y el 90 %, o de cualquier valor de número entero comprendido entre el 30 % y el 60 %, o por encima 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-GlcNAcase presenta una relación de selectividad, como se describe en el presente documento, en el intervalo de 10 a 100000, o en el intervalo de 100 a 100000, o en el intervalo de 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 o alrededor del intervalo descrito.

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

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes que producen una disminución en la fosforilación de tau y la formación de ONF. En algunas realizaciones, los compuestos son por tanto útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas. En algunas realizaciones, los compuestos son por tanto capaces de tratar la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas mediante la reducción de la fosforilación de tau y la reducción de la formación de ONF como resultado del aumento de los niveles de O-GlcNAc de tau. En algunas realizaciones, los compuestos producen un aumento en los niveles de modificación con O-GlcNAc en polipéptidos o proteínas modificados con O-GlcNAc y son por tanto útiles para el tratamiento de trastornos sensibles a dichos aumentos en la modificación con O-GlcNAc; estos trastornos incluyen, sin limitación, enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, cardiovasculares e inmunorreguladoras. En algunas realizaciones, los compuestos también son útiles como resultado de otras actividades biológicas relacionadas con su capacidad para inhibir la actividad de enzimas glucosidasas. En realizaciones alternativas, los compuestos de la

invención son herramientas valiosas en el estudio del papel fisiológico de la O-GlcNAc en el nivel celular y del organismo.

- 5 También se desvelan métodos para potenciar o elevar los niveles de modificación con O-GlcNAc de proteínas en sujetos animales, tales como, sujetos humanos y veterinarios. También se desvelan métodos para inhibir selectivamente una enzima O-GlcNAcasa en sujetos animales, tales como, sujetos veterinarios y humanos. También se desvelan métodos para inhibir la fosforilación de polipéptidos de tau o inhibir la formación de ONF, en sujetos animales, tales como, sujetos veterinarios y humanos.
- 10 La invención también abarca los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones que se describen en el presente documento. La invención también abarca el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar una o más enfermedades o afecciones descritas en el presente documento.
- 15 Como se apreciará por un experto en la materia, la Fórmula (I) anterior también puede representarse como alternativa de la siguiente manera:



- 20 Como se usan en el presente documento, las formas singulares "un", "y" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, "un compuesto" se refiere a uno o más de dichos compuestos, mientras que "la enzima" incluye una enzima particular así como otros miembros de la familia y equivalentes de los mismos como es sabido por los expertos en la materia.
- 25 En algunas realizaciones, la totalidad de los compuestos de la invención contienen al menos un centro quiral. En algunas realizaciones, las formulaciones, la preparación y las composiciones que incluyen compuestos de acuerdo con la invención incluyen mezclas de estereoisómeros, estereoisómeros individuales y mezclas de enantiómeros y mezclas de múltiples estereoisómeros. En general, el compuesto puede suministrarse en cualquier grado deseado de pureza quiral.
- 30 "Alquilo" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que incluye, 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 indique lo contrario 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 indique lo contrario específicamente en el presente documento, se entiende que la sustitución puede producirse en cualquier carbono del grupo alquilo.
- 35 "Alqueno" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada 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, tales 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 indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento. A menos que se indique lo contrario específicamente en el presente documento, se entiende que la
- 40

sustitución puede producirse en cualquier carbono del grupo alqueno.

"Alqueno" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada 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 indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento.

"Aro" significa anillos aromáticos mono o bicíclicos que contienen solamente átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, 6-14 miembros. Los ejemplos de aro incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopirano, 1,4-benzodioxano y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en el presente documento, el término "aro" se entiende que incluye grupos aro opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento.

"Heteroarillo" se refiere a un grupo de anillo aromático simple o condensado que contiene uno o más heteroátomos en el anillo, por ejemplo N, O, S, incluyendo, por ejemplo, de 5-14 miembros, tal como 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarillo 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, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, indolizina, indol, isoindol, benzofurano, benzotiofeno, 1H-indazol, purina, 4H-quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina. A menos que se indique lo contrario específicamente en el presente documento, el término "heteroarillo" tiene por objeto incluir grupos heteroarillo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado 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 unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. A menos que se indique lo contrario específicamente en el presente documento, el término "cicloalquilo" tiene por objeto incluir grupos cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

La expresión "anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros" significa un anillo de carbono monocíclico de 3 a 7 átomos o un anillo monocíclico de 3 a 7 átomos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento de circunstancias que se describe posteriormente puede o puede no ocurrir y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa que el grupo alquilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto grupos alquilo sustituidos como grupos alquilo que no tienen ninguna sustitución. Los ejemplos de grupos alquilo opcionalmente sustituidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, etc. e incluyendo cicloalquilos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.; los ejemplos de grupos alqueno opcionalmente sustituidos incluyen alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentilmetilo, 2-ciclohexilmetilo, etc. En algunas realizaciones, los grupos alquilo y alqueno opcionalmente sustituidos incluyen alquilos o alquenos C₁₋₆.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro, yodo, etc. En algunas realizaciones, los halógenos adecuados incluyen flúor o cloro.

Los ejemplos de grupos carbonilo o grupos sulfonilo opcionalmente sustituidos incluyen formas opcionalmente sustituidas de dichos grupos formadas a partir de diferentes hidrocarbilos tales como alquilo, alqueno y grupos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo, piridilo, etc.), como se describen en el presente documento.

Indicaciones terapéuticas

Se desvelan métodos para el tratamiento de afecciones que se modulan, directa o indirectamente, por una enzima O-GlcNAcasa o por niveles de proteína modificada con O-GlcNAc, por ejemplo, una afección que se beneficia de la inhibición de una enzima O-GlcNAcasa o por una elevación de los niveles de proteína modificada por O-GlcNAc. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, glaucoma, esquizofrenia, taupatías, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades asociadas a la inflamación, enfermedades asociadas a la inmunosupresión y cánceres. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con la deficiencia o la sobreexpresión de O-GlcNAcasa o la acumulación o el agotamiento de O-GlcNAc o cualquier enfermedad o trastorno que responda a la terapia de inhibición de glucosidasas. Dichas enfermedades y trastornos incluyen, pero no se limitan a, glaucoma, esquizofrenia, trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA) o el cáncer. Dichas enfermedades y trastornos también pueden incluir enfermedades o trastornos relacionados con la acumulación o deficiencia en la enzima OGT. También se incluye un método de protección o tratamiento de células diana que expresan proteínas que son modificadas por residuos de O-GlcNAc, la desregulación de dicha modificación da como

resultado la enfermedad o la patología. El término "tratar" como se usa en el presente documento incluye el tratamiento, la prevención y la mejora.

También se desvelan métodos para potenciar o elevar los niveles de modificación con O-GlcNAc de la proteína en sujetos animales, tales como, sujetos veterinarios y humanos. Esta elevación de los niveles de O-GlcNAc puede ser útil para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; la prevención o el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington); proporcionar efectos neuroprotectores; prevenir el daño al tejido cardíaco; y tratar enfermedades asociadas a la inflamación o la inmunosupresión.

En general, los métodos se efectúan mediante la administración de un compuesto de acuerdo con la invención a un sujeto que lo necesite o poniendo en contacto una célula o una muestra con un compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o (Ia). Más en particular, son útiles en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la modificación de la proteína con O-GlcNAc, o cualquier afección como se describe en el presente documento. Las patologías de interés incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA) y taupatías neurodegenerativas relacionadas, en las que la hiperfosforilación anormal de la proteína tau asociada a los microtúbulos está implicada en la patogenia de la enfermedad. En algunas realizaciones, los compuestos pueden usarse para bloquear la hiperfosforilación de tau mediante el mantenimiento de niveles elevados de O-GlcNAc en tau, proporcionando de este modo un beneficio terapéutico.

La eficacia de los compuestos en el tratamiento de la patología asociada a la acumulación de especies de tau tóxicas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y otras taupatías) puede confirmarse mediante ensayos de la capacidad de los compuestos para bloquear la formación de especies de tau tóxicas en modelos establecidos de enfermedad en células¹¹⁸⁻¹²⁰ y/o en animales transgénicos.^{32,33} Las taupatías que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen: la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo (ELAdc), la demencia con cuerpos argirófilos, la enfermedad de Bluit, la degeneración corticobasal (DCB), la demencia pugilística, los ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, el síndrome de Down, la demencia británica familiar, la demencia danesa familiar, la demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, el parkinsonismo de Guadalupe, la enfermedad de Hallevorden-Spatz (la neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1), la atrofia de múltiples sistemas, la distrofia miotónica, la enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), la degeneración Pálido-ponto-nígrica, el complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, la enfermedad de Pick (EPI), el parkinsonismo postencefálico (PEP), las enfermedades priónicas (incluyendo la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), la enfermedad de Creutzfeldt Jakob variante (ECJv), el insomnio familiar letal y el Kuru), la gliosis supercortical progresiva, la parálisis supranuclear progresiva (PSP), el síndrome de Richardson, la panencefalitis esclerosante subaguda, la demencia solamente de ovillos y el glaucoma.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas al daño o al estrés en los tejidos, la estimulación de las células o la promoción de la diferenciación de las células. En consecuencia, en algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para proporcionar un beneficio terapéutico en diversas afecciones o procedimientos médicos que implican el estrés en el tejido cardíaco, incluyendo pero no limitados a: isquemia; hemorragia; choque hipovolémico; infarto de miocardio; procedimiento de cardiología intervencionista; cirugía de derivación cardíaca; tratamiento fibrinolítico; angioplastia; y colocación de endoprótesis vascular.

La eficacia de los compuestos en el tratamiento de la patología asociada al estrés celular (incluyendo la isquemia, la hemorragia, el choque hipovolémico, el infarto de miocardio y otros trastornos cardiovasculares) puede confirmarse mediante el ensayo de la capacidad de los compuestos para prevenir el daño celular en ensayos celulares de estrés establecidos,^{105,116,117} y para prevenir el daño tisular y promover la recuperación funcional en modelos animales de isquemia-reperfusión,^{70,114} y hemorragia por traumatismo.^{72,112,115}

Los compuestos que inhiben selectivamente la actividad O-GlcNAcasa pueden usarse para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a la inflamación, incluyendo pero no limitadas a, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como el asma, la rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinófilas, hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (por ejemplo, la fibrosis pulmonar idiopática, la EPI asociada a la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la espondilitis anquilosante, la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjogren, la polimiositis o la dermatomiositis); anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergia a medicamentos, alergia a las picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo de injertos, rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; espondiloartropatía; esclerodermia; psoriasis (incluyendo la 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 eosinófila, fascitis eosinófila; y cánceres.

Además, los compuestos que influyen en los niveles de modificación con O-GlcNAc de proteínas pueden usarse para el tratamiento de enfermedades asociadas a la inmunosupresión, tal como en individuos sometidos a quimioterapia, radioterapia, en la cicatrización de heridas y el tratamiento de quemaduras potenciados, en la terapia para la enfermedad autoinmune u otra terapia con fármacos (por ejemplo, terapia con corticoesteroides) o una combinación de fármacos convencionales utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y en el rechazo de injerto/trasplante, que causa inmunosupresión; o en la inmunosupresión debida a la deficiencia congénita en la función del receptor u otras causas.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Otras afecciones que pueden tratarse son las desencadenadas, las influidas o las relacionadas de cualquier otra manera con los niveles de modificación postraduccional de proteínas con O-GlcNAc. Se espera que los compuestos de la presente invención puedan ser útiles para el tratamiento de dichas afecciones y, en particular, pero no limitadas a, las siguientes, para las que se ha establecido una asociación con los niveles de O-GlcNAc en las proteínas: rechazo de injerto, en particular pero no limitado a los trasplantes de órganos sólidos, tales como los trasplantes de corazón, pulmón, hígado, riñón y páncreas (por ejemplo, aloinjertos de riñón y de pulmón); cáncer, en particular, pero no limitado al cáncer de mama, pulmón, próstata, páncreas, colon, recto, vejiga, riñón, ovario; así como el linfoma no Hodgkin y el melanoma; la epilepsia, el dolor, la fibromialgia o el ictus, por ejemplo, para la neuroprotección después de un ictus.

Composiciones farmacéuticas y veterinarias, dosificaciones y administración

Las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de acuerdo con la invención, o para su uso de acuerdo con la invención, se consideran dentro del alcance de la invención. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia).

Los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) y sus sales, estereoisómeros, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables son útiles porque tienen actividad farmacológica en animales, incluyendo seres humanos. En algunas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la invención son estables en el plasma, cuando se administran a un sujeto.

En algunas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención, pueden proporcionarse en combinación con otros agentes activos o composiciones farmacéuticas donde dicha terapia combinada es útil para modular la actividad O-GlcNAc, por ejemplo, para tratar enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, cardiovasculares o inmunorreguladoras o cualquier afección descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención, pueden proporcionarse en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación,

- inhibidores de la acetilcolina esterasa (IACHÉ) 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), 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.;
- 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 la fibrilación del amiloide-β tal 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.;
- estabilizadores de microtúbulos tales como AL-108, AL-208, paclitaxel, etc.;
- inhibidores de RAGE, tal como TTP488, etc.;
- antagonistas de los receptores 5-HT1A, tales como Xaliprodeno, Lecozotano, etc.;
- antagonistas de los receptores 5-HT4, tales como PRX-03410, etc.;
- inhibidores de cinasas tales como SRN-003-556, amfurindamida, LiCl, AZD1080, NP031112, SAR-502250, etc.
- anticuerpos anti-Aβ humanizados monoclonales tales como Bapineuzumab (AAB-001), LY2062430, RN1219, ACU-5A5, etc.;
- vacunas amiloides tales como AN-1792, ACC-001
- agentes neuroprotectores tales como Cerebrolisina, AL-108, AL-208, Huperzina A, etc.;
- antagonistas de los canales de calcio de 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 del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) tales como Avandia® (Rosiglitazona), etc.;
- inhibidores de la fosfodiesterasa IV (PDE4), tales como MK-0952, etc.;
- terapia de reemplazo hormonal, tal como el estrógeno (Premarin), etc.;

- inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) tales como NS2330, Rasagilina (Azilect®), TVP-1012, etc.;
- moduladores del receptor de AMPA tales como Ampalex (CX 516), etc.;
- factores de crecimiento nerviosos o potenciadores del NGF, tales como CERE-110 (AAV-NGF), T-588, T-817MA, etc.;
- 5 - agentes que evitan la liberación de la hormona luteinizante (LH) por la glándula pituitaria, tales como leuprolida (VP-4896), etc.;
- moduladores del receptor de GABA tales como AC-3933, NGD 97-1, CP-457920, etc.;
- agonistas inversos del receptor de benzodiazepinas, tales como SB-737552 (S-8510), AC-3933, etc.;
- agentes de liberación de noradrenalina, tales como T-588, T-817MA, etc.

10 Ha de entenderse que la combinación de compuestos de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención, con agentes contra la enfermedad de Alzheimer no se limita a los ejemplos que se describen en el presente documento, sino que incluye la combinación con cualquier agente útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La combinación de compuestos de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con la invención y otros agentes contra la enfermedad de Alzheimer puede administrarse por separado o en conjunto. La administración de un agente puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración de otro u otros agentes.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención o para su uso de acuerdo con 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 la administración a un sujeto tal como un mamífero, por ejemplo, seres humanos, vacas, ovejas, etc. Si se desea, el tratamiento con un compuesto de acuerdo con la invención puede combinarse con terapias más tradicionales y existentes para las indicaciones terapéuticas que se describen en el presente documento. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden proporcionarse de forma crónica o intermitente. La administración "crónica" se refiere a la administración del compuesto o compuestos en un modo continuo en oposición a un modo de corta duración, para mantener el efecto terapéutico inicial (actividad) durante un periodo prolongado de tiempo. La administración "intermitente" es el tratamiento que no se realiza consecutivamente sin interrupción, sino que es de naturaleza cíclica. Debe entenderse que los términos "administración", "administrables" o "administrar" como se usan en el presente documento significan proporcionar un compuesto de la invención al sujeto que necesita tratamiento.

20 "Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, sustancia de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente suspensor, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado, por ejemplo, por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos u otra agencia gubernamental como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. En dichos casos, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender una sal de un compuesto de este tipo, preferentemente una sal fisiológicamente aceptable, que son conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, significa un principio activo que comprende compuestos de Fórmula (I) o (Ia) utilizados en forma de una sal de los mismos, en particular cuando 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 desvelada previamente.

30 Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye las sales de adición tanto de ácido como de base. Una "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo 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.

35 Una "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas 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. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares.

Por tanto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" abarca todas las sales aceptables incluyendo, pero no limitadas a acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, bromuro de metilo, 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, glutamo, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidradamina, succinato, bromhidrato, tannato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teoc lato, yoduro, tosilato, isotionato, trietyoduro, lactato, panoato, valerato y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como una dosificación para modificar las características de solubilidad o hidrólisis, o pueden usarse en formulaciones de liberación sostenida o de profármacos. Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden incluir las 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-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano e hidróxido de tetrametilamonio.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden formularse por medios conocidos en la técnica y su modo de administración y la dosis pueden determinarse por el médico experto. Para la administración parenteral, un compuesto puede disolverse en agua estéril o solución salina o un vehículo farmacéuticamente aceptable utilizado para la administración de compuestos no hidrosolubles tales como los utilizados para la vitamina K. Para la administración enteral, el compuesto puede administrarse en un comprimido o cápsula o puede disolverse en forma líquida. El comprimido o cápsula puede tener un recubrimiento entérico o estar en una formulación para la liberación sostenida. Muchas formulaciones adecuadas son conocidas, incluyendo, micropartículas poliméricas o de proteínas que encapsulan un compuesto que se libera, pomadas, geles, hidrogeles o soluciones que pueden utilizarse por vía tópica o localmente para administrar un compuesto. Un parche o un implante de liberación sostenida pueden emplearse para proporcionar una liberación durante un periodo prolongado de tiempo. Muchas de las técnicas conocidas por los expertos se describen en *Remington: the Science & Practice of Pharmacy* de Alfonso Gennaro, 20ª ed., Williams & Wilkins, (2000). Las formulaciones para la administración parenteral pueden, por ejemplo, contener excipientes, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Pueden usarse polímero de lactida, copolímero de lactida/glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles y biodegradables para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para compuestos moduladores incluyen partículas de copolímero de acetato de etileno-vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para inhalación pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato o pueden ser soluciones oleosas para la administración en forma de gotas nasales o como un gel.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse por vía oral o no oral, por ejemplo, por vía intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, transdérmica o transmucosa. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención o para su uso en la presente invención pueden administrarse por medio de un dispositivo o aparato médico, tal como un implante, injerto, prótesis, endoprótesis vascular, etc. Pueden idearse implantes destinados a contener y liberar dichos compuestos o composiciones. Un ejemplo podría ser un implante hecho de un material polimérico adaptado para liberar el compuesto durante un periodo de tiempo. Los compuestos pueden administrarse solos 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 las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención o para su uso en la presente invención pueden administrarse mediante una pulverización de inhalación, por vía nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos convencionales atóxicos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración.

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar animales, incluyendo ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos y monos. Sin embargo, los compuestos de la invención también pueden utilizarse en otros organismos, tales como especies aviares (por ejemplo, pollos). Los compuestos de la invención también pueden ser eficaces para su uso en seres humanos. El término "sujeto" o denominado como alternativa en el presente documento como "paciente" tiene por objeto hacer referencia a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. Sin embargo, los compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de

animales. En consecuencia, como se usa en el presente documento, un "sujeto" puede ser un ser humano, un primate no humano, rata, ratón, vaca, caballo, cerdo, oveja, cabra, perro, gato, etc. Puede sospecharse que el sujeto tiene o está en riesgo de tener una afección que requiere la modulación de la actividad O-GlcNAcasa.

5 Una "cantidad eficaz" de un compuesto de acuerdo con la invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado, tal como la inhibición de una O-GlcNAcasa, la elevación de los niveles de O-GlcNAc, la inhibición de la fosforilación de tau o cualquier afección descrita en el presente documento. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
10 puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, el sexo y el 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 en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del compuesto sea superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado, tal como la inhibición de una O-GlcNAcasa, la elevación de los niveles de O-GlcNAc, la 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 temprana de la enfermedad, de modo que una cantidad profilácticamente eficaz sea menor que una cantidad terapéuticamente eficaz. Un intervalo adecuado para cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces de un compuesto puede ser
20 cualquier número entero entre 0,1 nM-0,1 M, 0,1 nM-0,05 M, 0,05 nM-15 µM o 0,01 nM-10 µM.

En realizaciones alternativas, en el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación de la actividad O-GlcNAcasa, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del sujeto por día y puede administrarse en dosis individuales o múltiples. En algunas
25 realizaciones, el nivel de dosificación será de 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 puede variar y dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia a la que está sometido el paciente.
30

Ha de señalarse que los valores de dosificación pueden variar con la gravedad de la afección que se quiere aliviar. Para cualquier sujeto particular, las pautas de dosificación específicos pueden ajustarse en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Los intervalos de dosificación que se establecen en el presente documento son solamente a modo de ejemplo y no limitan los intervalos de dosificación que pueden ser seleccionados por los médicos. La cantidad de compuesto o compuestos activos en la composición puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del sujeto. Las pautas de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo
40 largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para la facilidad de la administración y la uniformidad de dosificación. En general, los compuestos de la invención deben utilizarse sin causar una toxicidad sustancial y, como se describe en el presente documento, los compuestos presentan un perfil de seguridad adecuado para su uso terapéutico. La toxicidad de los compuestos de la invención puede determinarse usando técnicas convencionales, por ejemplo, mediante el ensayo en cultivos celulares o animales de experimentación y la determinación del índice terapéutico, es decir, la relación entre la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la LD100 (la dosis letal para el 100 % de la población). Sin embargo, en algunas circunstancias, por ejemplo en patologías graves, puede ser necesario administrar excesos substanciales de las composiciones.
50

En los compuestos de fórmula genérica (I) o (Ia), los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula genérica (I) o (Ia). Por ejemplo, diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H), deuterio (^2H) y tritio (^3H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento para deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, como el aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de los requerimientos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un patrón para la caracterización de las muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos con isótopos que pertenecen a la Fórmula genérica (I) o (Ia) pueden prepararse sin experimentación indebida mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los que se describen en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento utilizando reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente apropiados.
60

65

Otros usos y ensayos.

Un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) puede usarse en ensayos de detección de compuestos que modulan la actividad de enzimas glucosidasas, preferentemente la enzima O-GlcNAcasa. La capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la escisión de O-GlcNAc dependiente de O-GlcNAcasa a partir de un modelo de sustrato puede medirse usando cualquier ensayo, como se describe en el presente documento o conocido por un experto habitual en la materia. Por ejemplo, puede utilizarse un ensayo basado en fluorescencia o UV conocido en la técnica. Un "compuesto de ensayo" es cualquier compuesto químico de origen natural o derivado artificialmente. Los compuestos de ensayo pueden incluir, sin limitación, péptidos, polipéptidos, moléculas orgánicas sintetizadas, moléculas orgánicas de origen natural y moléculas de ácidos nucleicos. Un compuesto de ensayo puede "competir" con un compuesto conocido, tal como un compuesto de Fórmula (I) o (Ia), 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) o (Ia).

En general, un compuesto de ensayo puede presentar cualquier valor entre el 10 % y el 200 % o más del 500 % de modulación, en comparación con un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) u otro compuesto de referencia. Por ejemplo, un compuesto de ensayo 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 % a 100 % de modulación o cualquier número entero positivo o negativo por encima del 100 % de modulación. Un compuesto que es un modulador negativo en general disminuye la modulación relativa a un compuesto conocido, mientras que un compuesto que es un modulador positivo en general aumentará la modulación relativa a un compuesto conocido.

En general, los compuestos de ensayo se identifican a partir de grandes bibliotecas tanto de productos naturales como de extractos sintéticos (o semisintéticos), o bibliotecas químicas de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Los expertos en el campo del descubrimiento y desarrollo de fármacos entenderán que la fuente precisa de extractos o compuestos de ensayo no es crítica para el método o métodos de la invención. En consecuencia, prácticamente puede explorarse cualquier número de extractos o compuestos químicos usando los métodos a modo de ejemplo descritos en el presente documento. Los ejemplos de dichos extractos o compuestos incluyen, pero no se limitan a, extractos a base de plantas, hongos, procariotas o de origen animal, caldos de fermentación y compuestos sintéticos, así como la modificación de compuestos existentes. También hay disponibles numerosos métodos para la generación de la síntesis aleatoria o dirigida (por ejemplo, la semisíntesis o la síntesis total) de cualquier número de compuestos químicos, incluyendo, pero no limitados a compuestos a base de sacáridos, lípidos, péptidos y ácidos nucleicos. Las bibliotecas de compuestos sintéticos están disponibles en el mercado. Como alternativa, las bibliotecas de compuestos naturales en forma de extractos de bacterias, hongos, plantas y animales están disponibles en el mercado de una serie de fuentes, incluyendo Biótica (Sussex, Reino Unido), Xenova (Slough, Reino Unido), Harbor Branch Oceanographic Institute (Ft. Pierce, FL, EE.UU.) y PharmaMar, MA, EE.UU. Además, las bibliotecas producidas de manera natural y sintética se producen, si se desea, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante 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 descubre 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) o (Ia), el fraccionamiento adicional del extracto candidato positivo es necesario para aislar los componentes químicos responsables del efecto observado. Por tanto, el objetivo del proceso de extracción, fraccionamiento y purificación es la caracterización y la identificación cuidadosas de una entidad química dentro del extracto en bruto que tenga actividades inhibitorias de O-GlcNAcasa. Los mismos ensayos que se describen en el presente documento para la detección de actividades en mezclas de compuestos pueden utilizarse para purificar el componente activo y para ensayar derivados del mismo. Los métodos de fraccionamiento y purificación de dichos extractos heterogéneos son conocidos en la técnica. Si se desea, los compuestos que se ha demostrado que son agentes útiles para el tratamiento se modifican químicamente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Los compuestos identificados como que son terapéuticos, profilácticos, diagnósticos, u otro valor, pueden analizarse posteriormente usando un modelo animal adecuado, como se describe en el presente documento o se conoce en la técnica.

En algunas realizaciones, los compuestos son útiles en el desarrollo de modelos animales para el estudio de enfermedades o trastornos relacionados con las deficiencias en O-GlcNAcasa, la sobreexpresión de O-GlcNAcasa, la acumulación de O-GlcNAc, el agotamiento de O-GlcNAc, y para el estudio del tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con la deficiencia o la sobreexpresión de O-GlcNAcasa, o la acumulación o el agotamiento de O-GlcNAc. Dichas enfermedades y trastornos incluyen enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y el cáncer.

Diversas realizaciones y ejemplos alternativos 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.

65

Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar realizaciones de la invención y no tienen por objeto ser interpretados de manera limitante.

5

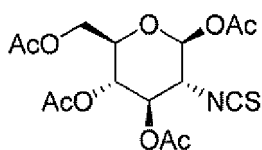
Abreviaturas

	AIBN	= 2,2'-Azobisisobutironitrilo
	DAST	= Trifluoruro de (dietilamino) azufre
10	DCM	= Diclorometano
	DIBAL-H	= Hidruro de diisobutilaluminio
	DMAP	= 4-Dimetilaminopiridina
	DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMP	= Peryodinato de Dess-Martin
15	DMSO	= Dimetilsulfóxido
	EDC	= Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	NBS	= N-bromosuccinimida
	PMBBr	= Bromuro de para-metoxi bencilo
	TBAB	= Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
20	TBAF	= Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TEA	= Trietilamina
	TEAF	= Fluoruro de tetraetilamonio
	TEMPO	= Radical libre 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxi
	TFA	= Ácido 2,2,2-trifluoroacético
25	THF	= Tetrahidrofurano

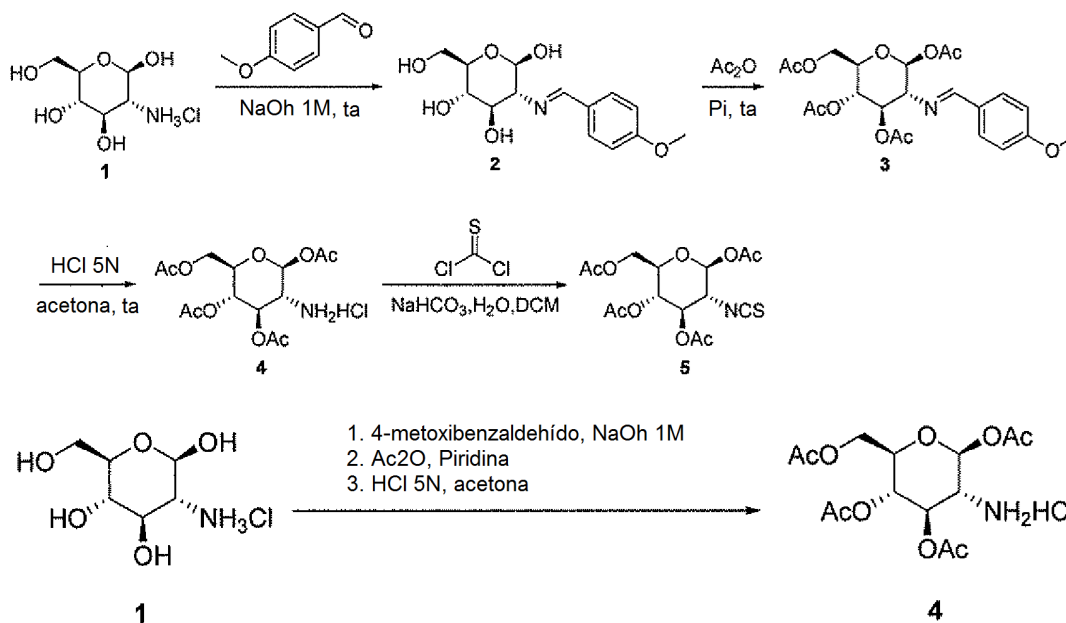
Síntesis del intermedio (5)

1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-isotiocianato-β-D-glucopiranososa (5)

30



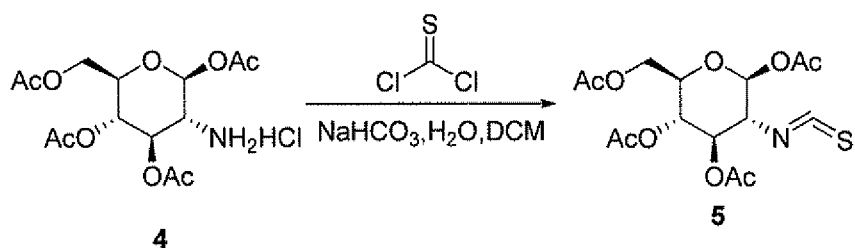
Esquema I



35

Se preparó clorhidrato de triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-6(acetoximetil)-3-amino-tetrahidro-2H-piran-2,4,5-triilo (4) a partir del compuesto 1 de acuerdo con la publicación: D. J. Silva etc. *J. Org. Chem.*, 1999, 64(16), 5926-5929.

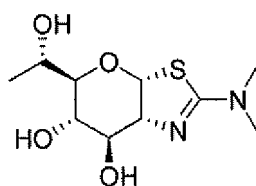
40



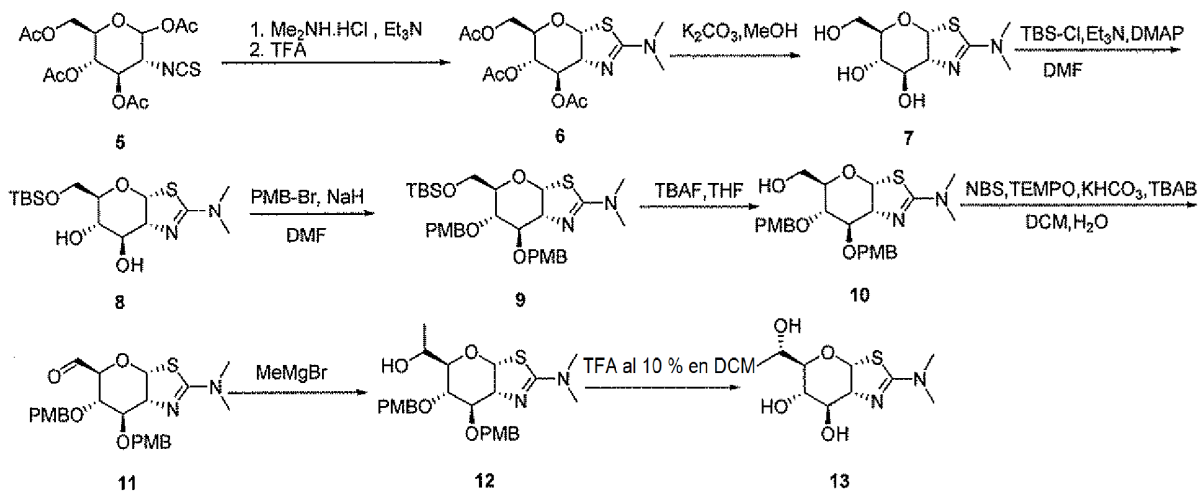
Se preparó triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(acetoximetil)-3-isotiocianato-tetrahidro-2H-pirano-2,4,5-triilo (5) a partir del compuesto 4 de acuerdo con la publicación: M. V. González etc. *Carbohydrate Research*, 1986, 154, 49-62.

Ejemplo 1

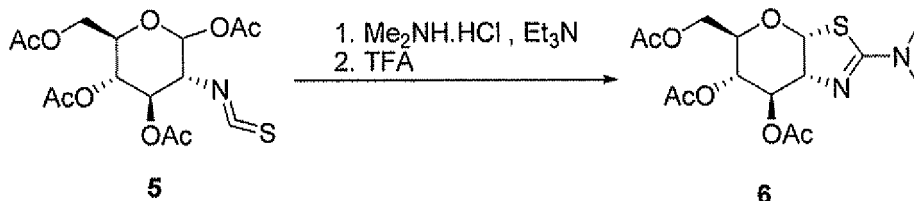
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-((S)-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7diol



Esquema II



Esquema 1

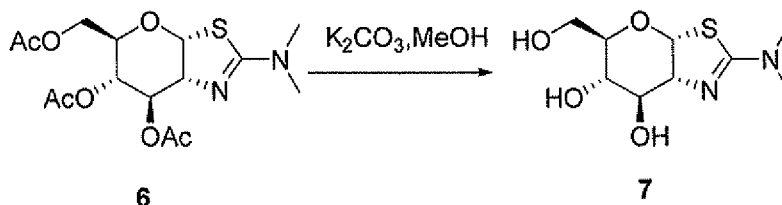


Diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (6): A una solución de triacetato de (3R,4R,5S,6R)-6-(acetoximetil)-3-isotiocianato-tetrahidro-2H-pirano-2,4,5-triilo (2 g, 5,14 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (460 mg, 5,64 mmol) y trietilamina (675 mg, 6,68 mmol) a 5~10 °C. Después de que se agitara durante 3 h, la mezcla de reacción se trató con TFA (1,6 g, 14 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 1 % en diclorometano para proporcionar el compuesto 6 en forma de un aceite de color amarillo (1,65 g, 85 %). (EN, *m/z*):

[M+H]⁺ 374,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,24-6,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,31-5,43 (m, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 4,34-4,38 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 4,38-4,39 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,06-2,12 (m, 9H).

Etapa 2

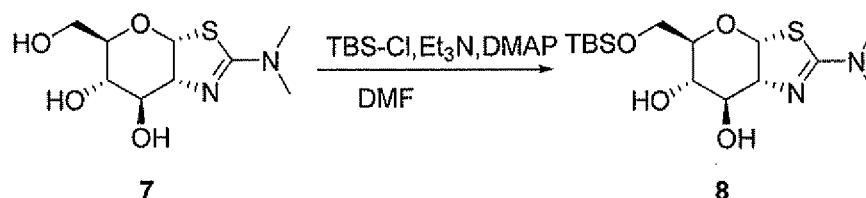
5



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo (**7**): A una solución de diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo (1,65 g, 4,41 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (25 mg, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar un sólido. Este se recogió mediante filtración, se lavó con metanol frío y se secó. El producto **7** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,05 g, 94 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 248,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,33-6,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,29-4,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,76-3,89 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,03 (s, 6H).

15

Etapa 3



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-Butildimetilsililoxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo (**8**): A una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo (1 g, 4,03 mmol), DMAP (49,2 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (611 mg, 6,05 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió terc-butilclorodimetilsilano (665 mg, 4,43 mmol). Después de que se agitara durante la noche a 50 °C, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 2-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **8** en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 65 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 263,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,33-6,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,35-4,39 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,18-4,21 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,81-3,84 (m, 3H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,05 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

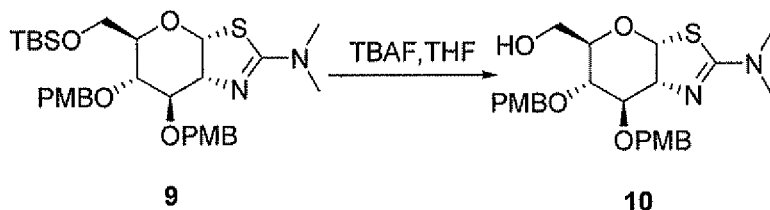
Etapa 4



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-Butildimetilsililoxi)metil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-2-amina (**9**): A una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butilclorodimetilsililoxi)metil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo (1 g, 2,76 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (568 mg, 16,6 mmol, 70 %) a 15 °C y le siguió la adición de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (2,22 g, 11,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua fría (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10-25 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **9** en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g, 64 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 603,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,35 (m, 4H), 6,84-6,92 (m, 4H), 6,27-6,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,60-4,76 (m, 4H), 4,36-4,43 (m, 2H), 4,10-4,17 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,72 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,99 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

45

Etapa 5

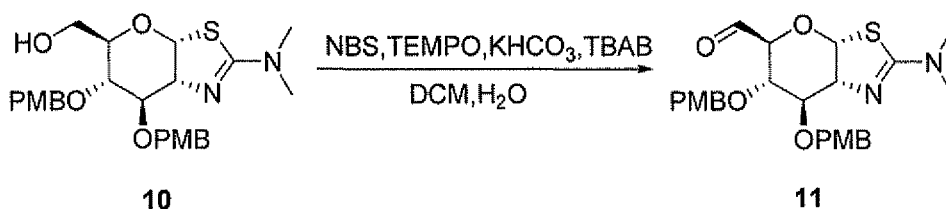


5 **((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metanol (10)**: Se trató (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (9,5 g, 15,8 mmol) en THF (100 ml) con TBAF (8,27 g, 31,6 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con salmuera (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 2 veces) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la retirada de los

10 disolventes, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 1-2,5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **10** en forma de un aceite de color amarillo (7,0 g, 86 %). (EN, *m/z*): $[M+H]^+$ 489,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32-7,62 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 4H), 6,26-6,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,52-4,73 (m, 4H), 4,31-4,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,53-3,76 (m, 4H), 3,01 (m, 6H), 1,78-1,82 (m, 1H).

15

Etapa 6

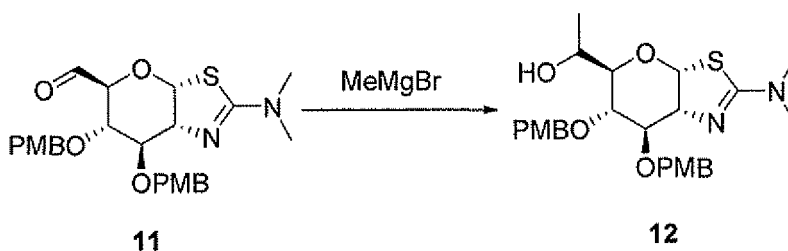


20 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carbaldehído (11)**: A una mezcla de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metanol (500 mg, 1,0 mmol), TBAB (16,5 mg, 0,05 mmol), KHCO_3 (461 mg, 4,6 mmol) y TEMPO (8 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (25 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió NBS (201 mg, 1,13 mmol) a 15 °C. Después de que se agitara durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante Na_2SO_3 saturado

25 (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se condensó para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20-30 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **11** en forma de un jarabe de color amarillo (320 mg, pureza del 75 %). (EN, *m/z*): $[M+H]^+$ 487,04H. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,61 (s, 1H), 7,22-7,34 (m, 4H), 6,83-6,92 (m, 4H), 6,11-6,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,17-4,67 (m, 8H), 3,83 (s, 6H), 3,00-3,04 (s, 6H).

30

Etapa 7

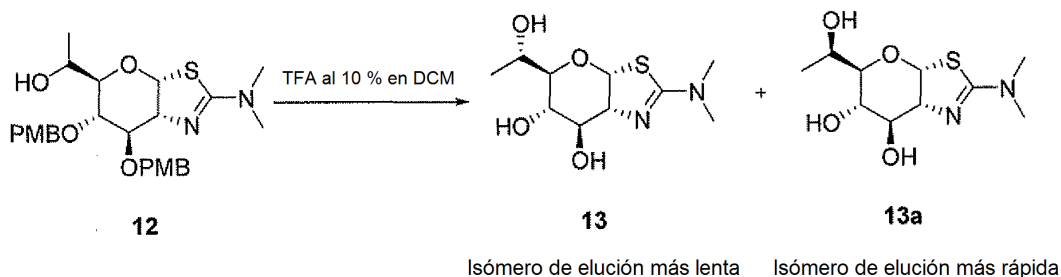


35 **1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Bis(4-metoxibenciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (12)**: A una solución de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carbaldehído (260 mg, 0,53 mmol) en THF (10 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,3 ml, 3 M en THF). Después de que se agitara durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de

40 reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (ac., 20 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 1-2 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **12** en forma de un jarabe de color amarillo (250 mg, 74 %, dos diastereómeros, el que se mueve más rápido: el que se mueve más lento = 1:5). (EN, *m/z*): $[M+H]^+$ 503,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,35 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 4H), 6,29-6,31 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,52-4,73 (m, 4H), 4,31-4,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,53-3,76 (m, 4H), 3,01 (m, 6H), 1,19-1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

45

Etapa 8



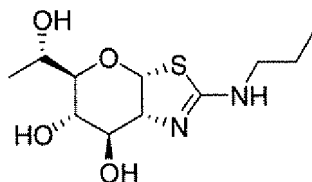
- 5 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (13a) y (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (13, Ejemplo 1):** Una solución de 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (315 mg, 0,63 mmol, una mezcla 1:5 de dos diastereómeros) en diclorometano (20 ml) se trató con TFA (2 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa, en las siguientes condiciones [(n.º 3 - HPLC prep Agilent 1200): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 50 mm 5 µm; fase móvil, AGUA con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, UV 220 nm] para proporcionar
- 10 el isómero de elución más rápida en forma de un sólido de color blanco (**13a**, 6,9 mg, 4,2 %): (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 262,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,21-6,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12-4,16 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 2H), 3,48-3,59 (m, 2H), 2,9 (s, 6H), 1,07-1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H);
- 15 y el isómero de elución más lenta en forma de un sólido de color blanco (**13**, **Ejemplo 1**, 52,8 mg, **32 %**): (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 262,9; RMN ¹H (isómero de elución más lenta, 300 MHz, CDCl₃) δ 6,18-6,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,13-4,16 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,21-3,26 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 1,11-1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

20

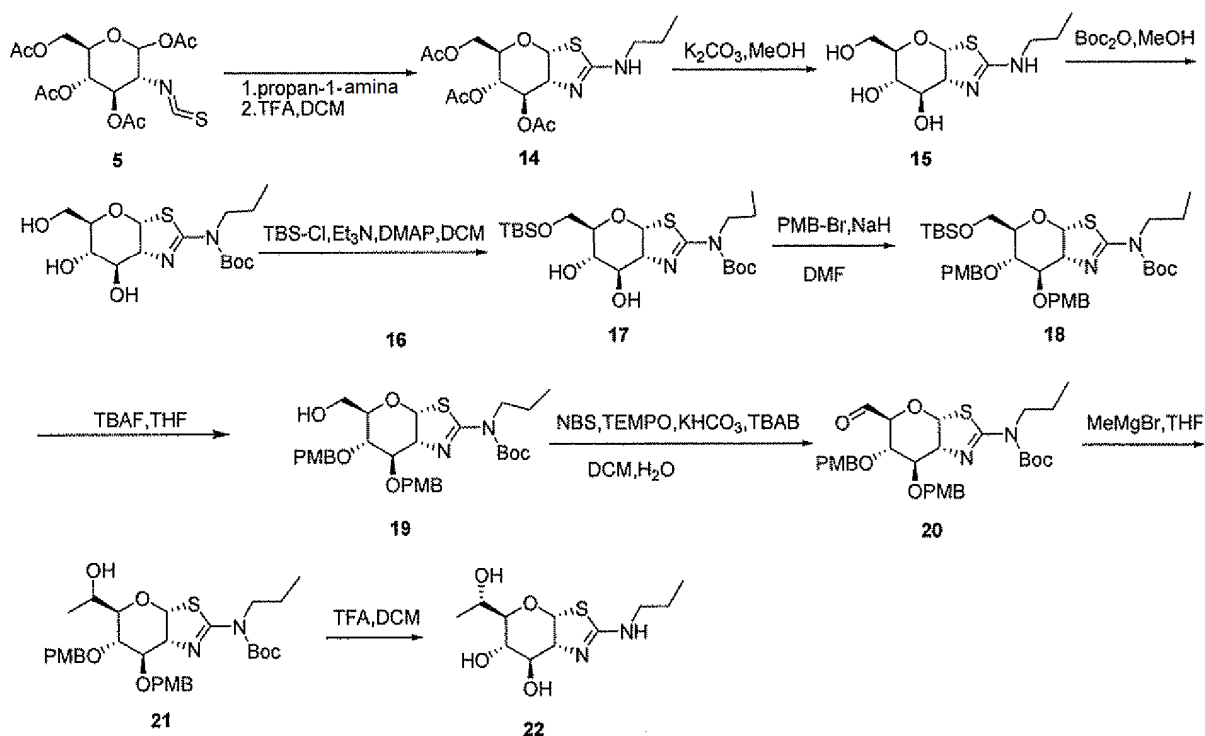
Ejemplo 2

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol

25



Esquema III



Etapa 1

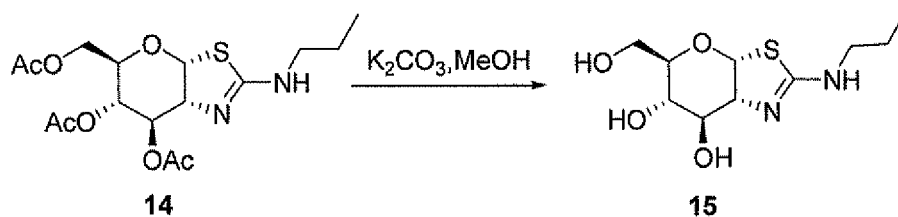


5

Diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (14): A una solución de triacetato de (3R,4R,5S,6R)-6-(acetoximetil)-3-isotiocianato-tetrahidro-2H-pirano-2,4,5-triilo (59 g, 151 mmol) en diclorometano (500 ml) se le añadió propan-1-amina (9,4 g, 159 mmol) gota a gota con agitación a 0 °C. Después de que se agitará durante 1 h, la solución de reacción se trató con ácido trifluoroacético (130 g, 1,34 mol) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 1 % en diclorometano para proporcionar el compuesto 14 en forma de un aceite de color amarillo (50 g, 84 %). (EN, m/z): $[M+H]^+$ 388,9; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,14-6,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,33-5,35 (m, 1H), 5,05-5,19 (m, 1H), 4,85-4,89 (m, 1H), 4,27-4,30 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,06-3,28 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 9H), 1,49-1,58 (m, 2H), 0,82-0,91 (m, 3H).

10

Etapa 2



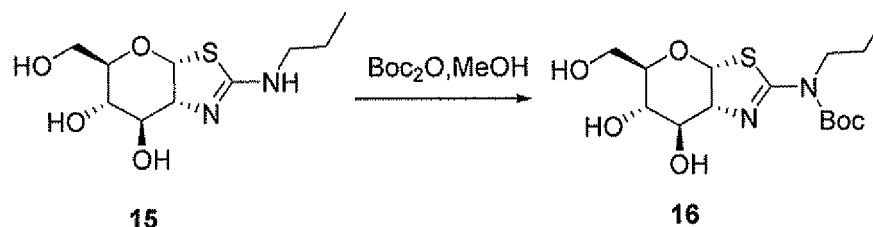
20

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Hidroxiometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diolo (15): A una solución de diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (100 g, 257 mmol) en metanol (800 ml) se le añadió carbonato de potasio (18 g, 130 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C y después se enfrió a 0 °C para proporcionar un

25

sólido. Éste se recogió mediante filtración, se lavó con metanol frío y se secó. El producto **15** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50 g, 74 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 262,9; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,17-6,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,45-3,69 (m, 3H), 3,04-3,13 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 2H), 0,82-0,91 (m, 3H).

5

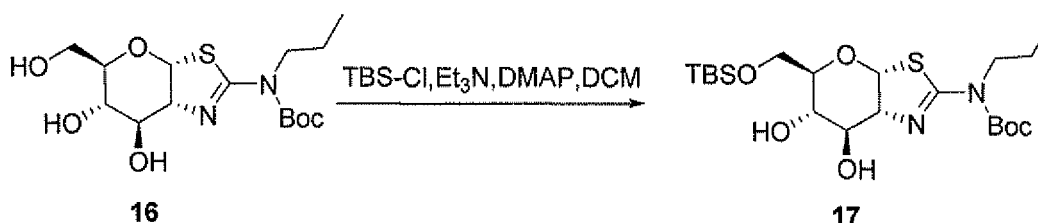
Etapas 3

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (16): A una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (67,6 g, 258 mmol) en metanol (800 ml) se le añadió (Boc)₂O (83 g, 384 mmol). Después de que se agitara durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 1 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **16** en forma de un aceite de color amarillo (53 g, 46 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 363,0 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,11-6,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,16-4,26 (m, 2H), 3,75-3,96 (m, 6H), 3,58-3,63 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 12H), 0,89-0,94 (m, 3H).

15

Etapas 4

20



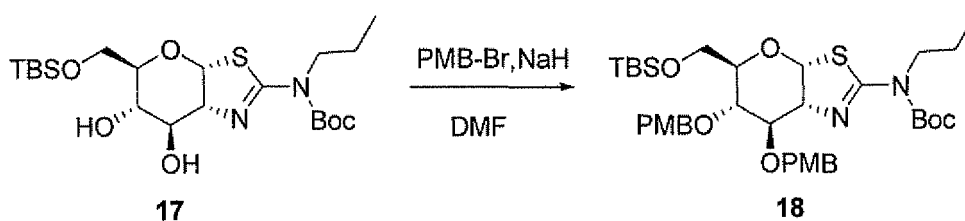
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-Butildimetilsililoxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (17): A una solución agitada de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (45 g, 124 mmol), DMAP (760 mg, 6 mmol) y trietilamina (25,1 g, 248 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió terc-butilclorodimetilsilano (22,4 g, 149 mmol). Después de que se agitara durante 6 h a temperatura ambiente, la mezcla se condensó para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10-30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **17** en forma de un aceite de color amarillo (43 g, 65 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 477,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,12-6,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 4H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,13-3,30 (m, 3H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,93-0,98 (m, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

25

30

Etapas 5

35

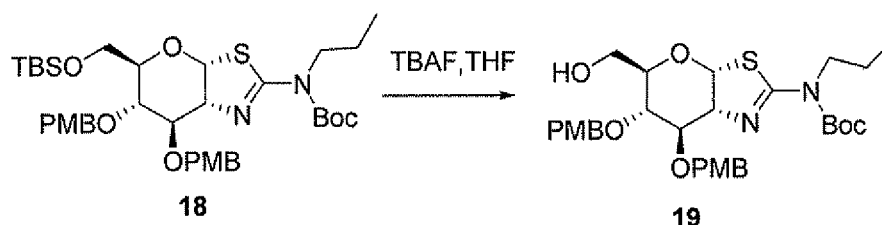


(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-Butildimetilsililoxi)metil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (18): A una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (20 g, 42 mmol) en DMF (300 ml) se le añadió hidruro de sodio (10 g, 417 mmol) a 15 °C en porciones, seguido de la adición de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (33,8 g, 168 mmol). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua fría (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml, 5 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10-25 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **18** en forma de un aceite de color amarillo (20 g, 64,8 %).

45

(EN, m/z): $[M+H]^+$ 717,1; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,19-7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83-6,92 (m 4H), 6,05-6,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,57-4,74 (m, 3H), 4,30-4,39 (m, 2H), 4,14-4,17 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,68-3,84 (m, 11 H), 3,41-3,45 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,84 (m, 3H), 0,08 (s, 6H).

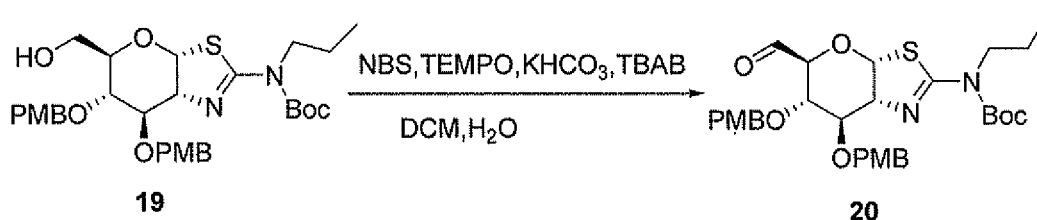
5 Etapa 6



10 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Hidroxi metil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (19)**: Una solución de (5R,6S,7R)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5-((terc-butildimetilsililo)metil)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (19 g, 26,50 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con TBAF (13,8 g, 53 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con salmuera (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 2 veces) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10-30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **19** en forma de un aceite de color amarillo (14,5 g, 91 %). (EN, m/z): $[M+H]^+$ 603,0; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,17-7,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83-6,92 (m 4H), 6,04-6,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,64-4,66 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,17-4,38 (m, 3H), 3,72-3,83 (m, 9H), 3,45-3,60 (m, 2H), 3,43-3,45 (m, 1H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,78-0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

20

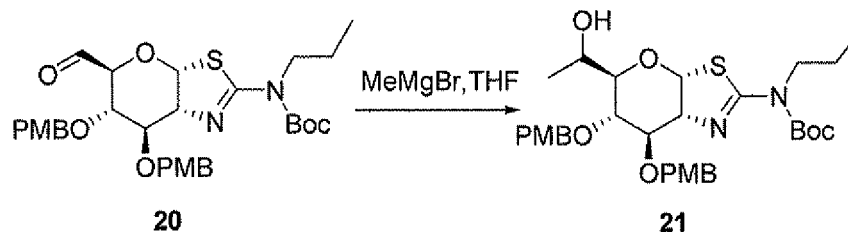
Etapa 7



25 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-Formil-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (20)**: A una mezcla de (5R,6S,7R)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (2 g, 3,32 mmol), $KHCO_3$ (1,49 g, 15 mmol), TBAB (53 mg, 0,16 mmol) y TEMPO (26 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (60 ml) y H_2O (12 ml) se le añadió NBS (592 mg, 3,33 mmol) a 15 °C. Después de que se agitara durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante Na_2SO_3 saturado (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se condensó para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con AcOEt al 20-30 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **20** en forma de un jarabe de color amarillo (1,2 g, pureza del 60 %). (EN, m/z): $[M+H]^+$ 601,1. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,61 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 4H), 6,82-6,86 (m, 4H), 6,19-6,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,60-4,67 (m, 2H), 4,41-4,55 (m, 3H), 4,02-4,03 (m, 1H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,68-3,81 (m, 9H), 1,46-1,53 (m, 11H), 0,83-0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

35

Etapa 8

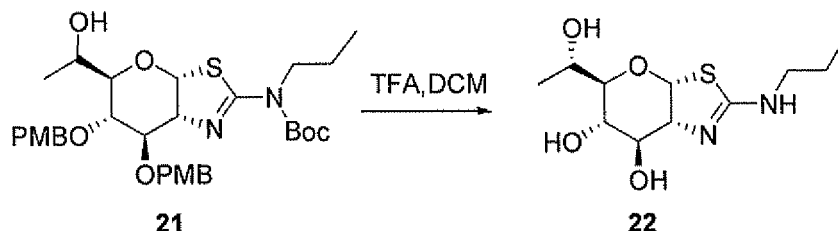


40

45 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-1-Hidroxi etil-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (21)**: A una solución de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5-formil-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (600 mg, 1,00 mmol, pureza del 60 %) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1 ml, 3 M en THF, 3 mmol). Después de que se agitara durante 10 min a ta, la reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (ac., 20 ml), se extrajo con diclorometano (10 ml, 4

veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice y se eluyó con AcOEt al 30 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **21** en forma de un jarabe de color amarillo (300 mg, 81 %, dos diastereómeros, el que se mueve más rápido: el que se mueve más lento = 1:3). (EN, m/z): $[M+H]^+$ 617,0; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16-7,72 (m, 5H), 6,83-6,93 (m, 4H), 6,05-6,08 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,30-4,44 (m, 2H), 4,27-4,35 (m, 2H), 3,67-3,95 (m, 10H), 3,20-3,31 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H), 1,53-1,55 (m, 14H), 0,78-0,83 (m, 3H).

Etapa 9



10

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-Hidroxietil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (22): Una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,49 mmol, una mezcla de dos diastereómeros, el que se mueve más rápido: el que se mueve más lento = 1:3) en 20 ml de diclorometano se trató con 2 ml de TFA. Después de que se agitara durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones [(detector Agilent 1200), Columna, 19 * 150 mm; fase móvil, AGUA con NH_4OH al 0,03 % y CH_3CN (CH_3CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, 254 nm 220 nm] para proporcionar el compuesto **22** (Ejemplo 2) en forma de un sólido de color blanco (sal de TFA, 143,1 mg, 75 %). (EN, m/z): $[M+H]^+$ 277,0; RMN 1H (300 MHz, D_2O): δ : 6,49-6,45 (m, 1H), 4,14-4,69 (m, 1H), 3,86-3,99 (m, 2H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 2H), 1,47-1,59 (m, 3H), 1,10-1,13 (m, 3H).

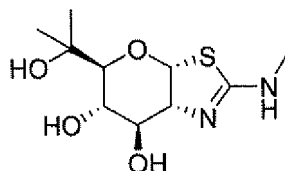
15

20

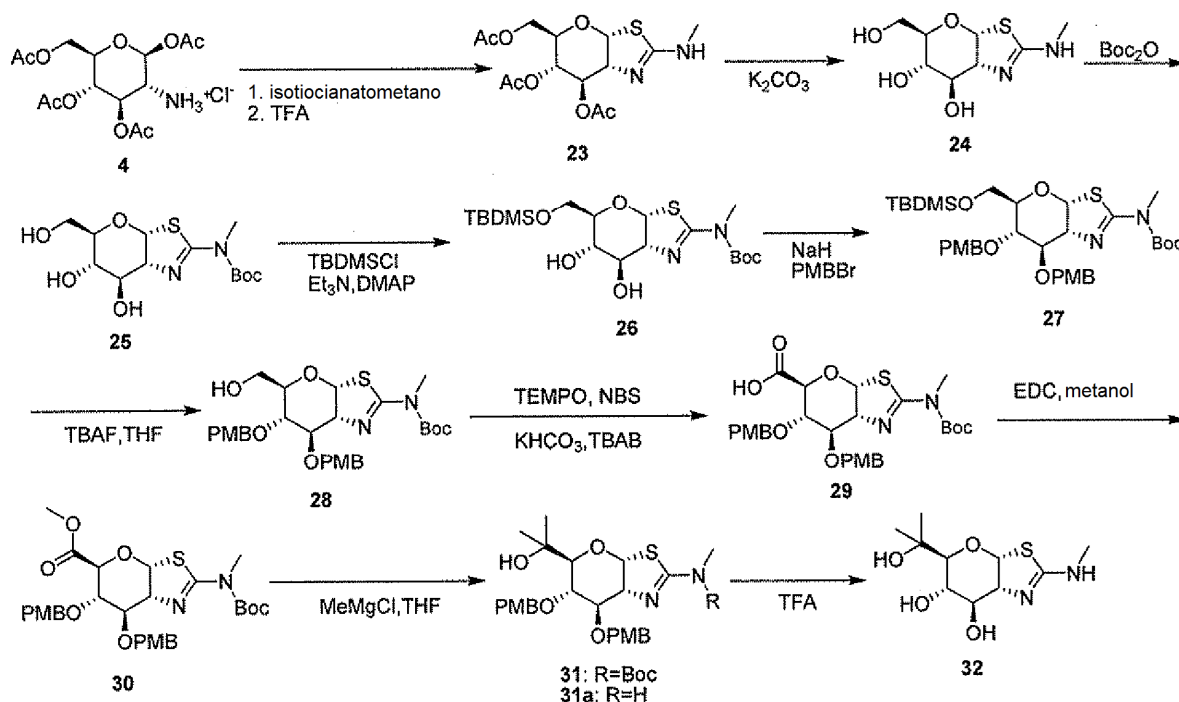
Ejemplo 3

25

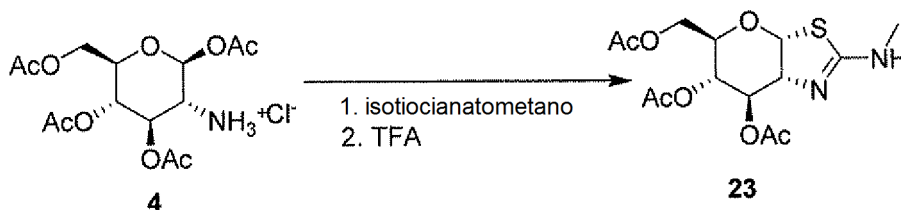
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-Hidroxiopropan-2-il)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



Esquema IV

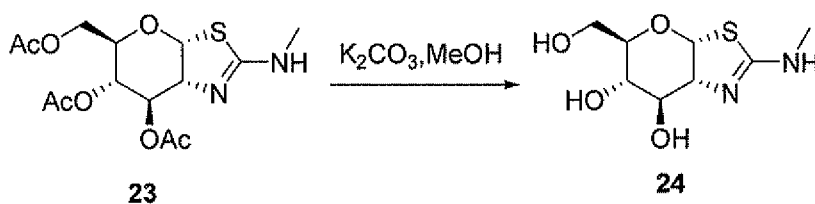


5 Etapa 1



10 **Diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (23):** A una solución de cloruro de (3R,4R,5S,6R)-2,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-aminio (100 g, 261 mmol) en CH_3CN (1 l) se le añadieron isotiocianato de metilo (21 g, 287 mmol) y trietilamina (29 g, 287 mmol). Después de que se agitara durante 12 horas a 60 °C, la solución resultante se trató con TFA (110 g, 0,96 mol) a temperatura ambiente durante la noche y después se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 1 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **23** en forma de un aceite de color amarillo (150 g, 87 %). (EN, m/z): $[M+H]^+$ 360,9; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,31-6,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,41-5,48 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 4,31-4,37 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,00-2,20 (m, 9H).

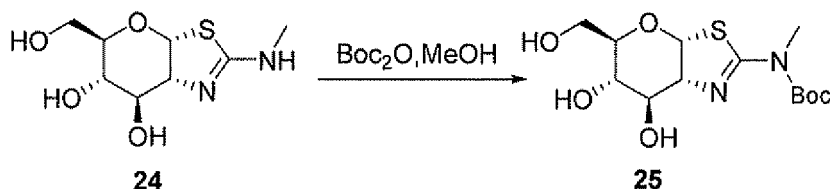
20 Etapa 2



25 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (24):** Una solución de diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (150 g, 417 mmol) en metanol (1 l) se trató con carbonato de potasio (11,5 g, 83 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar un sólido. Éste se recogió

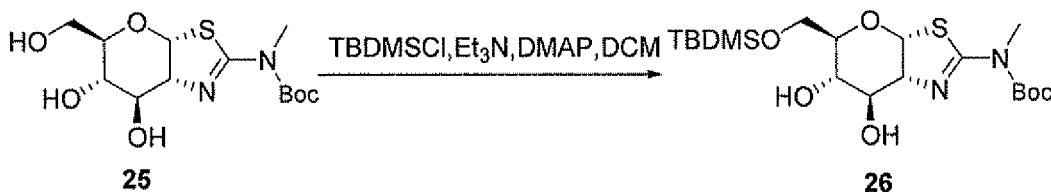
mediante filtración, se lavó con metanol frío y se secó. El producto **24** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (85 g, 87 %). (EN, *m/z*): $[M+H]^+$ 235,1; RMN 1H (300 MHz, D_2O) δ 6,14-6,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,41-3,45 (m, 1H), 2,69 (s, 3H).

5 Etapa 3



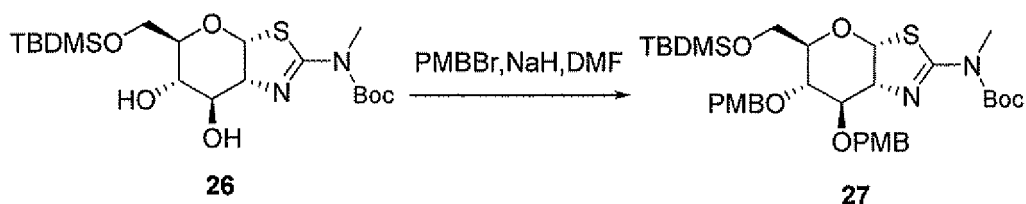
10 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (25)**: Una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (85 g, 363 mmol) en metanol (600 ml) se trató con Boc_2O (117,7 g, 540 mmol) y trietilamina (73,3 g, 726 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 45 °C y después se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 2,5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **25** en forma de un sólido de color amarillo (90 g, 74 %). (EN, *m/z*): $[M+H]^+$ 334,8; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,14-6,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,19-4,23 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,10-4,14 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,79-3,84 (m, 3H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 4



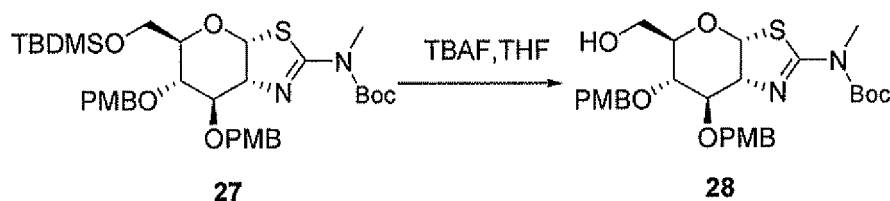
20 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-Butildimetilsililoxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (26)**: A una mezcla de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (30 g, 90 mmol), DMAP (550 mg, 4,5 mmol) y trietilamina (18,2 g, 180 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió terc-butilclorodimetilsilano (16,3 g, 108 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 1 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **26** en forma de un sólido de color blanco (20 g, 50 %). (EN, *m/z*): $[M+H]^+$ 449,0; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,10-6,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,15-4,24 (m, 2H), 3,83-3,97 (m, 5H), 3,60 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,18 (m, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Etapa 5



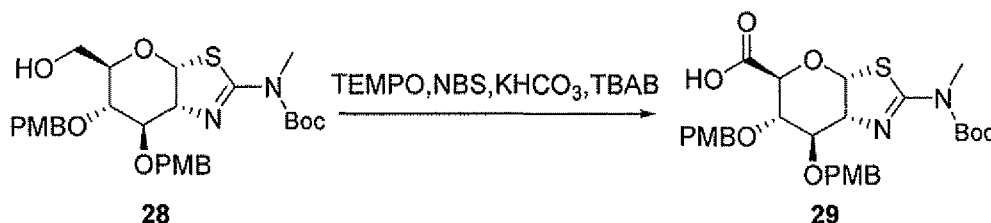
35 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-Butildimetilsililoxi)metil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (27)**: A una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato (20 g, 45 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió hidruro de sodio (10,7 g, 446 mmol) en porciones a 0 °C, seguido de la adición de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (36 g, 179 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se inactivó con agua fría (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml, 5 veces), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **27** en forma de un líquido de color amarillo (21 g, 68 %). (EN, *m/z*): $[M+H]^+$ 689,1 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,37 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 6,10-6,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,60-4,74 (m, 4H), 4,20-4,47 (m, 4H), 3,82 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,33-3,37 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapa 6



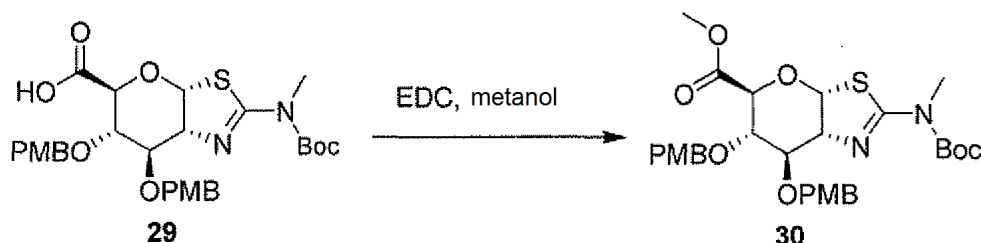
- 5 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(Hidroximetil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (28)**: Una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato (1,54 g, 2,24 mmol) en THF (30 ml) se trató con TBAF (1,17 g, 4,5 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con salmuera (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 2 veces) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **28** en forma de un sólido de color amarillo (0,8 g, 62 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 575,2, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,20-7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,08-6,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,27-4,71 (m, 6H), 3,82 (s, 6H), 3,48-3,70 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 1,76-1,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 7



- 20 **Ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carboxílico (29)**: Una mezcla de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (1 g, 1,74 mmol), KHCO₃ (780 mg, 7,8 mmol), TBAB (28 mg, 0,09 mmol) y TEMPO (14 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (30 ml) y H₂O (6 ml) se trató con NBS (620 mg, 3,5 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a ácida (pH a 3) con ácido clorhídrico y después se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20-50 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **29** en forma de un sólido de color blanco (600 mg, 58 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 589,0, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,32 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 2H), 6,08-6,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,50-4,62 (m, 5H), 4,22-4,29 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

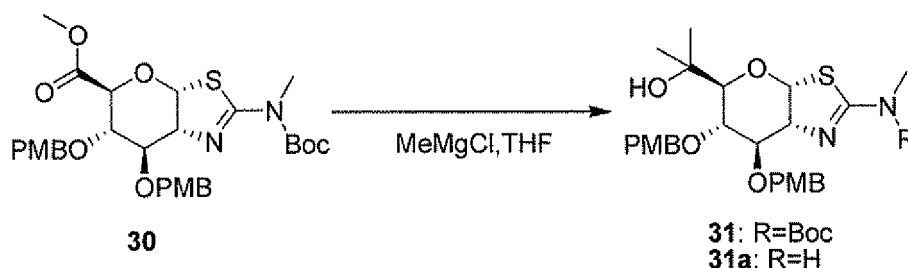
Etapa 8



- 35 **6,7-Bis(4-metoxibenciloxi)-2-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carboxilato de (3aR,5S,6S,7R,7aR)metilo (30)**: Una solución de ácido (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carboxílico (600 mg, 1,02 mmol) en metanol (30 ml) se trató con EDC (392 mg, 2,04 mmol) durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **30** (510 mg, 83 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 603,0, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,29 (m, 4H), 6,83-6,91 (m, 4H), 6,07-6,09 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,48-4,61 (m, 4H), 4,30-4,31 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,17-4,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

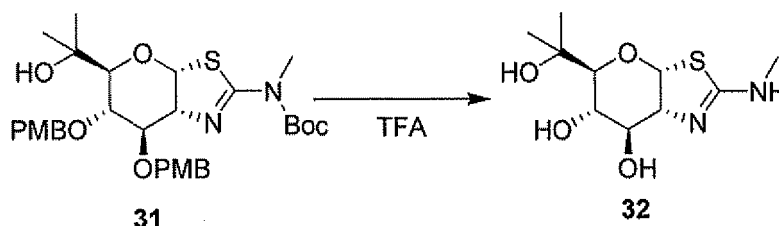
45

Etapa 9



- 5 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-Bis(4-metoxibenciloxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (31) y 2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)propan-2-ol (31a):** El compuesto **30** (510 mg) en THF (20 ml) se trató con cloruro de metilmagnesio (1 ml, 3 M en THF) durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con salmuera (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **31** en forma de un aceite de color amarillo (308 mg, 57 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 603,3; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,19-7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,90-6,93 (dd, *J* = 2,1 Hz, 1,8 Hz, 2H), 6,83-6,86 (dd, *J* = 2,1 Hz, 1,8 Hz, 2H), 6,15-6,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,35-4,48 (m, 3H), 4,23-4,26 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H); y después se eluyó con MeOH al 1 % en diclorometano para proporcionar **31a** en forma de un sólido de color blanco (152 mg, 31 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 503,3; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,34 (m, 4H), 6,85-6,92 (m, 4H), 6,34-6,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,49-4,68 (m, 5H), 4,25-4,29 (m, 2H), 3,76-3,86 (m, 8H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

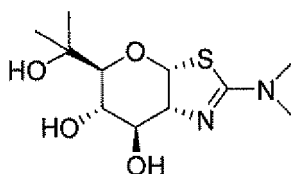
20 Etapa 10



- 25 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-Hidroxiopropan-2-il)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (32):** Una solución de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,33 mmol) en DCM (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se condensó para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones [(n.º 3 - HPLC prep detector Agilent 1200): Columna, C18, 19 * 150 mm, 5 um; fase móvil, agua con amoníaco al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, UV 220 nm] para proporcionar el compuesto **32** (**Ejemplo 3**) en forma de un sólido de color blanco (67,9 mg, 78 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 263,1; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,20-6,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,28-4,30 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,14-3,17 (d, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

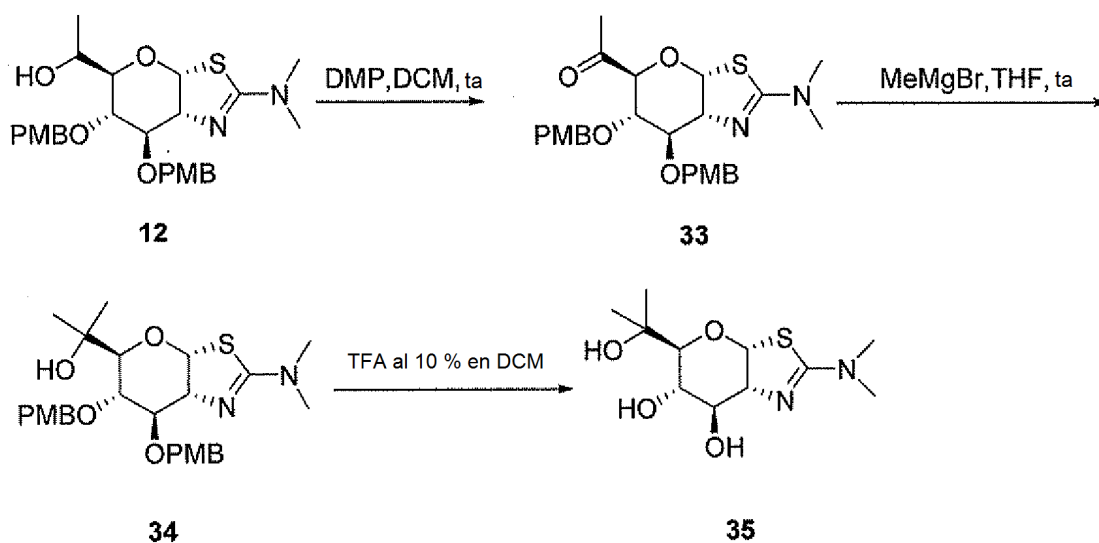
35 Ejemplo 4

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol

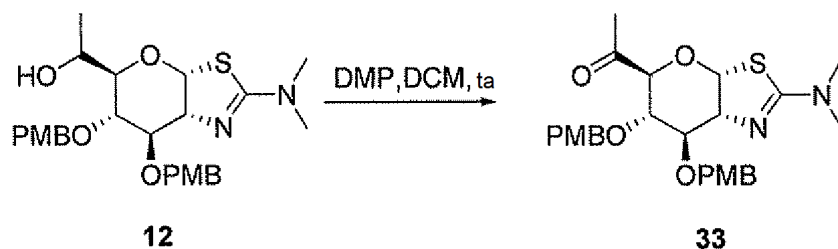


40

Esquema V



Etapa 1



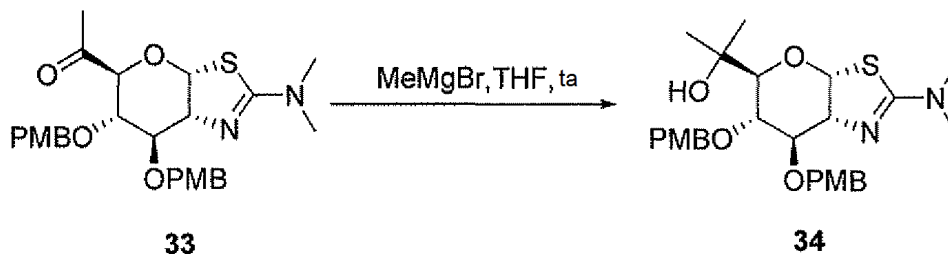
5

1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanona (**33**): Una solución de 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (700 mg, 1,39 mmol, una mezcla de diastereómeros: el que se mueve más rápido: el que se mueve más lento = 1:5) en diclorometano (25 ml) se trató con DMP (1,18 g, 2,78 mmol) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ saturado (25 ml) y NaHCO_3 saturado (25 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice con AcOEt al 10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **33** en forma de un aceite de color amarillo (550 mg, 71 %). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,9; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24-7,30 (m, 4H), 6,83-6,90 (m, 4H), 6,27-6,29 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,80-4,60 (m, 14H), 3,02 (s, 6H), 2,16 (s, 3H).

10

15

Etapa 2



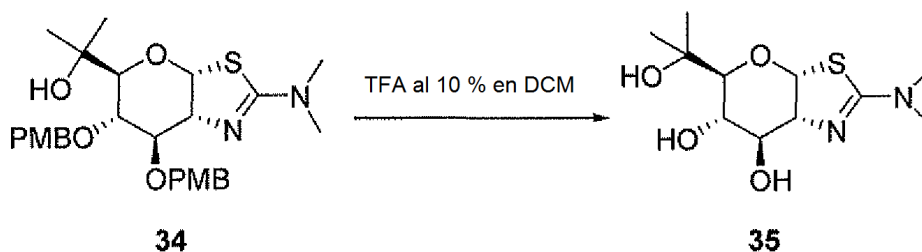
20

2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)propan-2-ol (**34**): Una solución de 1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanona (500 mg, 1,00 mmol) en THF (20 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (1 ml, 3 M en THF) durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó de salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice con metanol al 1 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **34** en forma de un aceite de color

25

amarillo (480 mg, 84 %). (EN, m/z): $[M+H]^+$ 516,9; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83-6,94 (m, 4H), 6,32-6,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,47-4,71 (m, 5H), 4,28-4,36 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,29 (s, 6H), 1,18 (s, 6H).

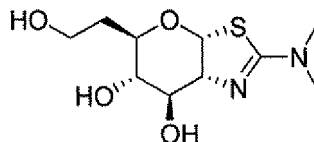
5 Etapa 3



10 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (35 en forma de su sal de TFA)**: Una solución de 2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)propan-2-ol (480 mg, 0,93 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con TFA (2 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se condensó para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones [(n.º 3 - HPLC prep Agilent 1200): Columna, SunFire Prep C18,19 * 50 mm, 5 μ m; fase móvil, agua con NH_4OH al 0,03 % y CH_3CN (15 CH_3CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min; Detector, UV 220 nm)] para proporcionar el compuesto **35 (Ejemplo 4)** en forma de un sólido de color blanco (sal de TFA, 238 mg, 92 %). (EN, m/z): $[M+H]^+$ 276,9; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,46-6,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 4,08-4,10 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,28-3,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,07-1,20 (m, 6H).

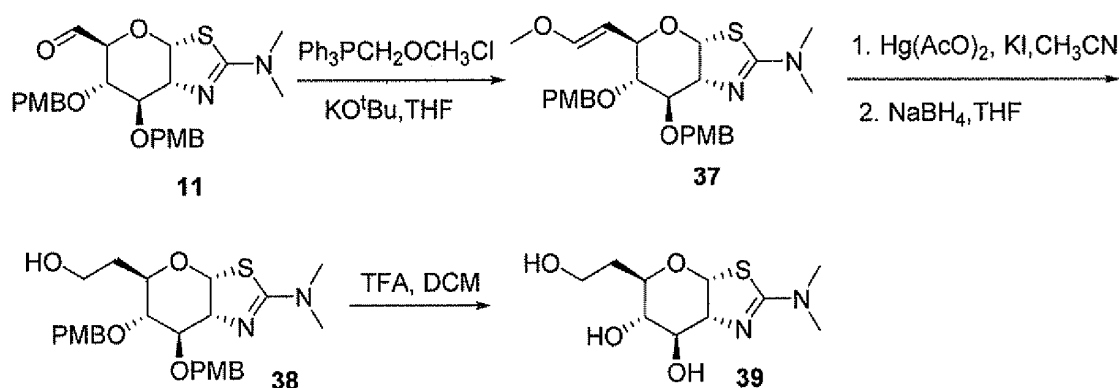
20 Ejemplo 5

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



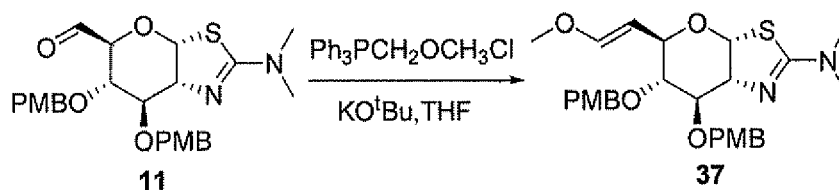
25

Esquema VI



Etapa 1

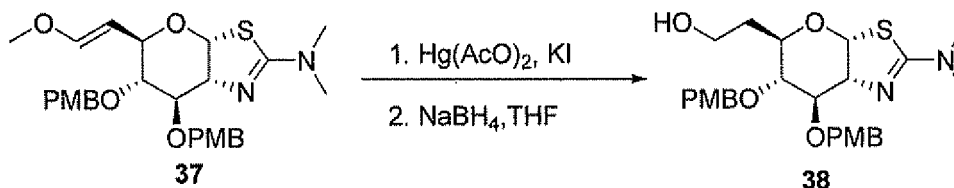
30



(3aR,5R,6R,7R,7aR,E)-6,7-Bis(4-metoxibenciloxi)-5-(2-metoxivinil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (37): Una solución de $Ph_3PCH_2OCH_3Br$ (2,0 g, 5,90 mmol) en THF (30 ml) se trató con

t-BuOK (645 mg, 5,76 mmol) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, seguido de la adición de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carbaldehído (700 mg, 1,37 mmol). Después de que se agitara durante 3 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, la solución resultante se inactivó con hielo-agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10-50 % en éter de petróleo para proporcionar el producto **37** en forma de un aceite de color amarillo (100 mg, 14 %). (EN, *m/z*) $[M+H]^+$ 515,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15-7,35 (m, 4H), 6,84-6,98 (m, 4H), 6,45 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 6,28 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,45-4,89 (m, 4H), 4,18 (t, $J = 5,7\text{ Hz}$, 1H), 3,94 (t, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 3,87-3,91 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,92 (s, 6H).

Etapa 2



2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (38): A una solución fría de **37** (100 mg, 0,18 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió una solución de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (68 mg, 0,21 mmol) en agua (10 ml) gota a gota. Después de que se agitara a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h, la mezcla de reacción se trató con yoduro de potasio (40 mg, 0,24 mmol) en agua (1,6 ml) durante 10 min. La solución de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano (40 ml) y se secó sobre MgSO_4 . La retirada de los disolventes proporcionó 2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)acetaldehído en bruto. A una solución del producto en bruto en THF seco (20 ml) se le añadió NaBH_4 (16 mg, 0,42 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en porciones. Después de que se agitara a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche, la solución de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20-50 % en éter de petróleo para proporcionar el producto **38** en forma de un aceite de color amarillo (50 mg, 48 %). (EN, *m/z*) $[M+H]^+$ 503,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15-7,35 (m, 4H), 6,84-6,98 (m, 4H), 6,28 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 1H), 4,45-4,89 (m, 4H), 4,18 (t, $J = 5,7\text{ Hz}$, 1H), 3,94 (t, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 3,87-3,91 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,56-3,65 (m, 3H), 2,92 (s, 6H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 1H).

Etapa 3



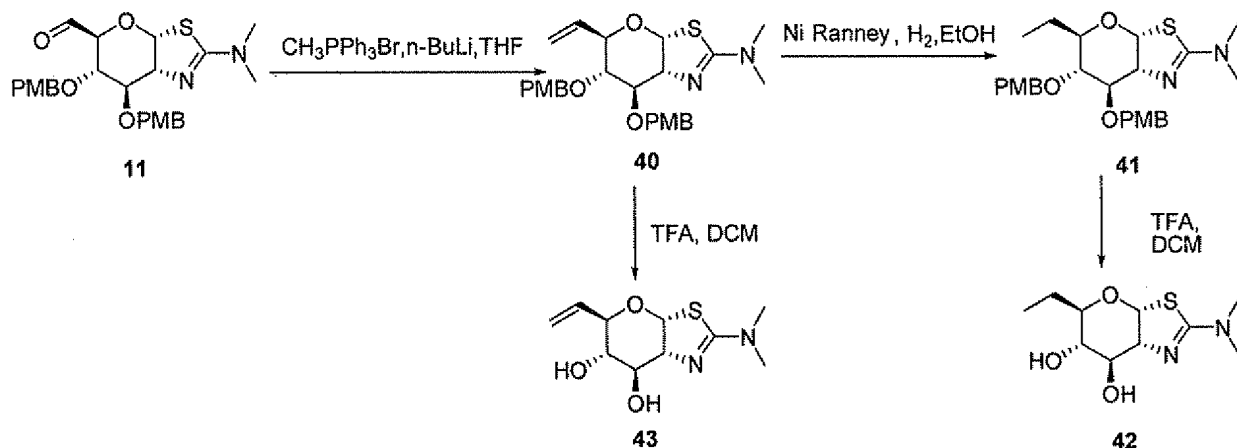
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-(2-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (39): Una solución de 2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (100 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con TFA durante la noche a temperatura ambiente. La retirada de los disolventes proporcionó un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (HPLC prep Agilent 1200: Columna, SunFire prep C18; fase móvil, agua con ácido trifluoroacético al 0,03 % y CH_3CN (desde el 10 % hasta el 20 % en tiempo 10); Detector, 220 nm) para proporcionar el producto **39** (Ejemplo 5) en forma de un sólido de color blanco (5,0 mg, 11 %). (EN, *m/z*) $[M+H]^+$ 263,0; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 6,29 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 1H), 4,18 (t, $J = 5,7\text{ Hz}$, 1H), 3,98 (t, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 3,56-3,65 (m, 3H), 3,39-3,43 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H).

Ejemplo 6 y 7

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-etil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol

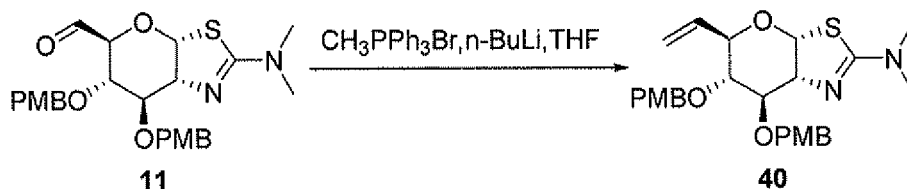


Esquema VII



Etapa 1

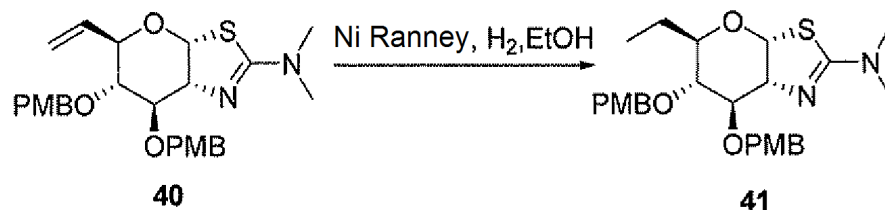
5

**(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-Bis(4-metoxibenciloxi)-N,N-dimetil-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (40):**

Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosonio (5,9 g, 16,5 mmol) en THF (70 ml) se trató con n-BuLi (5,9 ml, 2,5 M en THF) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carbaldehído (1,6 g, 3,29 mmol) en THF (10 ml). Después de que se agitara durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **40** en forma de un aceite de color amarillo (520 mg, pureza del 57 % mediante CL-EM). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 485,0.

Etapa 2

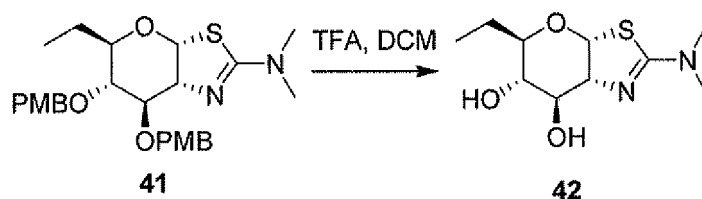
20

**(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-Etil-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (41):**

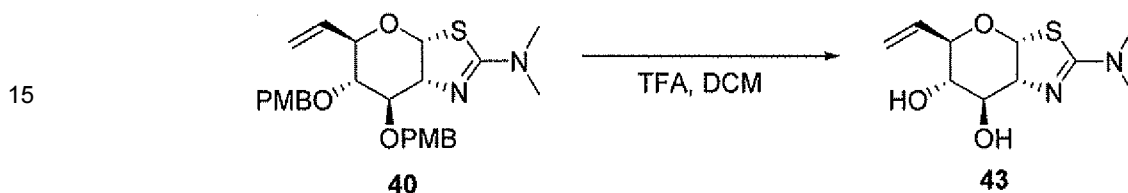
Una solución del compuesto **2** anterior en bruto (300 mg, pureza del 57 % mediante CL-EM) se disolvió en etanol (20 ml) y se trató con Ni Ranney (200 mg) en atmósfera de H₂ durante la noche a temperatura ambiente. Después de la filtración, la solución orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **41** en bruto (260 mg, pureza del 54 % mediante CL-EM), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 487,0.

30

Etapa 3



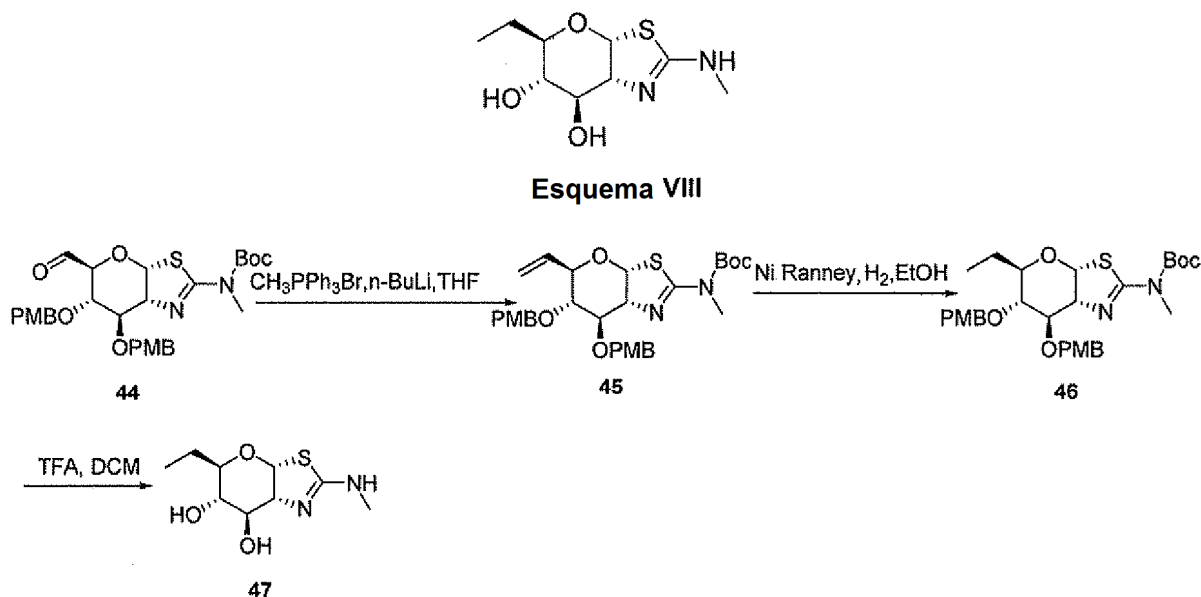
- 5 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-etil-5,6,7,7a-tetrahidro 3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (42):** Una solución del producto 41 anterior en bruto (260 mg, pureza del 54 % mediante CL-EM) en diclorometano (10 ml) se trató con TFA (1 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución se ajustó a pH 8 con NH₄OH y después se condensó para proporcionar un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones (HPLC prep Agilent 1200: Columna, SunFire Prep C18, 19 * 50 mm 5 um; fase móvil, AGUA con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min; Detector, UV 220 nm) para proporcionar el compuesto
- 10 **42 (Ejemplo 6)** en forma de un sólido de color blanco (38 mg). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 247,0 RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,18-6,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,09-4,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,91-3,94 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,42-3,44 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 1,69-1,77 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 0,84-0,89 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).



- 15 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (43):** Una solución del producto 40 anterior en bruto (220 mg, pureza del 57 % mediante CL-EM) en diclorometano (10 ml) se trató con TFA (1 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución se ajustó a pH a 8 con NH₄OH y después se condensó para proporcionar un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones (HPLC prep Agilent 1200: columna, SunFire Prep C18, 19 * 50 mm 5 um; fase móvil, AGUA con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min; Detector, UV 220 nm) para proporcionar el compuesto
- 20 **43 (Ejemplo 7)** en forma de un sólido de color blanco (35,7 mg). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 245,0 RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,20-6,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,79-5,87 (m, 1H), 5,30-5,38 (m, 2H), 3,98-4,08 (m, 2H), 3,87-3,91 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 2,93 (s, 6H).
- 25

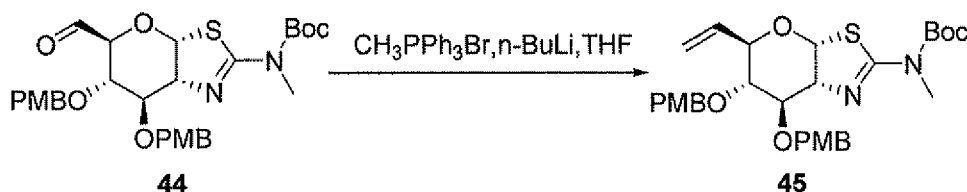
Ejemplo 8

30 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-Etil-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol**



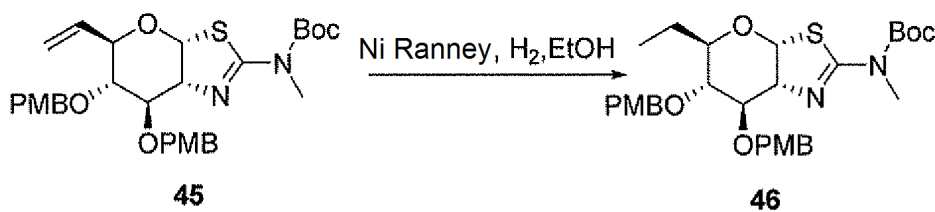
35

Etapa 1



- 5 **(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-Bis(4-metoxibenciloxi)-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (45)**: Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,85 g, 5,18 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se trató con n-BuLi (1,9 ml, 2,5 M) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-formil-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (**44**), preparado a partir del compuesto **28** mediante un procedimiento idéntico al
- 10 descrito para la conversión de **10** en **11**) (0,6 g, 1,05 mmol) en THF (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (25 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **45** en bruto en forma de un aceite de color amarillo (220 mg, pureza del
- 15 50 % mediante CL-EM). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 571,0.

Etapa 2



- 20 **(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-Etil-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (46)**: Una solución del compuesto **45** en bruto anterior (220 mg, pureza del 50 %) se disolvió en etanol (15 ml) y se trató con Ni Ranney (100 mg) en atmósfera de H₂ durante la noche a temperatura ambiente. Después de la filtración, la solución orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **46** en bruto
- 25 (200 mg, pureza del 48 % mediante CL-EM), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 573,0.

Etapa 3

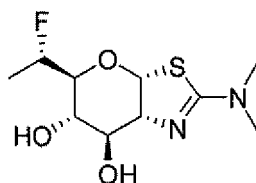


- 30 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-Etil-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (47)**: Una solución del producto **46** en bruto anterior (200 mg, pureza del 48 % mediante CL-EM) en diclorometano (10 ml) se trató con TFA (1 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución se ajustó a pH 8 con NH₄OH y después se condensó para proporcionar un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones (HPLC prep Agilent 1200: Columna, SunFire Prep C18, 19 * 50 mm 5 um; fase móvil, AGUA con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min; Detector, UV 220 nm) para proporcionar el compuesto del título **47** (**Ejemplo 8**) en forma de un sólido de color blanco (7,6 mg) (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 233,0. RMN ¹H
- 35 (300 MHz, D₂O) δ 6,18-6,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,09-4,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,92-3,95 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,36-3,45 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,38-1,48 (m, 1H), 0,81-0,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).
- 40

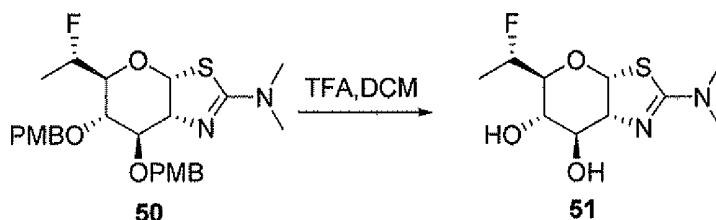
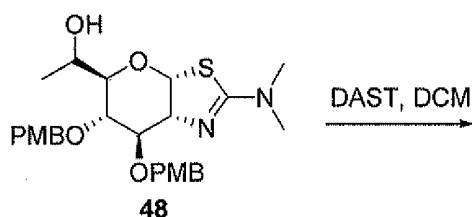
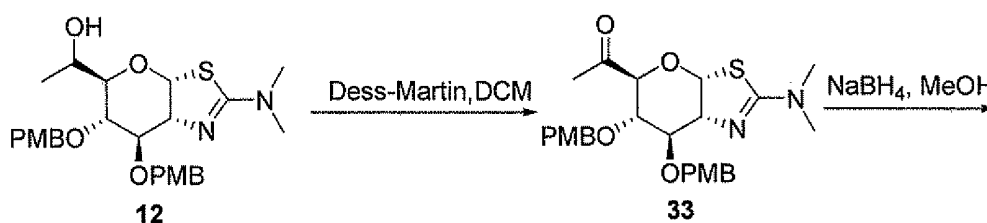
Ejemplo 9

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-((S)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol

5

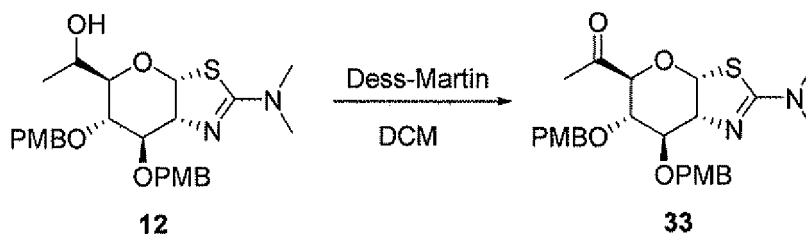


Esquema IX



Etapa 1

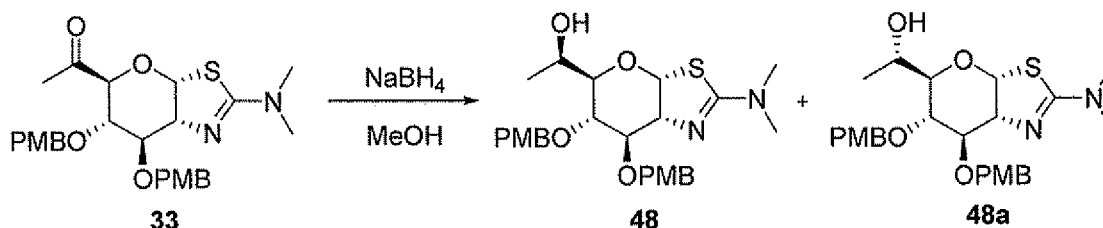
10



1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanona (33):

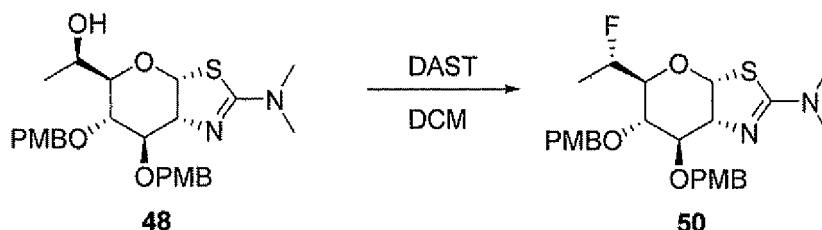
Una solución de 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (450 mg, 0,90 mmol, una mezcla de diastereoisómeros, isómero de elución más rápida: isómero de elución más lenta = 1:5 mediante HPLC y RMN ¹H) en diclorometano (20 ml) se trató con reactivo de Dess-Martin (760 mg, 1,80 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante solución sat. acuosa de Na₂S₂O₃ (20 ml) y solución sat. acuosa de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 2-3 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **33** en forma de un jarabe de color amarillo (400 mg, 88 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 501,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,30 (m, 4H), 6,83-6,90 (m, 4H), 6,29-6,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,26-4,64 (m, 6H), 3,81-3,98 (m, 8H), 2,96-3,02 (m, 6H), 2,17 (s, 3H).

Etapa 2



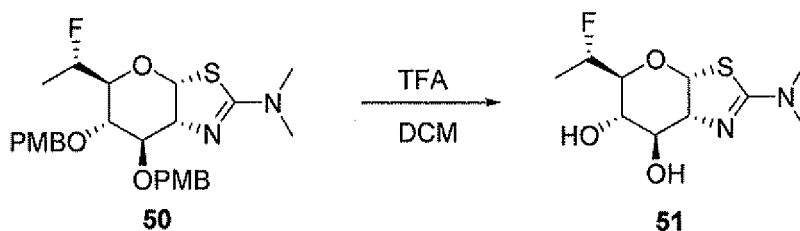
- 5 **(R)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (48) y (S)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (48a):** Una solución de 1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (400 mg, 0,80 mmol) en metanol (10 ml) se trató con NaBH₄ (150 mg, 3,95 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC quiral, se eluyó con etanol al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto **48** en forma de un aceite de color amarillo claro (isómero de elución más lenta mediante HPLC quiral, 270 mg, 67 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 503,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,36 (m, 4H), 6,84-6,92 (m, 4H), 6,34 (ancho, 1H), 4,53-4,71 (m, 4H), 4,25-4,35 (m, 2H), 3,76-3,94 (m, 8H), 3,45-3,49 (dd, *J* = 4,2 Hz, 4,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 6H), 1,19-1,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,11-1,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); y el compuesto **48a** en forma de un aceite de color amarillo claro (isómero de elución más rápida mediante HPLC quiral, 113 mg, 28 %) (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 503,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24-7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,83-6,91 (m, 4H), 6,31-6,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,60-4,71 (m, 2H), 4,53-4,57 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 2H), 3,85-3,87 (m, 7H), 3,73-3,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,32-3,36 (dd, *J* = 3,6 Hz, 3,3 Hz, 1H), 3,01 (s, 6H), 1,92-1,94 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,19-1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Etapa 3



- 25 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-Fluoroetil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (50):** Una solución de (R)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (280 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con DAST (900 mg, 5,59 mmol) a -78 °C durante 10 min y a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante solución sat. acuosa de Na₂CO₃ (30 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **50** en forma de un jarabe de color amarillo (240 mg, 85 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 505,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,43 (m, 4H), 6,83-6,94 (m, 4H), 6,38-6,50 (m, 1H), 4,58-4,78 (m, 6H), 3,75-3,90 (m, 8H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,05-3,18 (m, 6H), 1,27-1,36 (m, 3H).

Etapa 4

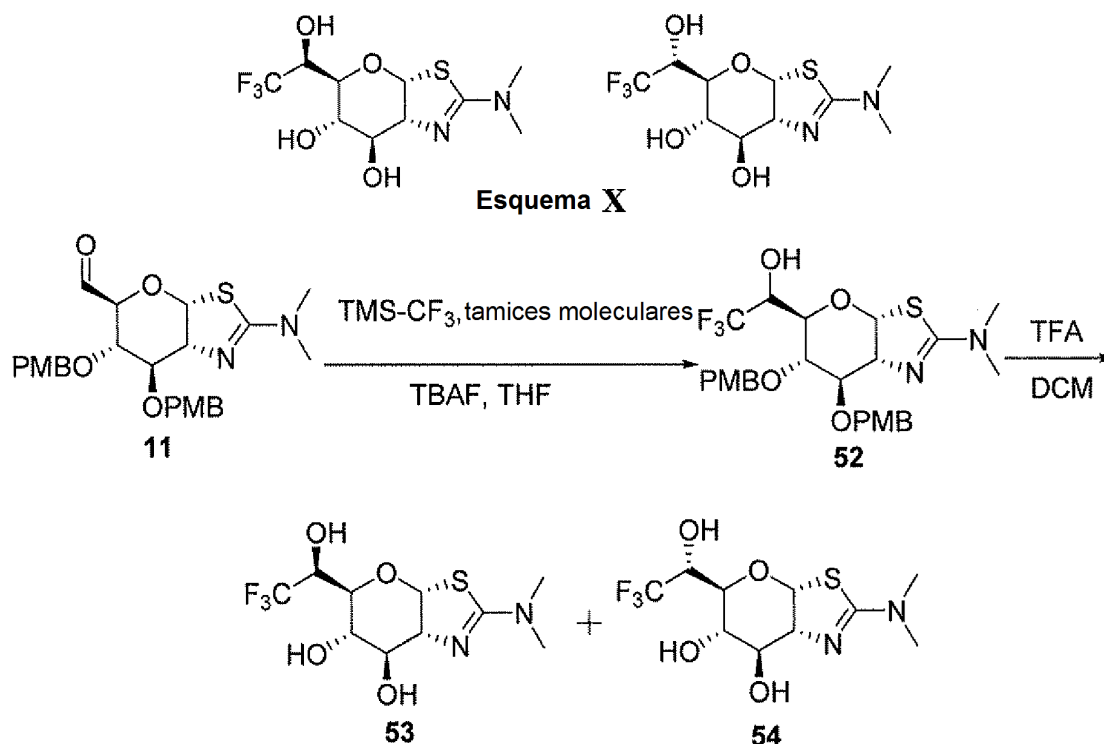


- 40 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-((S)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (51):** Una solución de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-fluoroetil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (240 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con TFA (2 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un

residuo, que se purificó mediante HPLC prep en las siguientes condiciones [(HPLC prep Agilent 1200): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 50 mm 5 um; fase móvil, agua con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, UV 220 nm] para proporcionar el compuesto **51** (Ejemplo 9) en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 24 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 265,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,23-6,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,93-4,99 (m, 0,5H), 4,77-4,84 (m, 0,5H), 4,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,71-3,74 (m, 1H), 3,36-3,49 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 1,25-1,35 (dd, *J* = 6,6 Hz, 6,3 Hz, 3H).

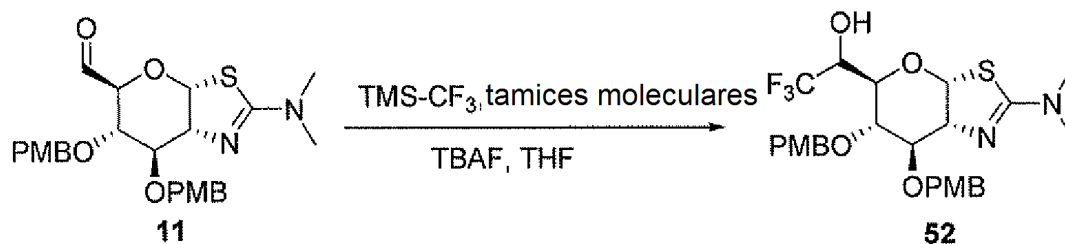
Ejemplo 10 y 11

- 10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



15

Etapas 1

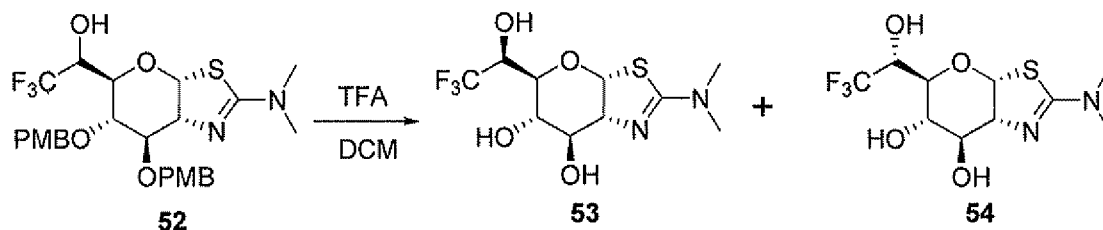


20

- 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (**52**, mezcla de dos diastereómeros): A una mezcla agitada de TBAF (107 mg, 0,41 mmol) y tamices moleculares 4 Å en THF (20 ml) se le añadió una solución de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carbaldehído (**1**) (400 mg, 0,82 mmol) y TMS-CF₃ (230 mg, 1,64 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. Después de que se agitara durante 4 horas a 0 °C, la reacción se inactivó con salmuera (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 2-3 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **52** en forma de un jarabe de color amarillo (300 mg, 65 %, una mezcla de diastereómeros, isómero de elución más rápida: isómero de movimiento más lento = 1:2 mediante HPLC quiral). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 557,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,35 (m, 4H), 6,85-6,92 (m, 4H), 6,25-6,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,56-4,69 (m, 5H), 4,30-4,36 (m, 2H), 3,82-3,83 (m, 8H), 2,99-3,00 (m, 6H).

30

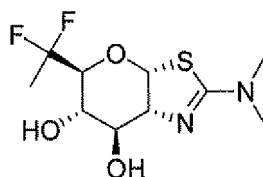
Etapa 2



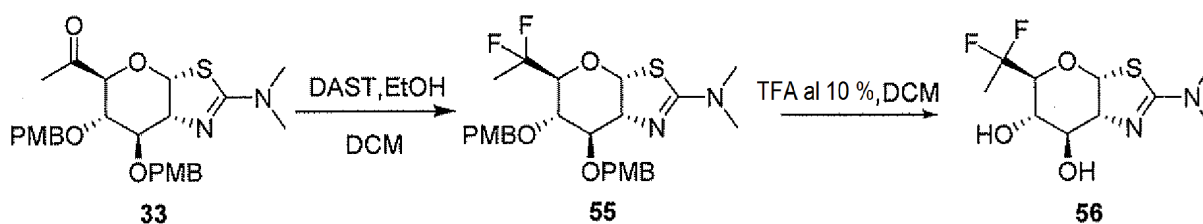
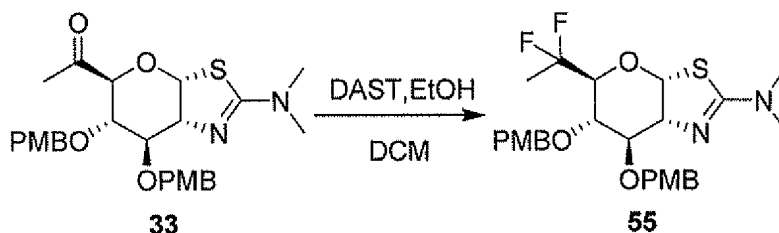
- 5 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (53) y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (54):** Una solución de 1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (**52**, una mezcla de dos diastereómeros de la etapa anterior) (400 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con TFA (2 ml)
- 10 durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep en las siguientes condiciones [(HPLC prep Agilent 1200): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 50 mm 5 um; fase móvil, agua con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, UV 220 nm] para proporcionar el compuesto **53** (**Ejemplo 10**) en forma de un sólido (isómero de elución más rápida, 62 mg, 27 %) de color blanco: (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 316,9; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,19-6,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 4,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 2,93 (s, 6H); Compuesto **54** (**Ejemplo 11**) en forma de un sólido (isómero de elución más lenta, 55 mg, 24 %) de color blanco (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 316,9; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,25-6,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,72-3,82 (m, 1H), 2,92 (s, 6H).

20 **Ejemplo 12**

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-Difluoroetil)-2-(dimetilamino) 5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



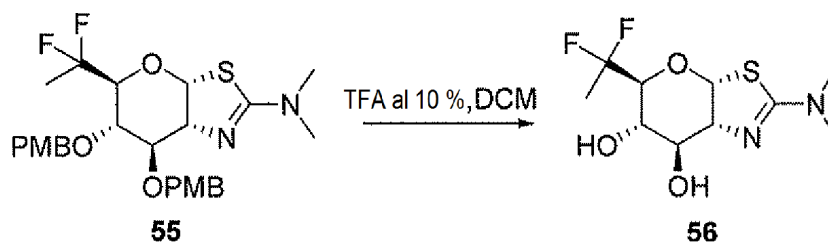
25

Esquema XI**Etapa 1**

- 30 **(S)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (55):** Una solución de 1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanolona (280 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con

trifluoruro de (dietilamino)azufre (451 g, 2,80 mol) y etanol (5,2 mg, 0,11 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de solución sat. acuosa de carbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se condensaron al vacío para proporcionar un producto **55** en bruto (140 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 523,0; RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl) δ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,30 (m, 4H), 6,84-6,95 (m, 4H), 6,30-6,32 (m, 1H), 4,57-4,62 (m, 4H), 4,27-4,35 (m, 2H), 3,81-3,91 (m, 8H), 2,99-3,01 (m, 6H), 1,56-1,62 (m, 3H).

Etapa 2



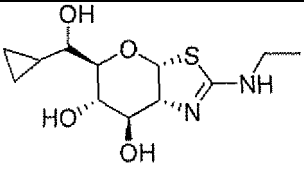
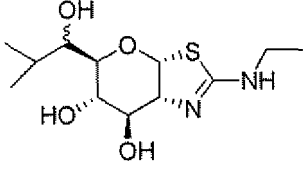
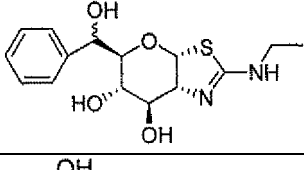
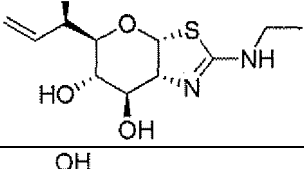
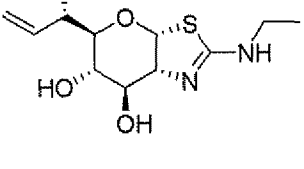
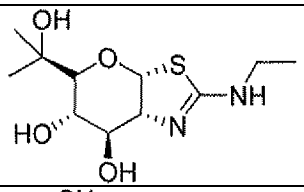
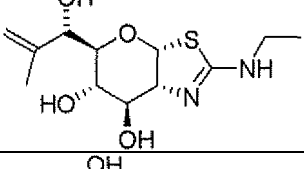
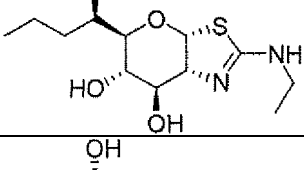
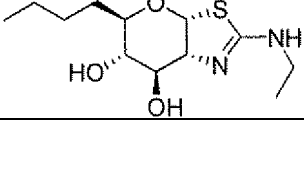
1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanona (56**):** Una solución de producto **2** en bruto (140 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) se trató con TFA (1 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente y después se condensó para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones [(HPLC prep): columna, 19 * 150 mm; fase móvil, agua con amoníaco al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 35 % en 10 min); Detector, 220 nm] para proporcionar el compuesto del título **56** (Ejemplo 12) en forma de un sólido de color blanco (76,3 mg, 40 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 282,9; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 2,94 (s, 6H), 1,59 (t, *J* = 19,8 Hz, 3H).

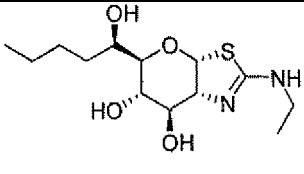
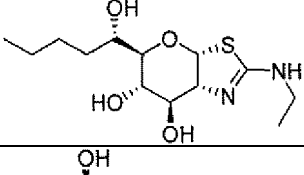
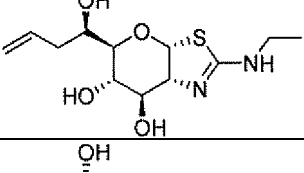
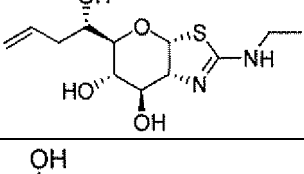
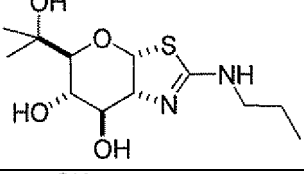
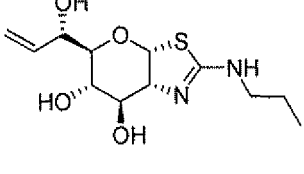
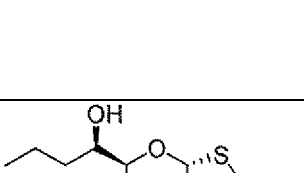
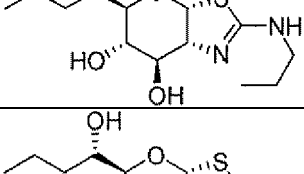
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los esquemas y ejemplos descritos anteriormente.

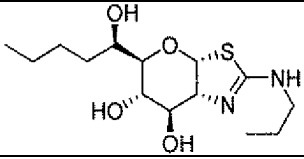
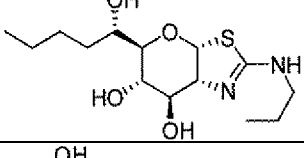
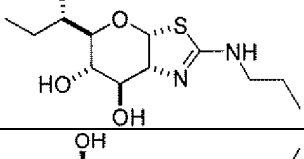
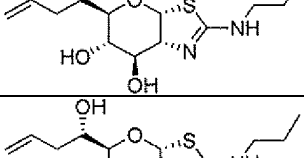
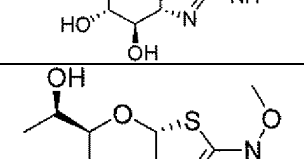
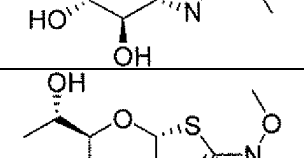
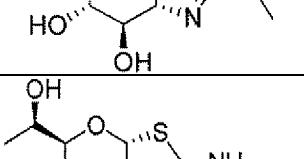
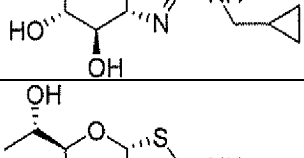
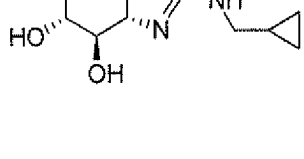
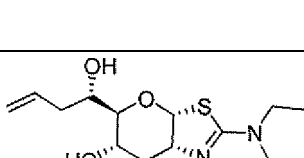
Tabla 1

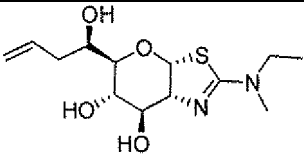
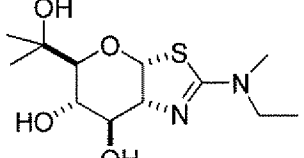
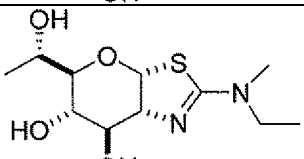
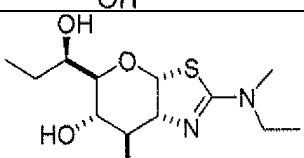
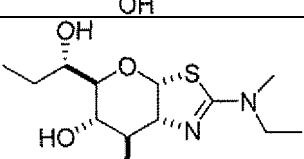
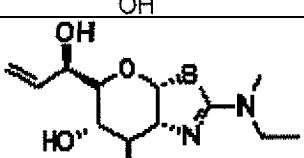
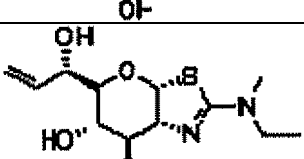
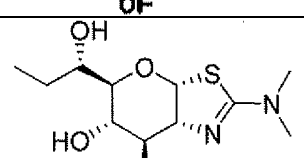
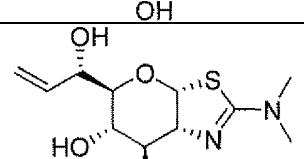
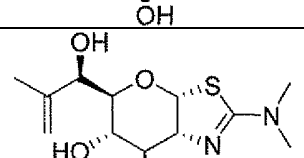
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
13		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	249,1
14		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	249,0
15		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-propil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	262,1
16		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-propil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	262,1
17		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de movimiento más rápido: isómero de movimiento más lento = 30:1)	277,1

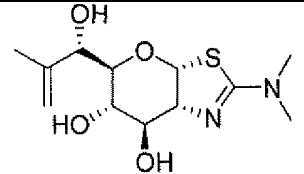
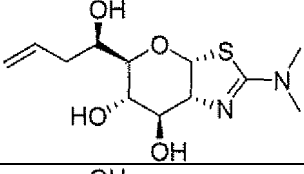
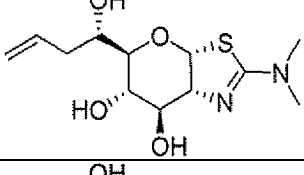
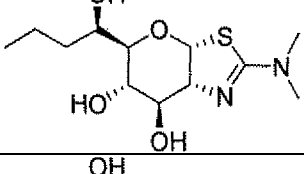
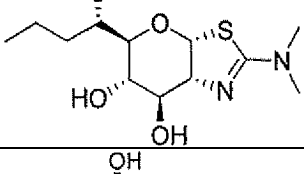
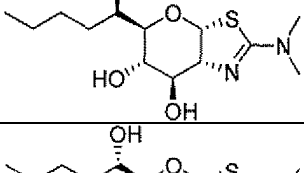
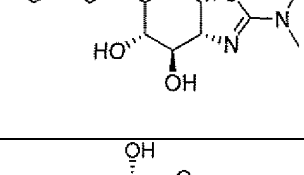
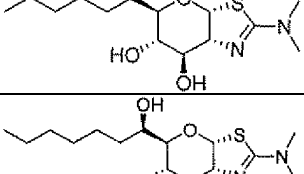
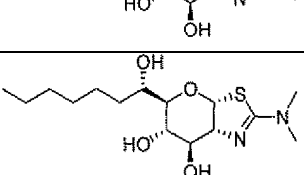
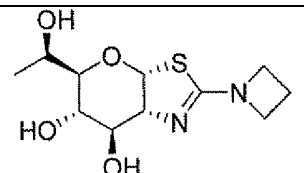

18		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de movimiento más rápido: isómero de movimiento más lento = 1:49)	275,1
19		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroxi(piridin-3-il)metil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de movimiento más rápido: isómero de movimiento más lento = 1:1)	312,1
20		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroxi(fenil)metil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (isómero de movimiento más rápido: isómero de movimiento más lento = 1:18)	311,1
21		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxiail)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	261,1
22		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxiail)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	261,1
23		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-2-metilail)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	275,1
24		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-3-enil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	275,0
25		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-3-enil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	275,0
26		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1-hidroxi-2-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	263,1
27		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-hidroxi-2-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	263,1

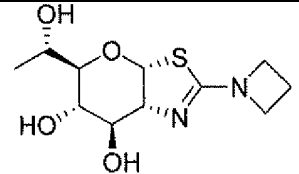
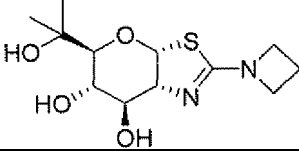
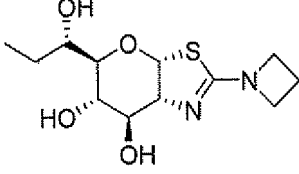
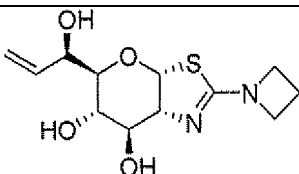
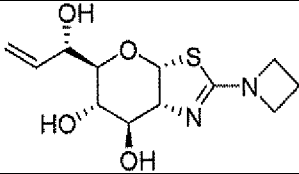
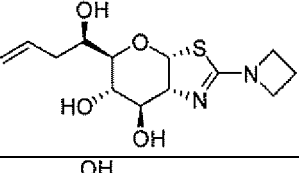
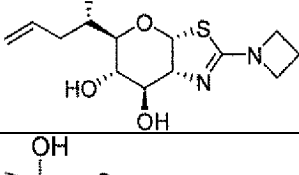
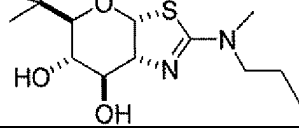
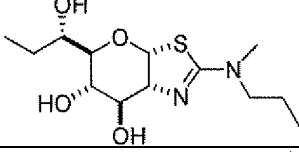
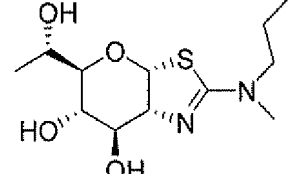
28		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	289,1
29		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(1-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (isómero de movimiento más rápido: isómero de movimiento más lento = 31:1)	291,2
30		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroxi(fenil)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (isómero de movimiento más rápido: isómero de movimiento más lento = 1:20)	325,2
31		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1-hidroxi-2-propenalil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	275,2
32		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-hidroxi-2-propenalil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	275,1
33		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(2-hidroxi-2-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	277,1
34		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(S)-(-1-hidroxi-2-metilalil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	289,2
35		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1-hidroxi-2-butil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	291,0
36		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-hidroxi-2-butil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	291,0

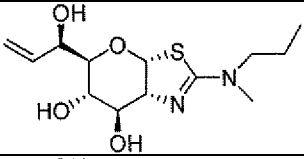
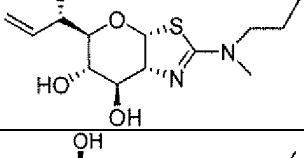
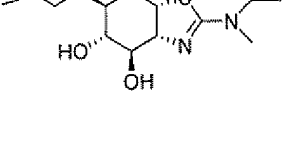
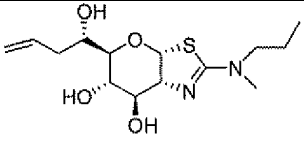
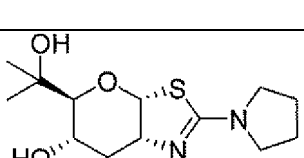
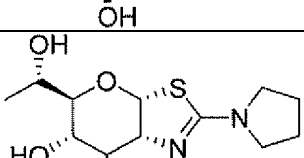
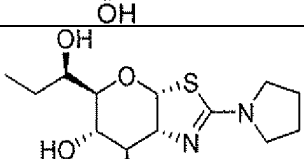
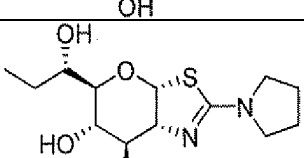
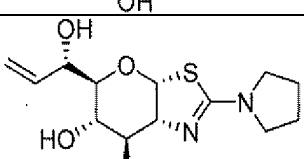
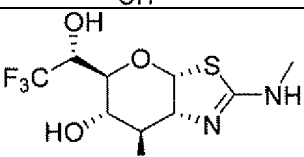
37		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1-hidroxipentil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	305,0
38		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-hidroxipentil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	305,0
39		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1-hidroxibut-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	289,0
40		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-hidroxibut-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	289,0
41		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	291,0
42		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxialil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5,7-diol (Isómero de elución más lenta)	289,0
43		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxibutil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	305,0
44		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxibutil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	305,0

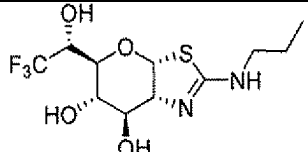
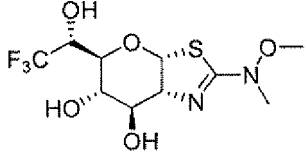
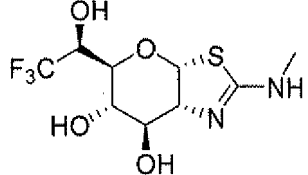
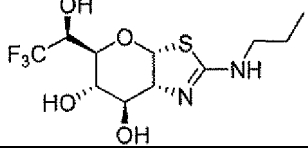
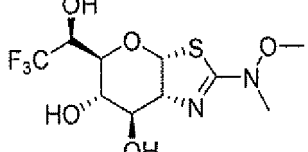
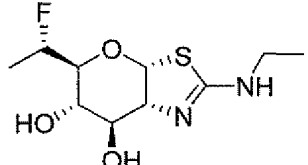
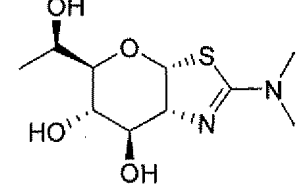
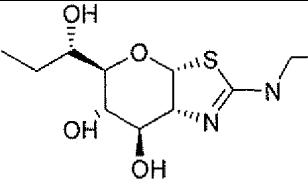
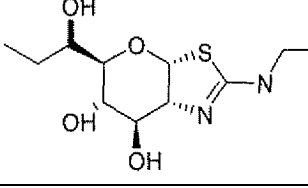
45		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-pentil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	319,0
46		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-pentil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	319,0
47		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxi-propil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	291,0
48		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-but-3-enil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	303,0
49		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-but-3-enil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	303,0
50		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-2-(metoxi(metil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	279,0
51		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(metoxi(metil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	279,0
52		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	289,0
53		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	289,0
54		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((S)-1-hidroxi-but-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	303,0

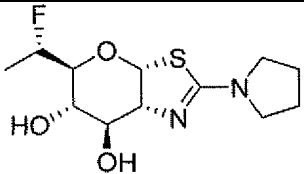
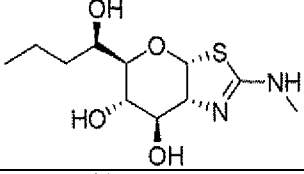
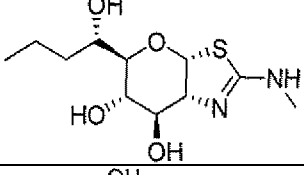
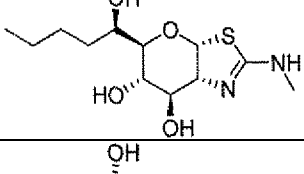
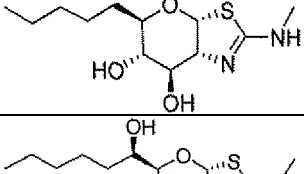
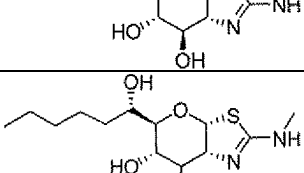
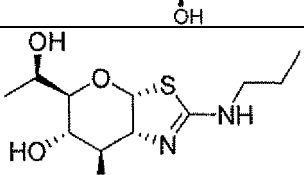
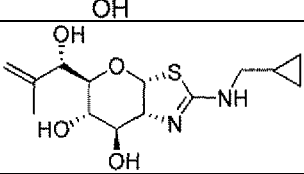
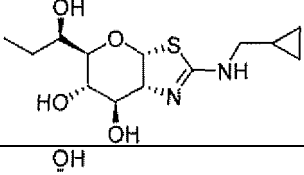
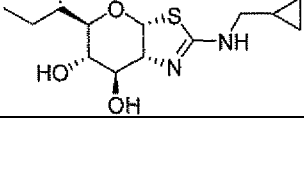

55		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((R)-1-hidroxi-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	303,0
56		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-(2-hidroxi-propan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	290,9
57		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-(1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	276,9
58		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((R)-1-hidroxi-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	291,0
59		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-(1-hidroxi-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	290,9
60		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((R)-1-hidroxi-alil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	289,0
61		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-(1-hidroxi-alil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	289,0
62		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-S-((S)-1-hidroxi-propil)-S,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	276,9
63		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-S-((S)-1-hidroxi-alil)-S,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	274,9
64		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-S-((R)-1-hidroxi-2-metilalil)-S,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	289,0

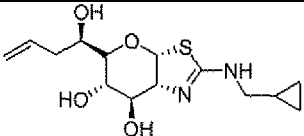
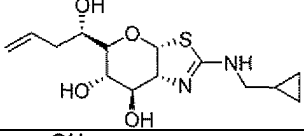
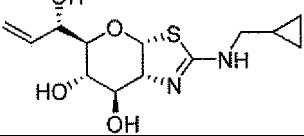
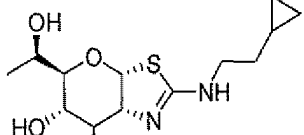
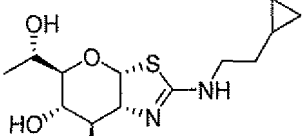
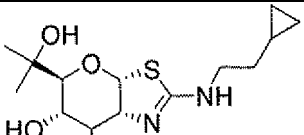
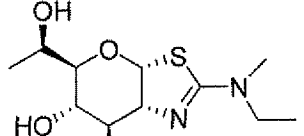
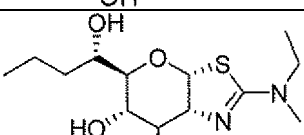
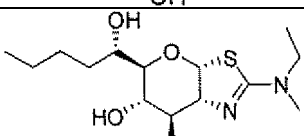
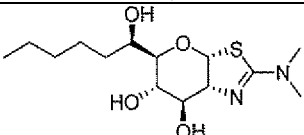
65		(3aR,SR,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-S-((S)-1-hidroxi-2-metilalil)-S,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	289,0
66		(3aR,SR,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-S-((R)-1-hidroxi-3-enil)-S,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	289,0
67		(3aR,SR,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-S-((S)-1-hidroxi-3-enil)-S,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	289,0
68		(3aR,SR,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-S-((R)-1-hidroxi-4-butil)-S,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	291,0
69		(3aR,SR,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-S-((S)-1-hidroxi-4-butil)-S,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	291,0
70		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-5-pentil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	305,0
71		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-5-pentil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	305,0
72		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-6-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	319,0
73		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-7-heptil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	333,0
74		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-7-heptil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	333,0
75		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((R)-1-hidroxi-2-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	274,9

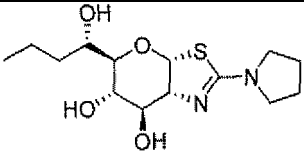
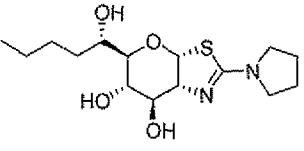
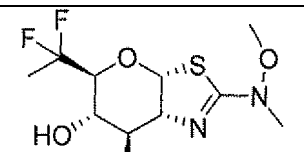
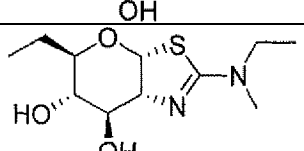
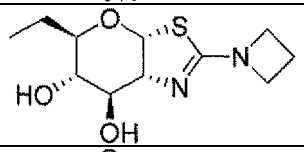
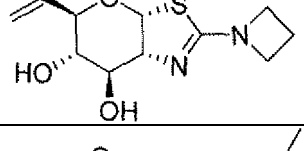
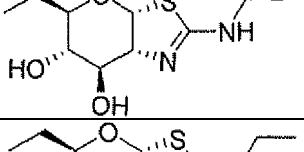
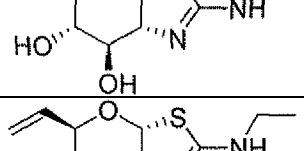
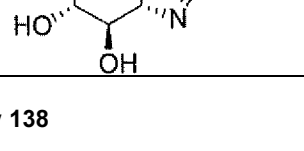
76		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	274,9
77		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-(2-hidroxi-propan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	288,9
78		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((S)-1-hidroxi-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	288,9
79		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((R)-1-hidroxi-alil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	286,9
80		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((S)-1-hidroxi-alil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	286,9
81		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((R)-1-hidroxi-but-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	301,0
82		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((S)-1-hidroxi-but-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	301,0
83		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-hidroxi-propan-2-il)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	305,0
84		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxi-propil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	305,0
85		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	291,0

86		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxiailil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	303,0
87		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxiailil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	303,0
88		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-but-3-enil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	317,0
89		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-but-3-enil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	317,0
90		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-hidroxi-propan-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	302,9
91		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	289,0
92		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-propil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	302,9
93		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-propil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	302,9
94		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-ailil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	301,0
95		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metil-amino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	303,0

97		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(propilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	331,0
98		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metoxi(metil)amino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	332,9
99		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	303,0
101		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(propilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	331,0
102		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metoxi(metil)amino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	332,9
103		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	265,7
104		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	262,9
105		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-hidroxiopropil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	277,2
106		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-S-((R)-1-hidroxiopropil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	277,2

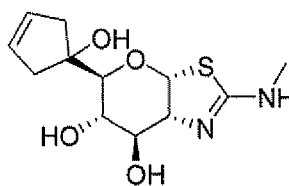
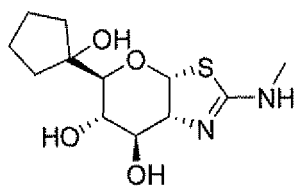
107		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-fluoroetil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	291,0
108		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxibutil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	305,0
109		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxibutil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	305,0
110		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxipentil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	291,0
111		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxipentil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	291,0
112		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxihexil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	305,0
113		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxihexil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	305,0
114		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxietil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	277,0
115		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-2-metilalil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	315,0
116		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((R)-1-hidroxipropil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	303,0
117		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((S)-1-hidroxipropil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	303,0

118		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	315,0
119		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	315,0
120		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	301,0
121		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-ciclopropiletilamino)-5-((R)-1-hidroxi-2-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	303,0
122		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-ciclopropiletilamino)-5-((S)-1-hidroxi-2-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	303,0
123		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-ciclopropiletilamino)-5-(2-hidroxi-2-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	317,0
124		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((R)-1-hidroxi-2-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	276,9
125		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((S)-1-hidroxi-4-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	305,0
126		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-(5-hidroxi-1-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	319,0
127		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-6-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida)	319,0

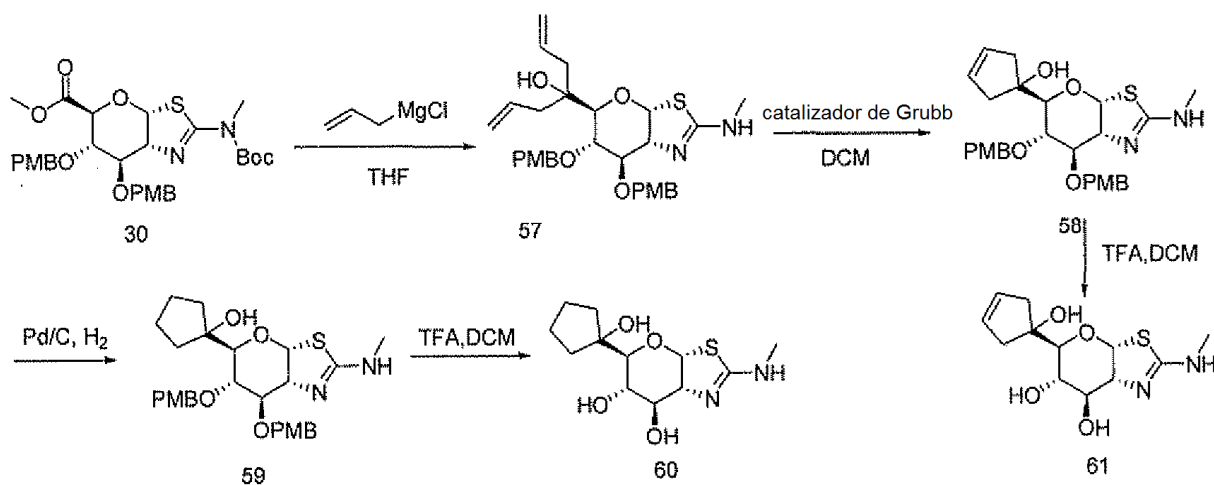
128		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(S)-1-hidroxi-butil-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	317,0
129		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxipentil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta)	331,0
130		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-difluoroetil)-2-(metoxi(metil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	299,0
131		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-etil-2-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	261,0
132		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-etil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	259,0
133		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	257,0
134		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-etil-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	261,0
135		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-etil-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	247,0
136		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	245,0

Ejemplos 137 y 138

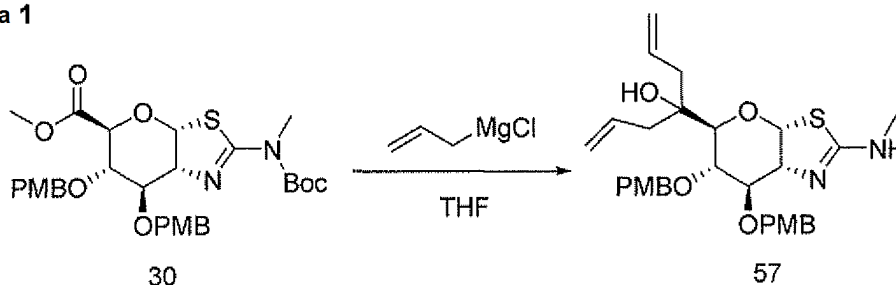
- 5 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxiciclopentil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxiciclopent-3-enil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



Esquema XII

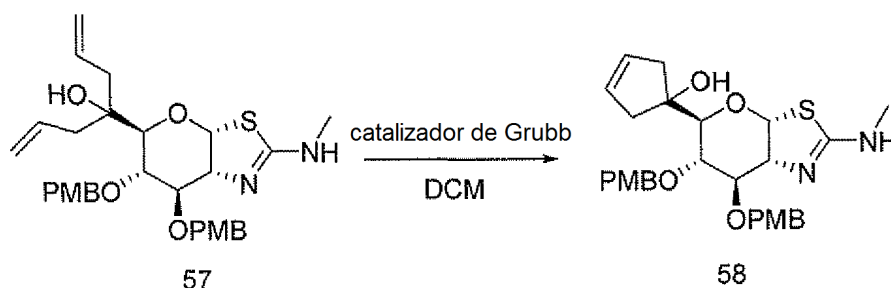


Etapa 1



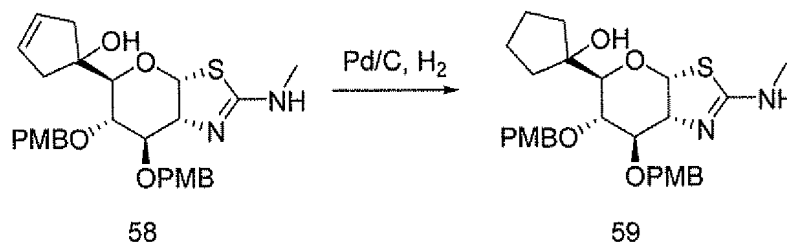
- 5 **4-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)hepta-1,6-dien-4-ol.** Una solución de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-metil2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carboxilato (1,0 g, 1,66 mmol) en THF (15 ml) se trató con cloruro de alimagnesio (8,0 ml, 0,5 M en THF) durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante NH₄Cl acuoso (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice con metanol al 1 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,75 g, 81 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 555,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,35 (m, 4H), 6,84-6,93 (m, 4H), 6,34-6,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,86-5,92 (m, 2H), 5,06-5,11 (m, 4H), 4,65-4,66 (m, 2H), 4,50-4,54 (m, 2H), 4,26-4,33 (m, 2H), 3,96-3,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,81-3,83 (m, 6H), 3,51-3,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,22-2,31 (m, 4H).

Etapa 2



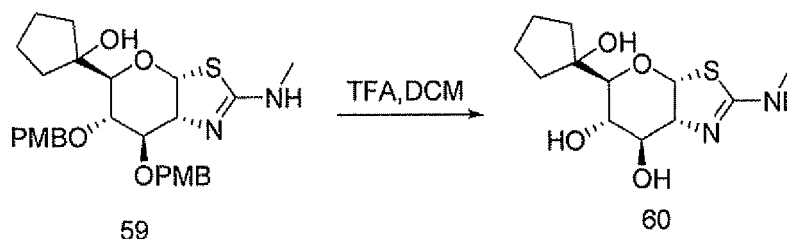
- 20 **1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)ciclopent-3-enol.** A una solución del compuesto 57 (0,60 g, 1,08 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió catalizador de Grubbs (0,19 g, 0,22 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después de que se agitara durante 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 30 %-40 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto 58 en forma de un aceite de color gris (0,35 g, 61 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 527,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,35 (m, 4H), 6,85-6,92 (m, 4H), 6,34-6,36 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,86-5,67 (m, 2H), 4,49-4,65 (m, 4H), 4,28-4,31 (m, 2H), 3,90-3,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,81-3,82 (m, 6H), 3,55-3,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,58-2,78 (m, 2H), 2,23-2,34 (m, 2H).

Etapa 3



- 5 **1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-yl)ciclopentanol.** Una mezcla del compuesto 58 (0,35 g, 0,67 mmol) y Pd/C (0,10 g) en metanol (20 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 30 %-40 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto 59 en bruto en forma de un aceite de color amarillo (300 mg), que se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $[M+H]^+$ 529,0.

Etapa 4



- 15 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxiciclopentil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol:** Una solución del compuesto 59 anterior (100 mg) en diclorometano (5 ml) se trató con TFA (0,5 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones [(HPLC prep Agilent 1200): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 50 mm 5 um; fase móvil, H₂O con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, UV 220 nm] para proporcionar el compuesto 60 (**Ejemplo 137**) en forma de un sólido de color blanco (5,0 mg). (EN, *m/z*): $[M+H]^+$ 289,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,22-6,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,29-4,32 (m, 1H), 4,12-4,14 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,30-3,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,51-1,66 (m, 8H).

Etapa 5



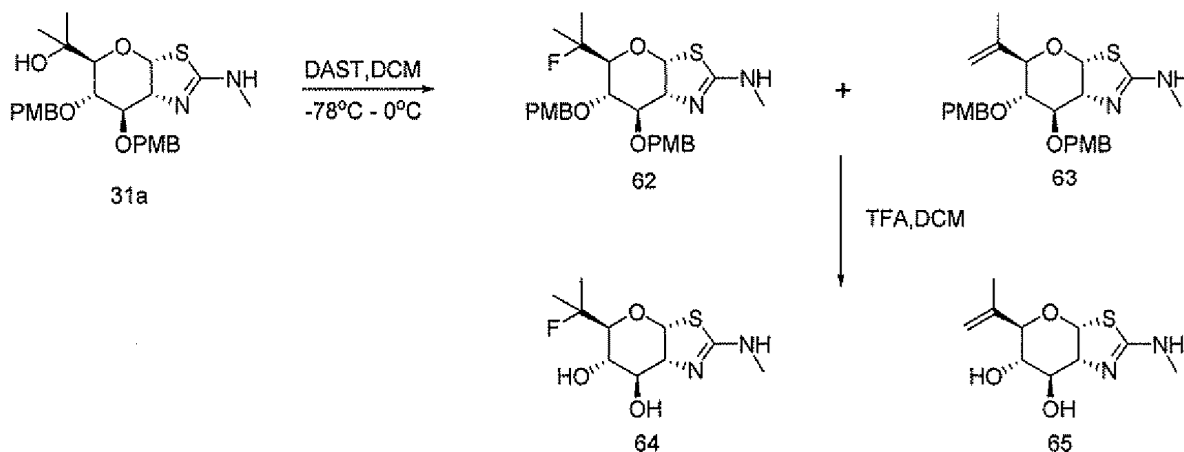
- 30 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxiciclopent-3-enil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol:** Una solución del compuesto 58 (100 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con TFA (0,5 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones [(HPLC prep Agilent 1200): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 50 mm 5 um; fase móvil, H₂O con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, UV 220 nm] para proporcionar el compuesto 61 (**Ejemplo 138**) en forma de un sólido de color blanco (15,0 mg, 27 %). (EN, *m/z*): $[M+H]^+$ 287,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,25 6,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,62-5,64 (m, 2H), 4,31-4,37 (m, 1H), 4,13-4,1 (m, 1H), 3,76-3,81 (m, 1 H), 3,44-3,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,58-2,64 (m, 2H), 2,16-2,31 (m, 2H).

Ejemplos 139 y 140

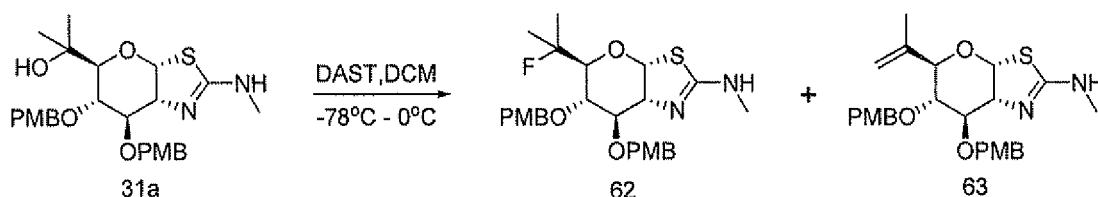
- 40 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-fluoropropan-2-il)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-(prop-1-en-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol.**



Esquema XIII

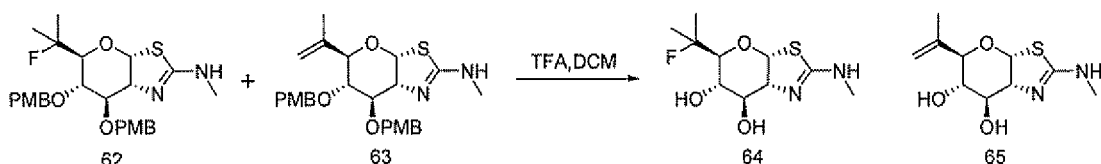


5 Etapa 1



10 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-fluoropropan-2-il)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-N-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina** y **(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-N-metil-5-(prop-1-en-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina**. A una solución de 2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)propan-2-ol (450,0 mg, 0,90 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió DAST (720,0 mg, 4,47 mmol) a -78°C . Después de que se agitara durante 1 hora a 0°C , la reacción se inactivó mediante carbonato de potasio acuoso, se extrajo con diclorometano (50 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de **62** y **63** en forma de un aceite de color amarillo (400,0 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional: (EN, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 505,0 y (EN, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 485,0.

20 Etapa 2



25 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-fluoropropan-2-il)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol** y **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-(prop-1-en-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol**. Una solución de los productos anteriores en bruto (400,0 mg) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones [(HPLC prep Agilent 1200): Columna, SunFire Prep C18, 19×50 mm 5 μm ; fase móvil, H_2O con TFA al 0,03 % y CH_3CN (CH_3CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, UV 220 nm] para proporcionar el compuesto **64** (Ejemplo 139) en forma de su sal de TFA en forma de un sólido de color blanco (50,0 mg). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 265,0; RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,56-6,58 (d, $J = 7,2$ Hz,

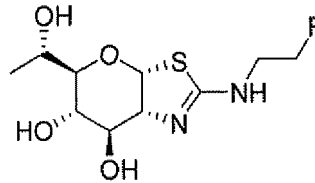
30

1H), 4,48-4,49 (m, 1H), 4,12-4,14 (m, 1H), 3,92-3,94 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,45-1,47 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,37-1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); y el compuesto **65** (Ejemplo 140) en forma de su sal de TFA en forma de un sólido de color blanco (17,8 mg). (EN, m/z): $[M+H]^+$ 245,0; RMN 1H (300 MHz, D_2O) δ 6,57-6,61 (m, 1H), 5,10-5,11 (m, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 3,84-3,94 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

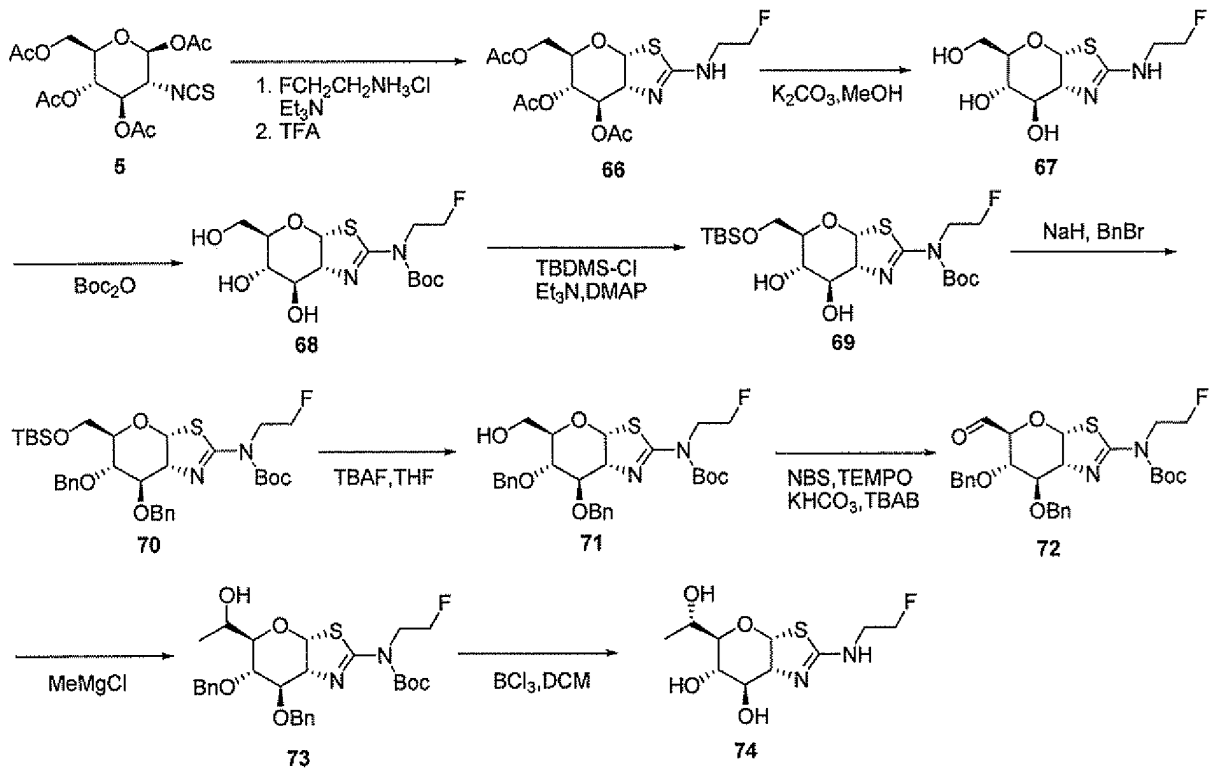
5 **Ejemplo 141**

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-Fluoroetilamino)-5-((S)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol

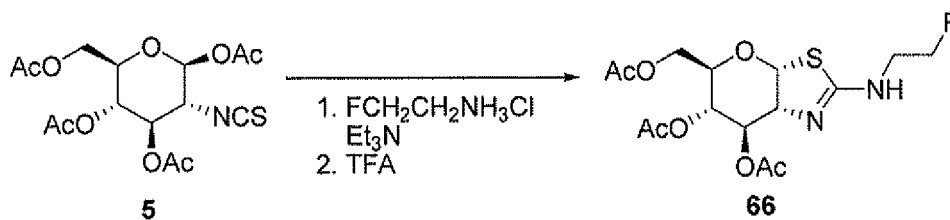
10



Esquema XIV



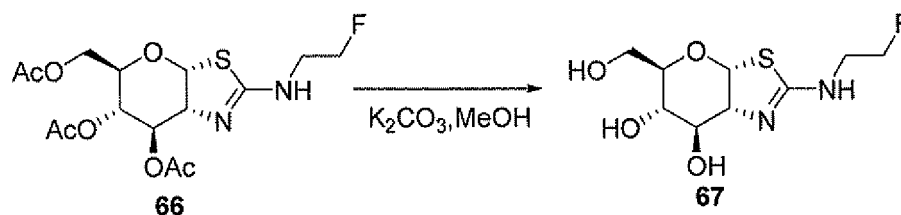
15 **Etapa 1**



20 **Diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(2-fluoroetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (66):** A una solución de triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(acetoximetil)-3-isotiocianato-tetrahidro-

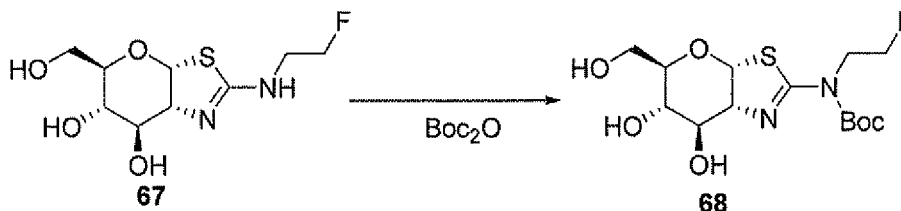
2H-pirano-2,4,5-triilo (30 g, 77 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadieron clorhidrato de 2-fluoroetilamina (8,4 g, 84 mmol) y trietilamina (11,7 ml, 115 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se condensó para proporcionar una espuma de color amarillo claro, que se disolvió en diclorometano (100 ml) y se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (75,6 g, 663 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante carbonato de sodio acuoso saturado (500 ml), se lavó con cloruro de sodio (50 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **66** en forma de un aceite de color amarillo claro (24 g, 70 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 393,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,27-6,29 (d, *J* = 6,60 Hz, 1H), 5,42-5,44 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,95-4,99 (dd, *J* = 1,8 Hz, 9,5 Hz, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 4,37-4,39 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,16-4,17 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,56-3,71 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Etapa 2



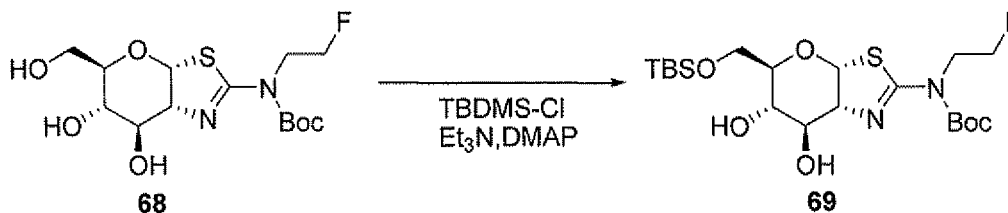
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-Fluoroetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (**67**): Una solución de diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(2-fluoroetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (29 g, 74 mmol) en metanol (200 ml) se trató con carbonato de potasio (1 g, 7 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con diclorometano (50 ml, 3 veces) para proporcionar el compuesto **67** en forma de un sólido de color blanco (18 g, 92 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 266,9; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,21-6,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,55-4,59 (m, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 4,10-4,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,95-3,98 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,40-3,62 (m, 5H).

Etapa 3



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-Dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (**68**): A una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-fluoroetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (13,7 g, 51 mmol) en metanol (100 ml) se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (22 g, 102 mmol) y trietilamina (8,6 ml). Después de que se agitara durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 20 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **68** en forma de un jarabe de color blanco (16 g, 85 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 367,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,18-6,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,70-4,76 (m, 1H), 4,55-4,60 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,27-4,30 (m, 1H), 3,86-3,98 (m, 3H), 3,71-3,79 (m, 2H), 3,49-3,62 (m, 2H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 4

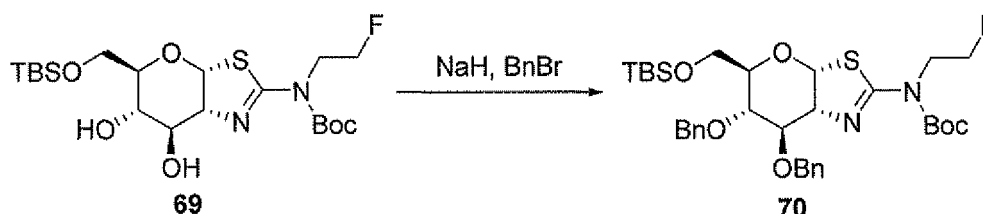


(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-Butildimetilsililoxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (**69**):

A una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-

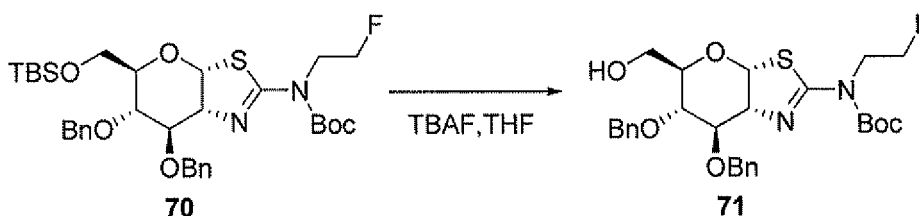
il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (16 g, 43,7 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadieron terc-butildiclorodimetilsilano (7,6 g, 50,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (530 mg, 4,34 mmol) y trietilamina (6,6 g, 65 mmol). Después de que se agitara durante 6 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con petróleo al 20 % en acetato de etilo para proporcionar el compuesto **69** en forma de un aceite de color amarillo pálido (10 g, 48 %). (EN, m/z) $[M+H]^+$ 481,0; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,17-6,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,42-4,74 (m, 3H), 3,52-4,26 (m, 7H), 1,56 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapa 5



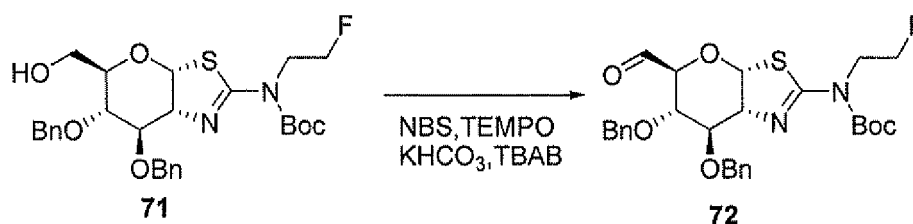
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(Benciloxi)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (**70**): Una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (2,0 g, 4,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se trató con hidruro de sodio (510 mg, 21 mmol) durante 10 min a 10 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de 1-(bromometil)benzeno (2,2 g, 13 mmol). Después de que se agitara durante 15 min, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 1,5-3 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **70** en forma de un aceite de color amarillo (0,7 g, 25 %). (EN, m/z) $[M+H]^+$ 660,8; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,43 (m, 10H), 6,11-6,13 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,60-4,74 (m, 4H), 4,30-4,41 (m, 6H), 3,73-3,75 (m, 3H), 3,37-3,44 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 6



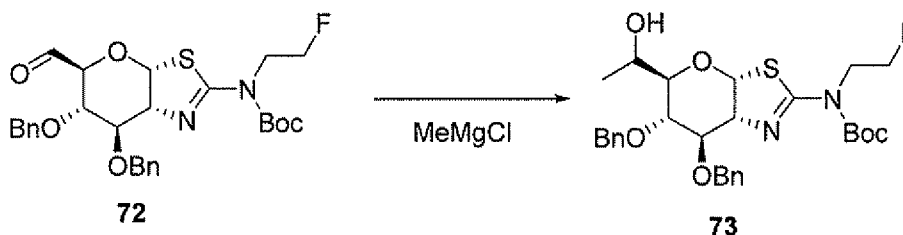
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(Benciloxi)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (**71**): Una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (1,36 g, 2,06 mmol) en THF (30 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1,1 g, 4,2 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 %-20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **71** en forma de un aceite de color amarillo pálido (600 mg, 53 %). (EN, m/z) $[M+H]^+$ 546,8; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,43 (m, 10H), 6,09-6,11 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,60-4,66 (m, 2H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,46-4,47 (m, 1H), 4,40-4,45 (m, 2H), 4,27-4,39 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 7



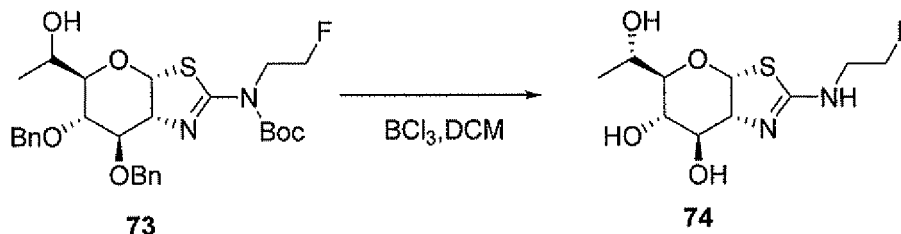
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(Benciloxi)-5-formil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (72): Una mezcla de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (600 mg, 1,10 mmol), KHCO₃ (495 mg, 4,95 mmol), TBAB (18 mg, 0,06 mmol) y TEMPO (9 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (17 ml) y agua (2 ml) se trató con NBS (215 mg, 1,21 mmol) durante 15 min a 10-15 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante Na₂SO₃ saturado acuoso (5 ml), se extrajo con diclorometano (15 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **72** en forma de un jarabe de color amarillo (0,4 g, 67 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 545,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,64 (s, 1H), 7,23-7,39 (m, 10H), 6,09-6,11 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,55-4,75 (m, 5H), 4,34-4,45 (m, 2H), 4,13-4,28 (m, 3H), 3,90-4,12 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 8



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(Benciloxi)-5-(1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (73): A una solución de (3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-formil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 0,73 mmol) en THF (20 ml) se le añadió cloruro de metilmagnesio (1 ml, 3 M en THF). Después de que se agitara durante 3 horas a 0-5 °C, la solución resultante se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **73** en forma de un aceite de color amarillo (0,37 g, 90 %, la relación de diastereómeros es 1:4). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 561,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,44 (m, 10H), 6,13-6,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,73-4,78 (m, 2H), 4,54-4,68 (m, 2H), 4,28-4,49 (m, 4H), 4,07-4,25 (m, 2H), 3,75-3,97 (m, 2H), 3,12-3,17 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,22-1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

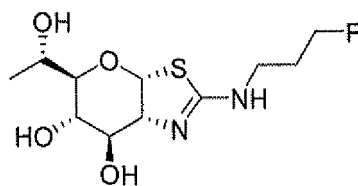
Etapa 9



2,2,2-Trifluoroacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-fluoroetilamino)-5-((S)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (74): Una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(2-fluoroetil)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (7 ml) se trató con BCl₃ (7 ml, 1 M en diclorometano) a -20 - -10 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con metanol y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto (0,25 g), que se purificó mediante HPLC prep (HPLC prep Agilent 1200; Columna, X-Bridge 19 * 150 mm 5 um; fase móvil, agua con ácido trifluoroacético al 0,05 % y CH₃CN (al 10 % hasta el 20 % en el tiempo 10); Detector, 220 nm) para proporcionar el compuesto **74** (Ejemplo 141) en forma de un sólido de color blanco (55,7 mg, 45 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 281,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,53-6,55 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,61-4,78 (m, 1H), 4,47-4,52 (m, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 3,93-4,04 (m, 2H), 3,58-3,73 (m, 3H), 3,38-3,42 (m, 1H), 1,15-1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 142

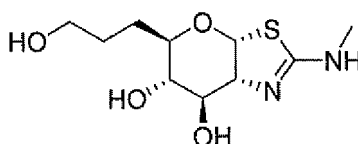
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(3-Fluoropropilamino)-5-((S)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



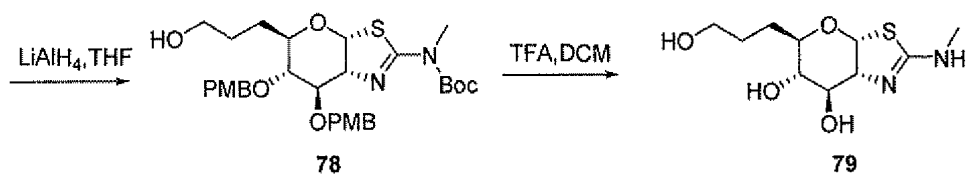
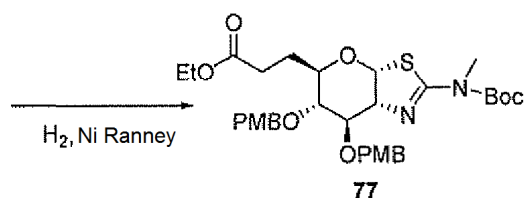
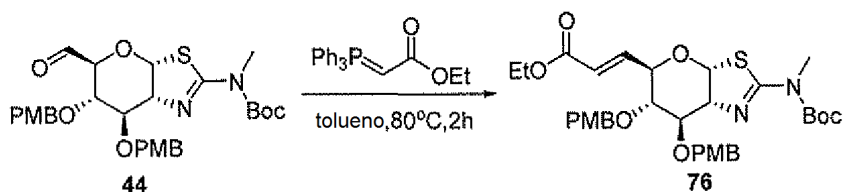
5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo los procedimientos análogos a los del Ejemplo 141. (EN, m/z) $[M+H]^+$ 295,0; RMN 1H (300 MHz, D_2O) δ 6,51-6,57 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,41-4,45 (m, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 4H), 1,89-2,07 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 3H).

Ejemplo 143

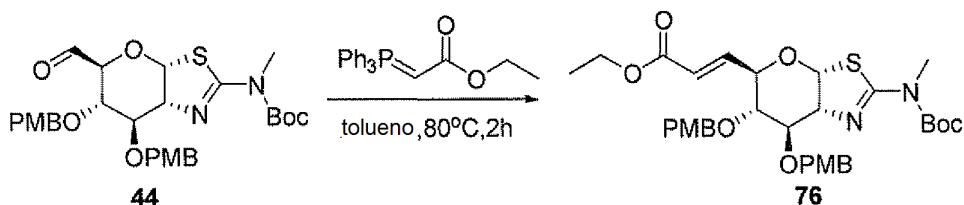
10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(3-Hidroxiopropil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



Esquema XV



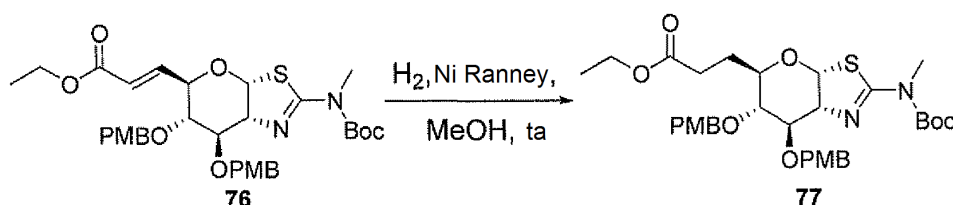
15 Etapa 1



20 3-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(terc-Butoxicarbonil(metil)amino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (76): Una solución de 44 (420 mg, 0,51 mmol) en tolueno (20 ml) se trató con (carboximetil)trifenilfosforano (280 mg, 0,81 mmol) durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto 76 en forma de un sólido de color amarillo claro (231 mg, 70 %). (EN, m/z) $[M+H]^+$ 643,3; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H),

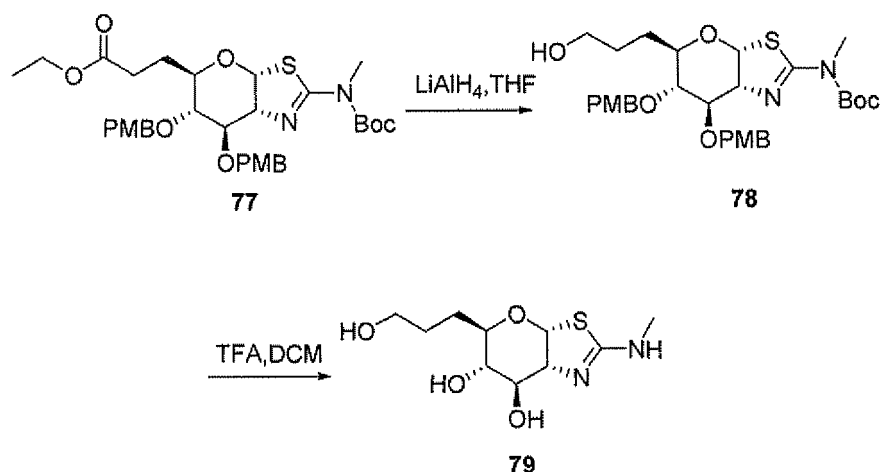
7,20-7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,85-6,96 (m, 5H), 6,02-6,08 (m, 2H), 4,63-4,71 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,35-4,41 (m, 1H), 4,16-4,35 (m, 4H), 3,98-3,99 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,26 1,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

5 Etapa 2



10 **3-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(terc-Butoxicarbonil(metil)amino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)propanoato de etilo (77)**: Una mezcla del compuesto **76** (100 mg, 0,16 mmol) y Ni Raney (20 mg) en metanol (10 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Después de la retirada de los sólidos, la solución se concentró al vacío para proporcionar **77** en forma de un aceite de color amarillo (80 mg, 76 %). (EN, m/z) $[M+H]^+$ 645,3; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,19-7,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,84-6,93 (m, 4H), 6,02-6,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,60-4,71 (m, 2H), 4,49-4,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 4,27-4,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,22-4,24 (m, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,80-3,81 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,22-1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

20 Etapa 3



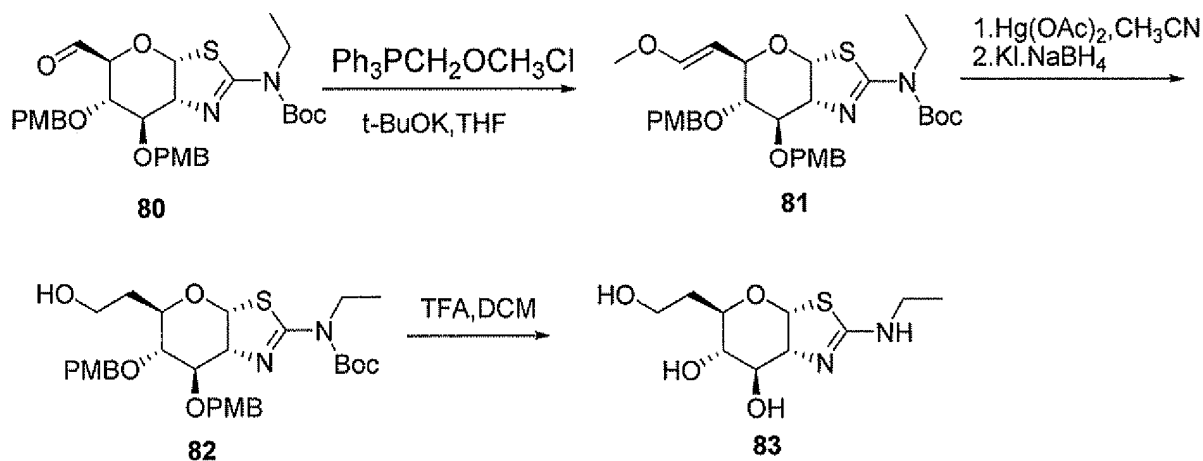
25 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(3-Hidroxipropil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (79)**: Una solución del compuesto **77** (150 mg, 0,23 mmol) en THF (10 ml) se trató con $LiAlH_4$ (26,6 mg, 0,70 mmol) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), se extrajo con diclorometano (30 ml, 3 veces) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **78** en bruto en forma de un aceite de color amarillo (90 mg), que se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con TFA (1 ml) durante la noche a temperatura ambiente. La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones: [(HPLC prep Agilent 1200: Columna, SunFire prep C18; fase móvil, agua con ácido trifluoroacético al 0,03 % y CH_3CN (al 10 % hasta el 20 % en el tiempo 10); Detector, 220 nm)] para proporcionar el compuesto del título **79** (**Ejemplo 143**) en forma de un sólido de color blanco (10,8 mg, 23 %). (EN, m/z) $[M+H]^+$ 263,1; RMN 1H (300 MHz, D_2O) δ 6,18-6,20 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 3,36-3,51 (m, 4H), 2,74-2,76 (m, 3H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,33-1,62 (m, 3H).

35 Ejemplo 144

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

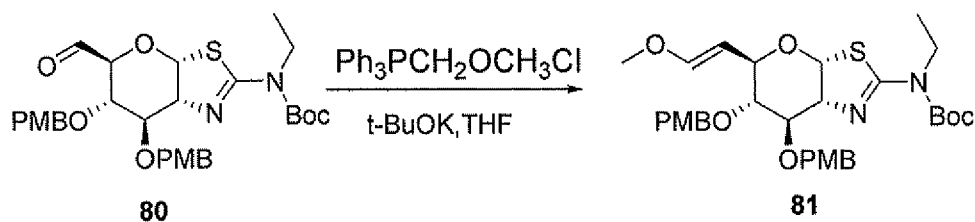


Esquema XVI



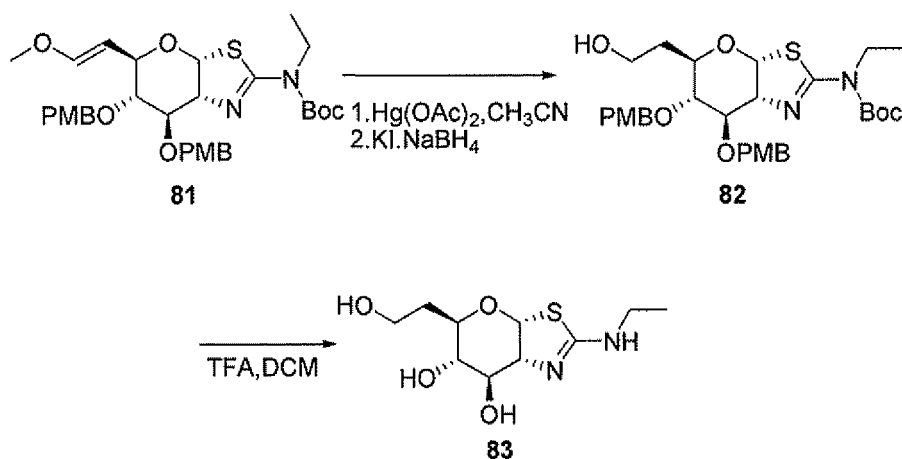
Etapa 1

5



10 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-bis(4-Metoxibenciloxi)-5-((E)-2-metoxivinil)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(etil)carbamato de terc-butilo (**81**): Una solución de $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OCH}_3\text{Cl}$ (613 mg, 1,79 mmol) en THF (20 ml) se trató con t-butoxido de potasio (191 mg, 1,71 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min, seguido de la adición de **80** (500 mg, 0,85 mmol) en THF (5 ml). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 25 °C y después se inactivó mediante NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml, 2 veces), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **81** en forma de un sólido de color amarillo claro (200 mg, 38 %). (EN, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 615,3.

Etapa 2

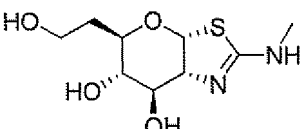


20

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Etilamino)-5-(2-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol. Una solución del compuesto **81** (200 mg, 0,33 mmol) en CH₃CN (10 ml) y agua (10 ml) se trató con Hg(OAc)₂ (128 mg, 0,40 mmol) durante 4 horas a -5 °C seguido de la adición de KI (277 mg, 1,67 mmol) y NaBH₄ (50,67 mg, 1,33 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C y después se inactivó mediante NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml, 2 veces), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se condensaron para proporcionar el compuesto **82** en bruto en forma de una espuma de color amarillo, que se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con TFA (1 ml) durante la noche a temperatura ambiente. La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones [(HPLC prep): Columna, 19 * 150 mm; fase móvil, AGUA con NH₃H₂O al 0,03 % y CH₃CN (CH₃CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, 220 nm] para proporcionar el compuesto del título **83** (**Ejemplo 144**) en forma de un sólido de color amarillo (8,1 mg, 28 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 263,1; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,18-6,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,06-4,10 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,87-3,91 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,50-3,64 (m, 3H), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,10-3,22 (m, 2H), 1,88-1,99 (s, 1H), 1,65-1,69 (m, 1H), 0,96-1,05 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

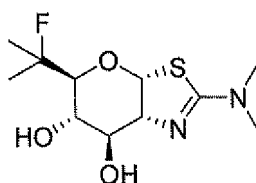
El siguiente Ejemplo 145 se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 144.

Ejemplo 145

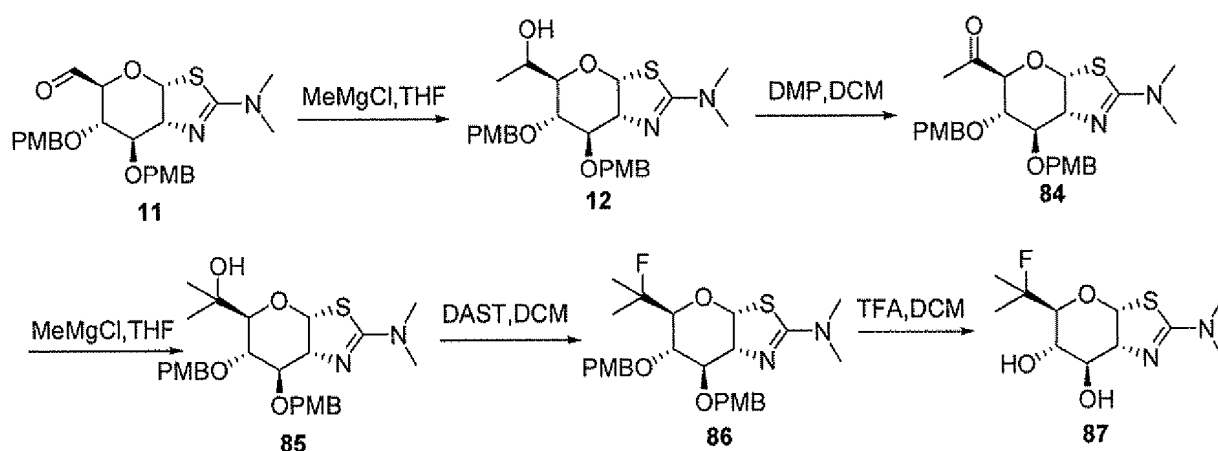
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
145		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2-hidroxietyl)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	249,1

Ejemplo 146

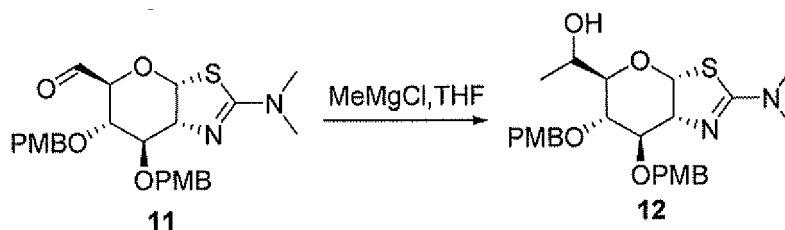
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-(2-fluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol



Esquema XVII

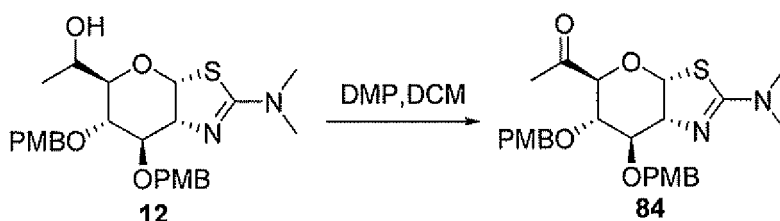


Etapa 1



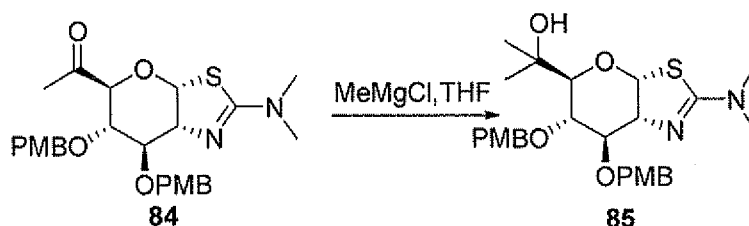
- 5 **(S)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (12)**: Una solución de **11** (600 mg, 1,23 mmol) en THF (10 ml) se trató con cloruro de metilmagnesio (0,82 ml, 3 M en THF) durante 2 horas a temperatura ambiente y después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **(12)** en forma de un jarabe de color amarillo (500 mg, 81 %, la relación de diastereómeros es ~ 1:4). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,0. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,35 (m, 4H), 6,85-6,92 (m, 4H), 6,30-6,32 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,52-4,67 (m, 4H), 4,33-4,37 (m, 2H), 3,81-3,84 (m, 8H), 3,35-3,50 (m, 1H), 2,99-3,02 (m, 6H), 1,11-1,21 (m, 3H).

15 Etapa 2



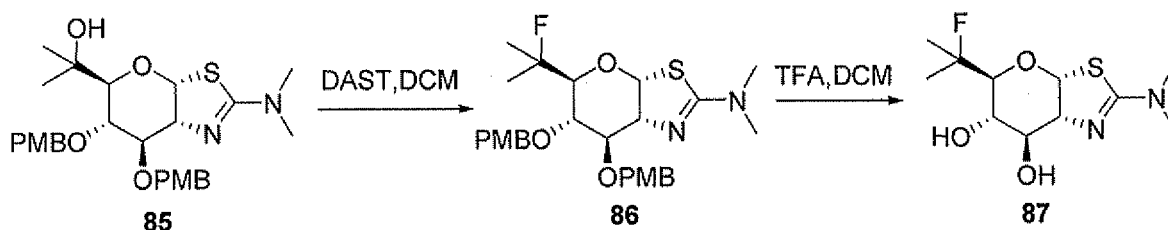
- 20 **1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanona (84)**: Una solución de **12** (450 mg, 0,90 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con reactivo de Dess-Martin (760 mg, 1,80 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente y después se inactivó mediante $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (20 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 2-3 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **(84)** en forma de un jarabe de color amarillo (400 mg, 88 %). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501,0. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,30 (m, 4H), 6,83-6,90 (m, 4H), 6,29-6,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,26-4,64 (m, 6H), 3,81-3,98 (m, 8H), 2,96-3,02 (m, 6-H), 2,17 (s, 3H).

30 Etapa 3



- 35 **2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-5-il)propan-2-ol (85)**: Una solución del compuesto **84** (100 mg, 0,2 mmol) en THF (10 ml) se trató con cloruro de metilmagnesio (0,5 ml, 3 M en THF) durante 2 horas a temperatura ambiente, después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **(85)** en forma de un jarabe de color amarillo (100 mg, 97 %). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517,0. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,22-7,36 (m, 4H), 6,83-6,92 (m, 4H), 6,32-6,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,25-4,70 (m, 7H), 3,81 (s, 6H), 3,33-3,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,98 (s, 6H), 1,18 (s, 6H).

Etapa 4

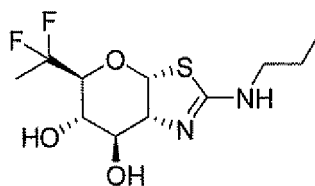


- 5 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-(2-fluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (87)**: Una solución de **85** (100 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con DAST (156 mg, 0,97 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente gradualmente. Después de que se agitara durante otros 30 min, la reacción se inactivó con Na_2CO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **86** en bruto en forma de un aceite de color amarillo (100 mg), que se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con TFA (1 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. La retirada de los volátiles proporcionó un residuo, que se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones [(HPLC prep con detector Agilent 1200): Columna, SunFire Prep C18; fase móvil, agua con amoníaco al 0,03 % y CH_3CN ; Detector, UV 220 nm] para proporcionar el compuesto del título **87** (**Ejemplo 146**) en forma de un sólido de color blanco (34,8 mg, 65 %). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,0; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 6,21-6,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,33-4,36 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,14-4,16 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,78-3,81 (m, 1H), 3,30-3,39 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 1,34 (s, 3H) 1,27 (s, 3H).

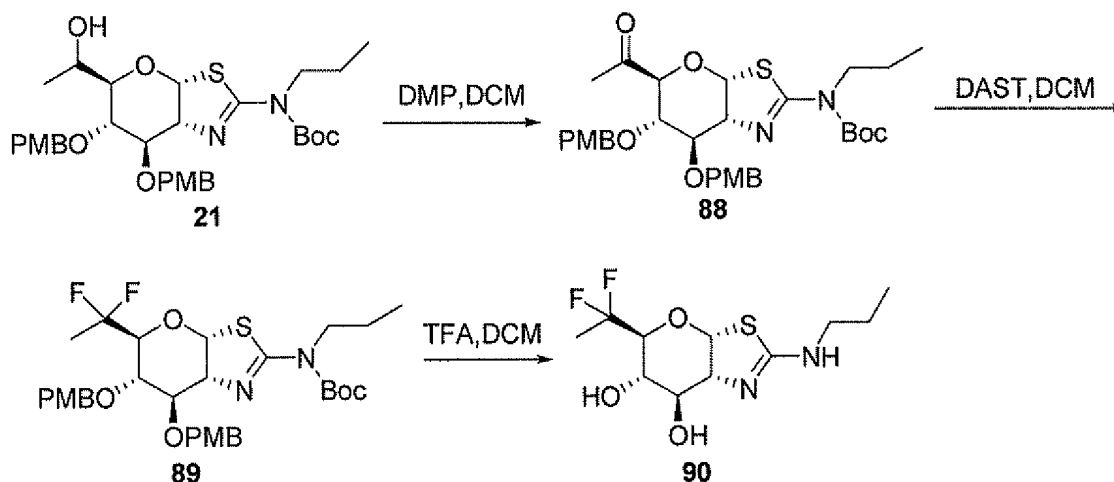
Ejemplo 147

20

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-Difluoroetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol

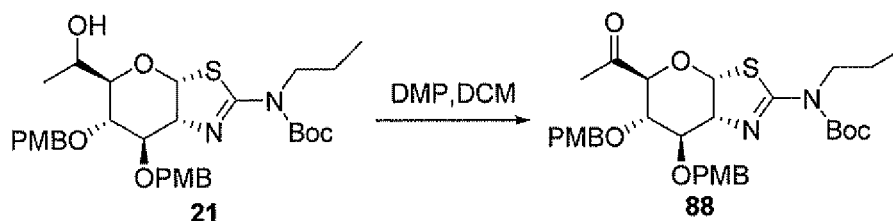


Esquema XVIII



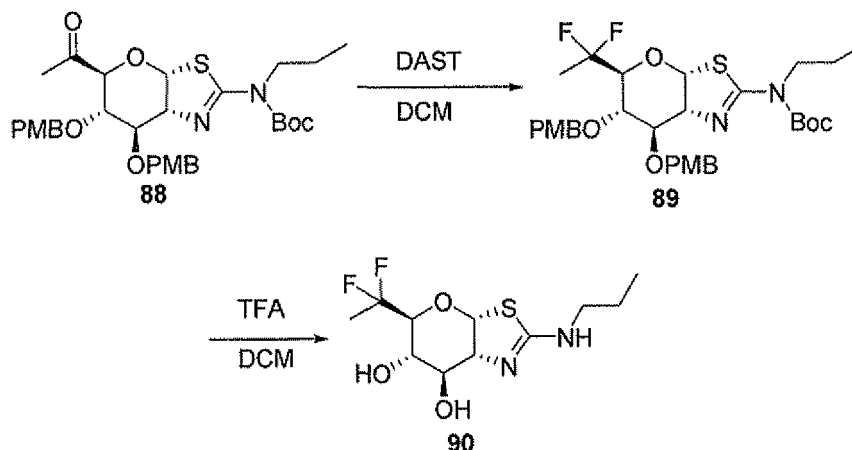
25

Etapa 1



- 5 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-Acetil-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(propil)carbamato de terc-butilo (88)**: Una solución de **21** (450 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con reactivo de Dess-Martin (780 mg, 1,83 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente, después se inactivó mediante $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (20 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml), se extrajo con diclorometano (20 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **88** en forma de un aceite de color amarillo claro (210 mg, 47 %). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 615,0. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,31 (m, 4H), 6,84-6,92 (m, 4H), 6,05-6,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,26-4,64 (m, 6H), 3,87-3,92 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,70-3,79 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,25-1,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

15 Etapa 2



- 20 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-Difluoroetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (90)**: Una solución de **88** (200 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con DAST (262 mg, 1,63 mmol) durante la noche a temperatura ambiente, después se inactivó mediante Na_2CO_3 acuoso saturado (10 ml), se extrajo con diclorometano (10 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **89** en bruto en forma de una espuma de color amarillo (100 mg), que se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con TFA (0,5 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se purificó mediante HPLC prep con las siguientes condiciones [(HPLC prep Agilent 1200): Columna, SunFire Prep C18, 19 * 50 mm 5 μm ; fase móvil, H_2O con NH_4OH al 0,03 % y CH_3CN (CH_3CN al 10 % hasta el 45 % en 10 min); Detector, UV 220 nm] para proporcionar el compuesto del título **90** (**Ejemplo 147**) en forma de un sólido de color amarillo (21,8 mg, 21,8 %). (EN, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297,0; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 6,20-6,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,33-4,36 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,15-4,18 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,93-3,97 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,10-3,14 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,43-1,68 (m, 5H), 0,81-0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

El siguiente compuesto se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 147.

Ejemplo 148

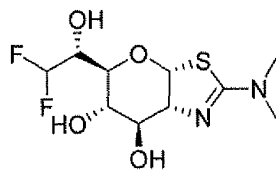
35

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-Difluoroetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol

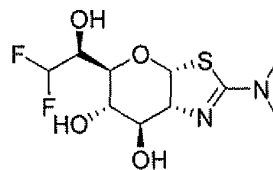
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
148		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-difluoroetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	269,0

Ejemplos 149 y 150

- 5 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2,2-Difluoro-1-hidroxi-etil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 149) y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 150):



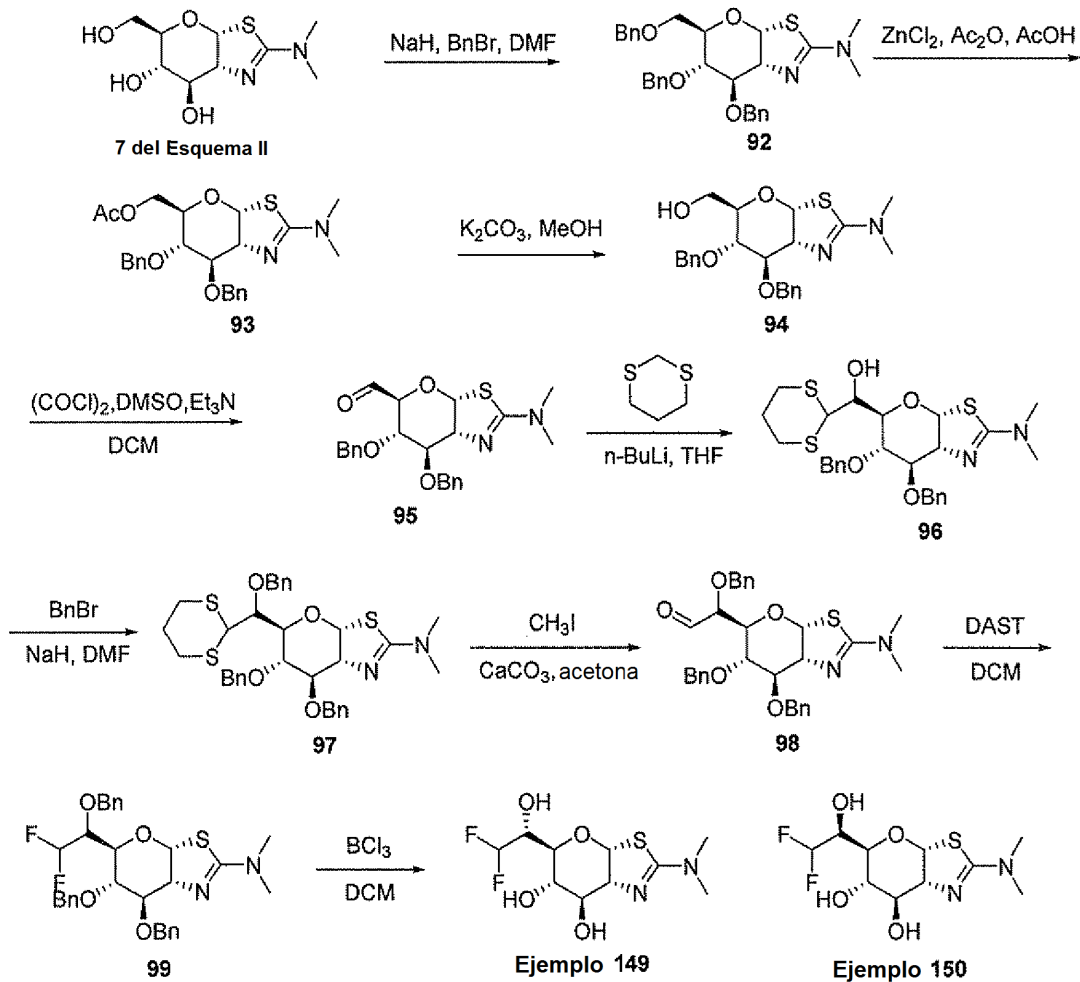
Ejemplo 149



Ejemplo 150

10

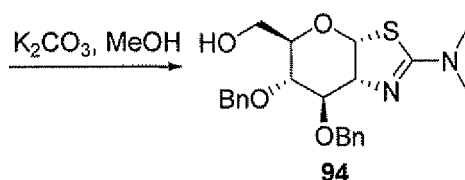
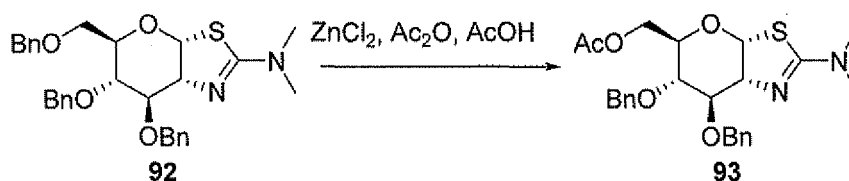
Esquema XIX



Etapa 1.

5 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(Benciloxi)-5-(benciloximetil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (92)**: Una solución de **7** (100 g, 0,4 mol) en DMF (600 ml) se trató con NaH (110 g, 3,2 mol, al 70 % dispersado en aceite mineral) a 0 °C durante 30 min, seguido de la adición de BnBr (410 g, 2,4 mol) gota a gota. Después de mantenerse durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo-agua (1,5 kg) lentamente y se extrajo con acetato de etilo (500 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml, 3 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar **92** (166 g, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo;

10 (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 519,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,48 (m, 15H), 6,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,54-4,86 (m, 6H), 4,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,17-4,18 (m, 1H), 3,60-3,79 (m, 4H), 3,12 (s, 6H).

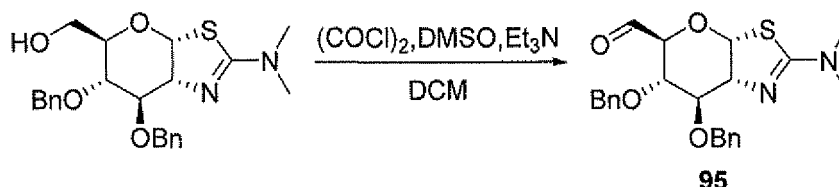


15

Etapa 2.

20 **((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 (94)**: A una solución de **92** (166 g, 0,3 mol) en Ac₂O (1 l) y AcOH (100 ml) se le añadió ZnCl₂ anhidro (353 g, 2,6 mol) a 0 °C. Después de mantenerse durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente, la reacción se vertió en H₂O enfriada en hielo (1,5 kg) lentamente y se extrajo con diclorometano (500 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (200 ml, 3 veces) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, los productos volátiles se separaron por destilación mediante alto vacío para proporcionar **93** en bruto (160 g, *m/z*) [M+H]⁺ 471,0) en forma de un aceite de color marrón. Una solución del **93** en bruto anterior en metanol (1 l) se trató con K₂CO₃ (18 g, 0,13 mol) a 30 °C durante 8 horas, después de la filtración, el disolvente se separó por destilación al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (**94**) (108 g, 79 % en 2 etapas) en forma de un jarabe de color amarillo; (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 429,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,43 (m, 10H), 6,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,54-4,81 (m, 4H), 4,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,17-4,18 (m, 1H),

30 3,57-3,79 (m, 4H), 3,02 (s, 6H).

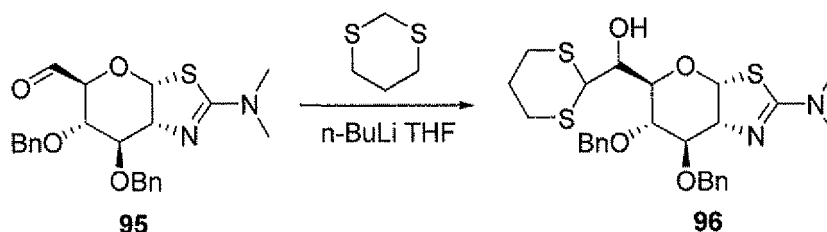


Etapa 3.

35 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-Bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-carbaldehído (95)**. Una solución de DMSO (14,6 g, 187 mmol) en diclorometano (300 ml) se trató con dicloruro de oxalilo (17,7 g, 140 mmol) a -78 °C durante 1 hora, después, se añadió lentamente una solución 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)metanol (10 g, 23 mmol) en diclorometano (30 ml). La solución resultante se mantuvo durante 4 horas a -20 °C, seguido de la adición de trietilamina (28,3 g, 280 mmol) a -78 °C. Después de 1 hora adicional a -50 °C, la reacción se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (100 ml, 3 veces) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, los filtrados se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20 % en diclorometano para proporcionar el compuesto **95** en forma de un jarabe de color

45

amarillo (8,1 g, 80 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 426,7; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 10H), 6,27-6,34 (m, 1H), 4,41-4,84 (m, 6H), 4,10-4,17 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,02 (s, 6H).



5

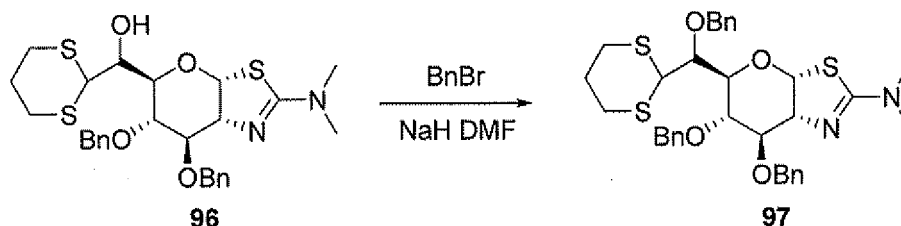
Etapa 4.

(R)-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(Benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]thiazol-5-il)(1,3-ditian-2-il)metanol (96).

Una solución de 1,3-ditiano (14,1 g, 117 mmol) en THF (100 ml) se trató con n-BuLi (44,9 ml, 112 mmol, 2,5 M en hexano) a 0 °C durante 1 hora, seguido de la adición de una solución del aldehído **95** anterior en THF (20 ml) a -50 °C. Después de mantenerse durante 1 hora adicional a 0 °C, la reacción se inactivó mediante NH₄Cl acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20 %-50 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un jarabe de color amarillo (6,4 g, 62 %, la relación de los dos epímeros es de 1:1 por RMN ¹H); (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 547,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,44 (m, 10H), 6,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,63-4,84 (m, 4H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 3H), 3,82-3,85 (m, 1H), 2,99 (s, 6H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 3H), 1,65-1,69 (m, 2H).

10

15



20

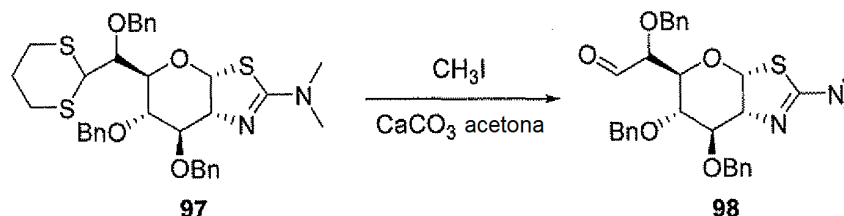
Etapa 5.

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(Benciloxi)-5-((R)-benciloxi(1,3-ditian-2-il)metil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]thiazol-2-amina (97).

Una solución de **96** (3,3 g, 6 mmol) en DMF (40 ml) se trató con hidruro de sodio (830 mg, 24 mmol, al 70 % dispersado en aceite mineral) durante 30 min a temperatura ambiente, seguido de la adición de (bromometil)benceno (2,1 g, 12 mmol). Después de 1 hora adicional a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml, 5 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar **97** en forma de un jarabe de color marrón (2,8 g, 73 %); (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 637,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,41 (m, 15H), 6,32-6,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,65-4,82 (m, 5H), 4,37-4,39 (m, 3H), 4,05-4,25 (m, 3H), 3,76-3,89 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,77-2,92 (m, 4H), 1,64-1,68 (m, 2H).

25

30



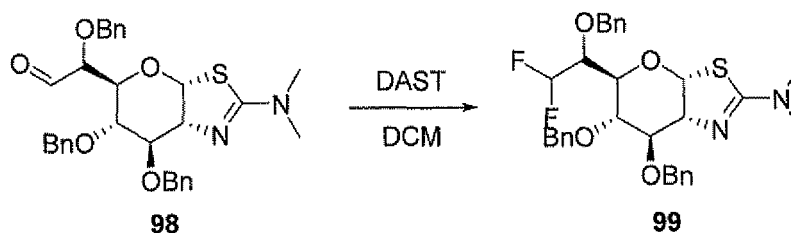
35

Etapa 6.

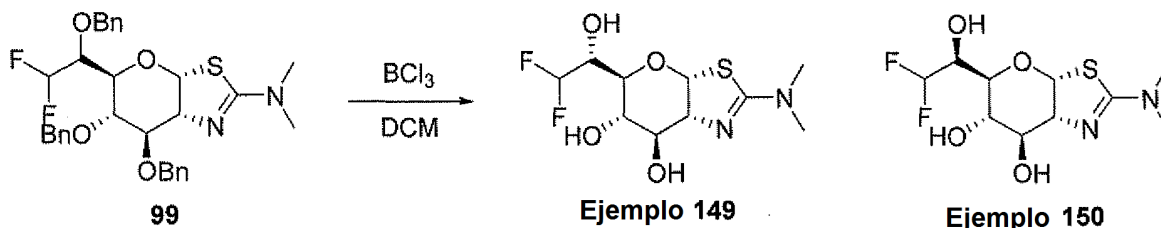
(R)-2-(Benciloxi)-2-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]thiazol-5-il)acetaldehído (98). A una solución de **97** (3 g, 4,7 mmol) en acetona (16 ml) y agua (4 ml) se le añadió CaCO₃ (4,7 g, 47 mmol) y CH₃I (13,2 g, 94 mmol). Después de mantenerse 20 horas a 50 °C, la solución resultante se diluyó con diclorometano (30 ml), se filtró y se extrajo con diclorometano (30 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el **98** en bruto, que se usó en la siguiente etapa directamente; (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 547,0.

40

45

**Etapa 7.**

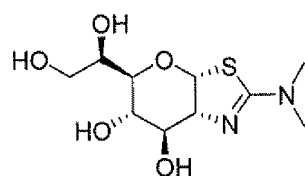
- 5 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(Benciloxi)-5-((R)-1-(benciloxi)-2,2-difluoroetil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (99)**. A una solución del **98** en bruto anterior en diclorometano (20 ml) se le añadió DAST (2,9 g, 18 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas adicionales a 0 °C, la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se neutralizó mediante carbonato de sodio acuoso saturado. La solución resultante se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-50 % en éter de petróleo para proporcionar **99** en forma de un jarabe de color amarillo (1,1 g, 41 %); (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 568,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,46 (m, 15H), 6,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,61-5,95 (m, 1H), 4,64-4,79 (m, 5H), 4,64-4,79 (m, 1 H), 4,09-4,23 (m, 4H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,02 (s, 6H).

**Etapa 8.**

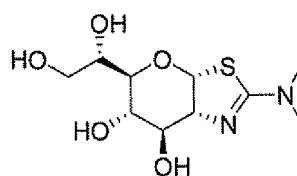
- 20 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2,2-Difluoro-1-hidroxietil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 149)** y **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 150)**. Una solución de **99** (600 mg, 1 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con BCl₃ (10 ml, 10 mmol, 1 M en diclorometano) durante 1 hora a -78 °C, después se inactivó con metanol (20 ml). Los productos volátiles se separaron por destilación para proporcionar un residuo, que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó con NH₄OH concentrado (2 ml, solución acuosa al 26 %). Después de la concentración, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 10 % en diclorometano para proporcionar una mezcla de los dos epimeros; los dos epimeros se separaron por HPLC prep con las siguientes condiciones: (Detector Agilent Prep 1200): Columna, SunFire Prep C18; fase móvil, agua con amoníaco al 0,05 % y CH₃CN, CH₃CN al 5 % hasta el 40 % en 8 min; Detector, 220 nm) para proporcionar **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol** en forma de un sólido de color amarillo claro (14,4 mg, 5 %), isómero de elución más rápida; (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 299,0, RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,71-6,09 (m, 1 H), 4,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,89-3,99 (m, 2H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,37 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,89 (s, 6H); y **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol** en forma de un sólido de color amarillo claro (53,9 mg, 17,4 %), isómero de elución más lenta; (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 299,0, RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,62-6,00 (m, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,87-3,96 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,62-3,65 (m, 1H), 2,88 (s, 6H).

Ejemplos 151 y 152

- 40 **3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1,2-Dihidroxietil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 151)** y **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1,2-dihidroxietil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 152)**:

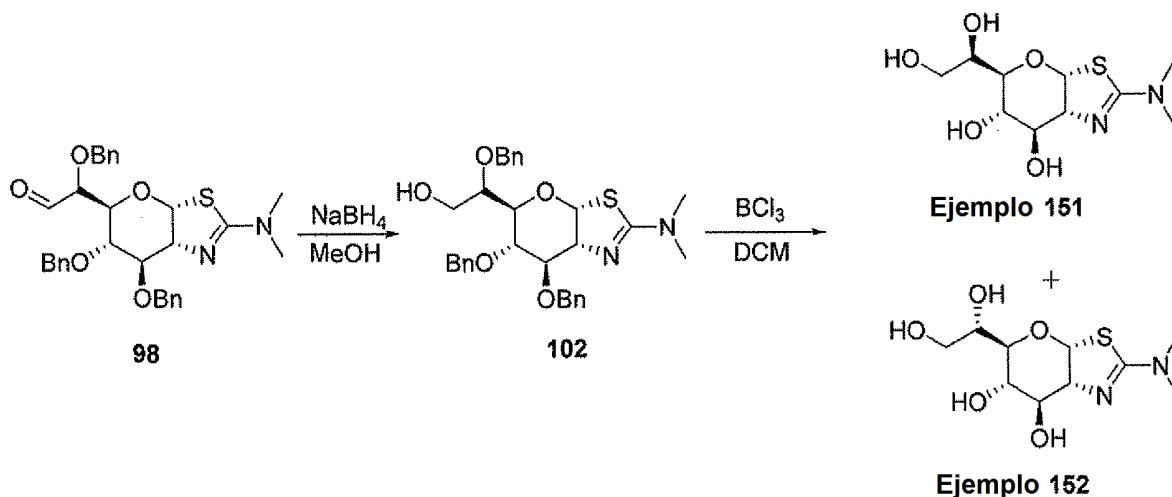


Ejemplo 151

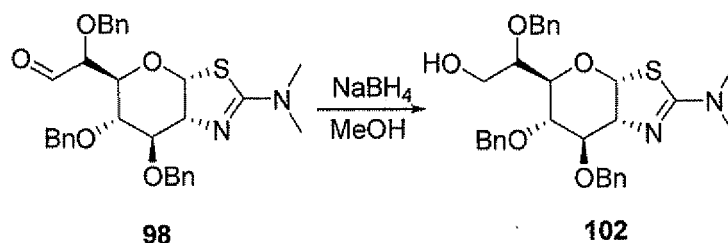


Ejemplo 152

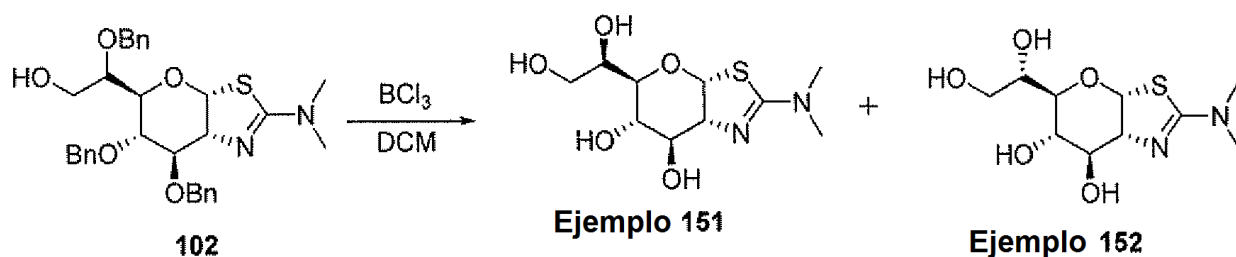
Esquema XX



5 Etapa 1



- 10 (S)-2-(Benciloxi)-2-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etanol (**102**): Una solución de **98** (1,5 g, 2,7 mmol) (*Preparado de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 149 y 150, etapa 6*) se trató con NaBH₄ (504 mg, 13 mmol) durante 1 hora a 0 °C. La solución resultante se diluyó con H₂O (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20 %-50 % en éter de petróleo para proporcionar **102** en forma de un jarabe de color marrón (1,2 g, 80 %); (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 549,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,45 (m, 15H), 6,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,61-4,80 (m, 4H), 4,47-4,53 (m, 2H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 3,46-3,78 (m, 4H), 3,01 (s, 6H).
- 15



20

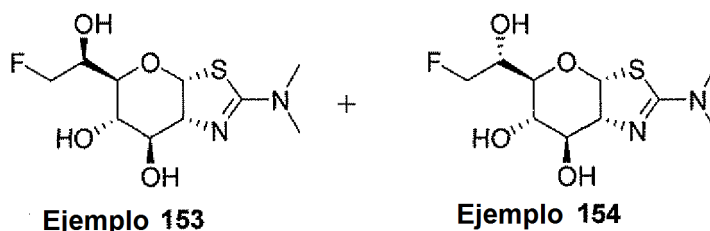
- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1,2-Dihidroxi-etil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 152) y (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 151): Una solución de **102** (500 mg, 0,9 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con BCl₃ (9 ml, 9 mmol, 1 M en diclorometano) a -60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Después, la

reacción se inactivó con metanol (20 ml). Los productos volátiles se separaron por destilación para proporcionar un residuo, que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó con NH_4OH concentrado (2 ml, solución acuosa al 26 %). Después de la concentración, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 10 % en diclorometano para proporcionar una mezcla de los dos epímeros; los dos epímeros se separaron por HPLC prep con las siguientes condiciones: Detect Agilent Prep 1200): Columna, SunFire Prep C 18; fase móvil, agua con amoníaco al 0,05 % y CH_3CN ; CH_3CN al 5 % hasta el 60 % en 8 min; Detector, 220 nm) para proporcionar (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1,2-dihidroxiethyl)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol en forma de un sólido de color blanco (23,1 mg, 9 %), isómero de elución más rápida; (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,0; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 6,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,78-3,83 (m, 1 H), 3,61-3,71 (m, 2H), 3,50-3,54 (m, 2H), 2,88 (s, 6H); y (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1,2-dihidroxiethyl)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol en forma de un sólido de color blanco (37,5 mg, 13 %), isómero de elución más lenta; (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,0; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 6,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,90 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 3H), 2,87 (s, 6H).

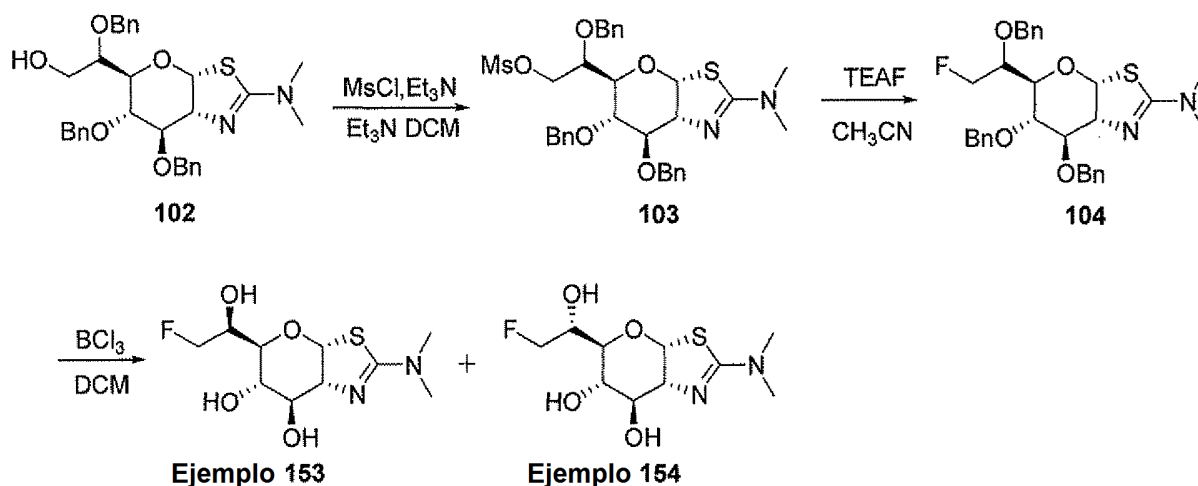
15 Ejemplos 153 y 154

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-((S)-2-fluoro-1-hidroxiethyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 153) y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-2-fluoro-1-hidroxiethyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 154):

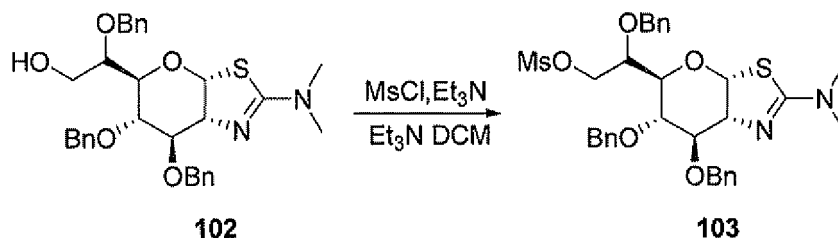
20



Esquema XXI



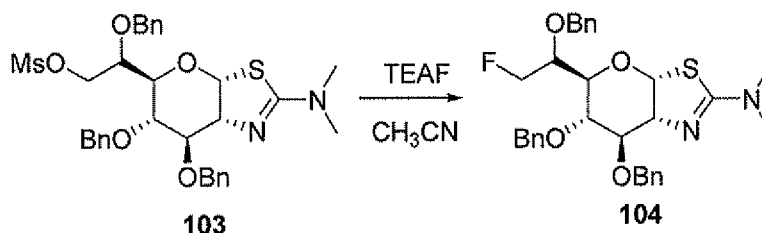
25 Etapa 1



30 Metanosulfonato de (S)-2-(benciloxi)-2-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)etilo (103):

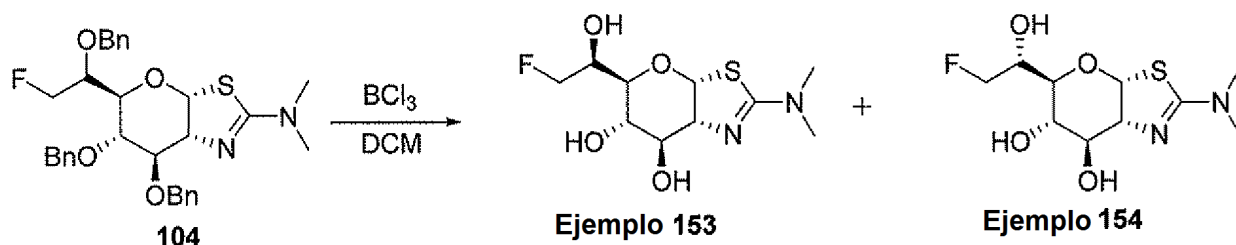
A una solución de **102** (1,2 g, 2,2 mmol) (*Preparado de acuerdo con la síntesis de los Ejemplos 151 y 152, etapa 1*) en diclorometano (30 ml) se le añadió TEA (664 mg, 6,6 mmol) y MsCl (499 mg, 4,4 mmol) a 0 °C. Después de mantenerse durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, los filtrados se concentraron para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice con acetato de etilo al 10 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 80 %) en forma de un jarabe de color marrón; (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 627,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,45 (m, 15H), 6,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,03-5,15 (m, 2H), 4,61-4,80 (m, 4H), 4,47-4,53 (m, 2H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 3,46-3,78 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 3,01 (s, 3H).

Etapa 2



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(Benciloxi)-5-((R)-1-(benciloxi)-2-fluoroetil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (104): Una solución de **103** (1 g, 1,6 mmol) en CH₃CN (20 ml) se trató con TEAF (2,38 g, 16 mmol) durante 20 horas a reflujo, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml), se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20 %-50 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 46 %) en forma de un jarabe de color amarillo claro; (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 551,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,44 (m, 15H), 6,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,61-4,80 (m, 4H), 4,47-4,53 (m, 2H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,52-3,78 (m, 4H), 3,12 (s, 6H).

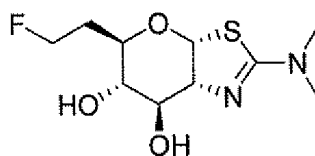
Etapa 3



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-((S)-2-fluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 153) y **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-2-fluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Ejemplo 154)**: Una solución de **104** (400 mg, 0,7 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con BCl₃ (7 ml, 7 mmol, 1 M en diclorometano) durante 30 min a -60 °C, después se inactivó con metanol (20 ml). Los productos volátiles se separaron por destilación para proporcionar un residuo, que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó con NH₄OH concentrado (2 ml, solución acuosa al 26 %). Después de la concentración, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 10 % en diclorometano para proporcionar una mezcla de los dos epímeros; los dos epímeros se separaron mediante HPLC prep con las siguientes condiciones: (Detect Agilent Prep 1200): Columna, SunFire Prep C18; fase móvil, agua con amoníaco al 0,05 % y CH₃CN; CH₃CN al 5 % hasta el 100 % en 8 min, Detector, 220 nm, para proporcionar **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-2-fluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol** en forma de un sólido de color blanco (46,3 mg, 23 %), isómero de elución más rápida; (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 281,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,29-4,69 (m, 2H), 3,95-4,15 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,87 (s, 3H); y **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-2-fluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol** en forma de un sólido de color blanco (64 mg, 31 %), isómero de elución más lenta; (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 281,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,44-4,57 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 3H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,27-3,49 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

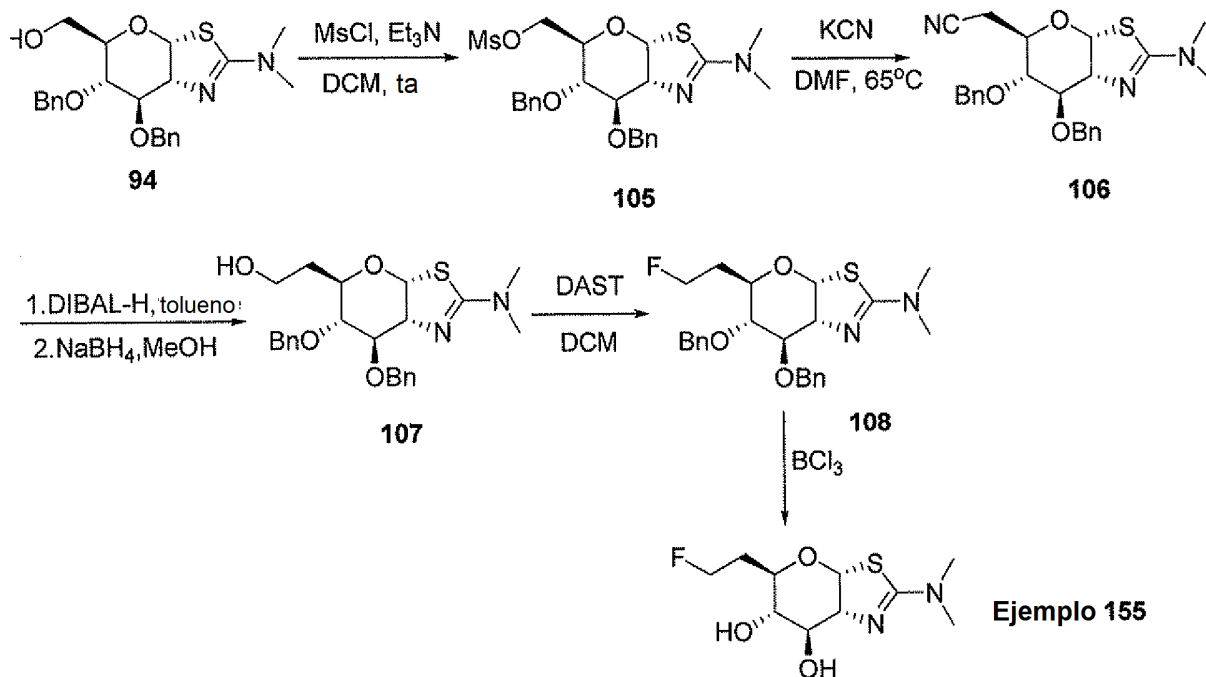
Ejemplo 155

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(Dimetilamino)-5-(2-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol:



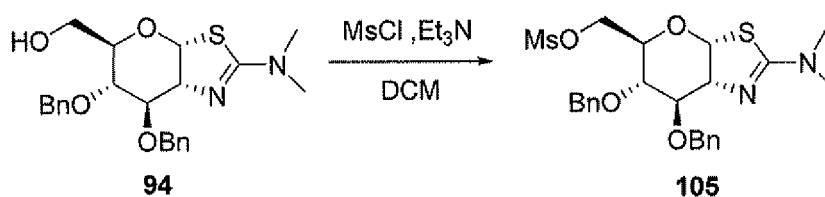
Ejemplo 155

Esquema XXII



Ejemplo 155

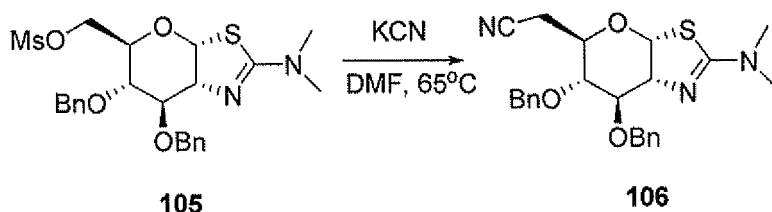
5 Etapa 1



10 **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 (105).** A una solución 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)metanol (**94**) (8 g, 18 mmol) (*preparado de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 149, etapa 2*) en diclorometano (50 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (4,3 g, 37 mmol) y trietilamina (3,8 g, 37 mmol) a 0 °C. Después de 2 horas mantenido a 25 °C, la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20 %-30 % en éter de petróleo éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un jarabe de color marrón (8,5 g, 90 %); (EN, m/z) $[M+H]^+$ 507,0; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,48 (m, 10H), 6,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,04-5,08 (m, 1H), 4,72-4,86 (m, 4H), 4,19-4,24 (m, 3H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,94 (s, 6H).

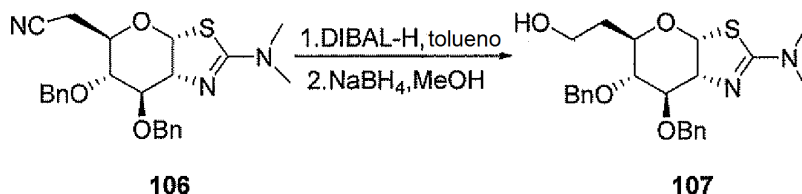
20

Etapa 2



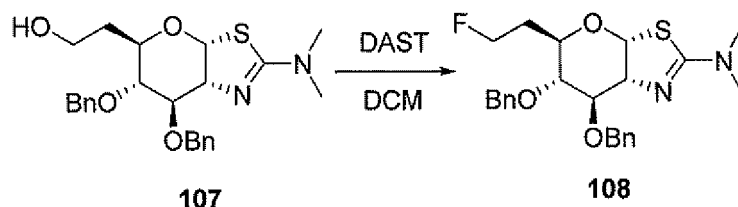
- 5 **2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-5-yl)acetone nitrilo (106)**. Una mezcla de **105** (8,5 g, 17 mmol), KCN (2,7 g, 42 mmol) y KI (282 mg, 1,7 mmol) en DMF (80 ml) se calentó a 65 °C durante 2 horas, después se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 5 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml, 4 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título
- 10 en forma de un jarabe de color amarillo (4,3 g, 55 %); (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 438,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,44 (m, 10H), 6,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,57-4,84 (m, 3H), 4,54-4,56 (m, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 1H), 3,54-3,55 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,49-2,66 (m, 2H).

15 Etapa 3



- 20 **2-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-5-yl)etanol (107)**. Una solución de **106** (400 mg, 0,9 mmol) en tolueno (20 ml) se trató con DIBAL-H (2,3 ml, 2,3 mmol, 1 M en tolueno) durante 1 hora a -25 °C. Después, la reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el aldehído en bruto, que se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con NaBH₄ (105 mg, 2,7 mmol) durante 1 hora a 25 °C. Después, la reacción se inactivó
- 25 con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20 %-40 % en éter de petróleo para proporcionar **107**
- 30 en forma de un jarabe de color amarillo (270 mg, 67 %); (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 443,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,45 (m, 10H), 6,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,65-4,81 (m, 4H), 4,29-4,37 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 3H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 1,93-1,99 (m, 2H).

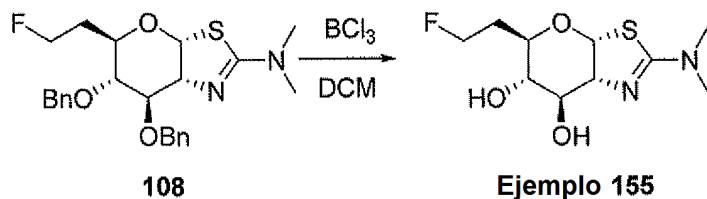
Etapa 4



- 35 **(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(2-fluoroetil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-2-amina (108)**. Una solución de **107** (250 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con DAST (550 mg, 3,4 mmol) durante 2 horas a 0 °C. Después, la reacción se inactivó mediante NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 3 %-5 % en diclorometano) para proporcionar **108**
- 40 en forma de un sólido de color blanco (135 mg, 45 %); (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 445,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,45 (m, 10H), 6,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,57-4,82 (m, 5H), 4,40-4,56 (m, 3H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,06-2,25 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 1H).

45

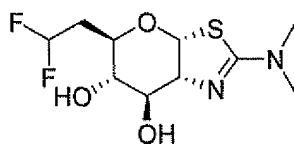
Etapa 5



- 5 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(2-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol.** Una solución de **108** (300 mg, 0,7 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con BCl_3 (7 ml, 7 mmol, 1 M en diclorometano) durante 2 horas a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, después se inactivó por la adición de metanol (10 ml). Los productos volátiles se separaron por destilación al vacío para proporcionar un residuo, que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó por NH_4OH conc. (2 ml, solución acuosa al 26 %). Después de la concentración, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 20 %); (EN, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,0; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 6,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,42-3,60 (m, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,06-2,20 (m, 1H), 1,67-1,88 (m, 1H).

15 Ejemplo 156

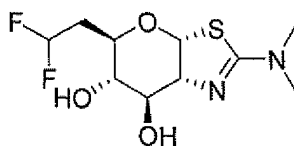
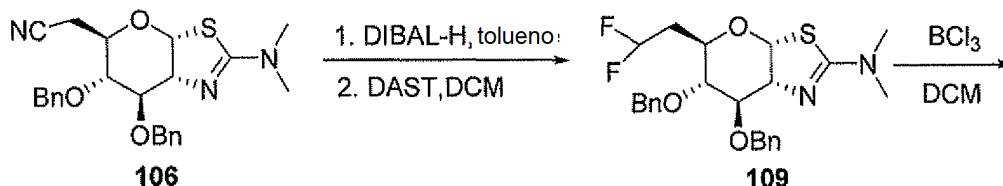
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-difluoroetil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol:



Ejemplo 156

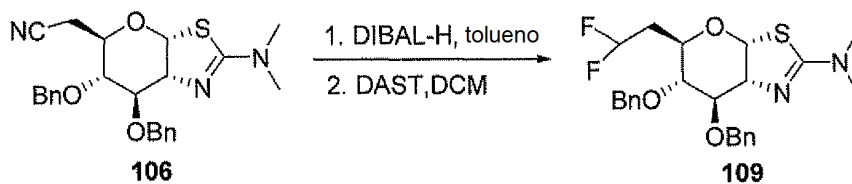
20

Esquema XXIII



Ejemplo 156

Etapa 1

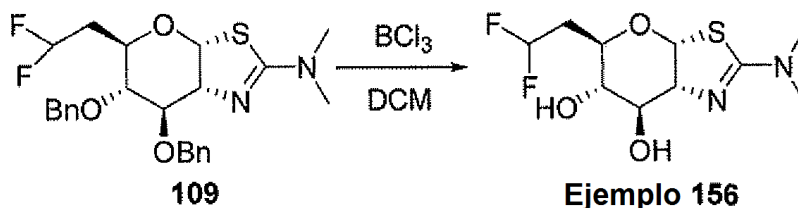


25

- 30 **(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(2,2-difluoroetil)-N,N-dimetil-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (109).** Una solución de **106** (400 mg, 0,9 mmol) (preparado de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 155, etapa 2) en tolueno (20 ml) se trató con DIBAL-H (2,3 ml, 2,3 mmol, 1 M en tolueno) durante 1 hora a $-25\text{ }^\circ\text{C}$. Después, la reacción se inactivó con agua helada (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml, 2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el aldehído en bruto, que se disolvió en diclorometano (20 ml) y

se trató con DAST (370 mg, 2,3 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Después de 2 horas adicionales a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, la reacción se inactivó con carbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-40 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un jarabe de color amarillo (110 mg, 48 %); (EN, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28-7,43 (m, 10H), 6,25 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,71-6,09 (m, 1H), 4,59-4,81 (m, 4H), 4,25-4,37 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,88-2,08 (m, 1H).

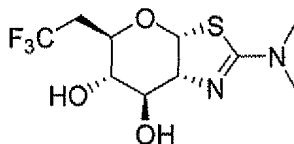
Etapa 2



- 15 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-difluoroetil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol.**
Una solución de **109** (270 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con BCl_3 (6 ml, 6 mmol, 1 M en diclorometano) durante 2 horas a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, después la reacción se inactivó con metanol (20 ml). Los productos volátiles se separaron por destilación al vacío para proporcionar un residuo, que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó por NH_4OH conc. (2 ml, solución acuosa al 26 %). Después de la concentración, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 25 %); (EN, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,0; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 6,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 5,77-6,14 (m, 1H), 4,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 1,99-2,35 (m, 2H).

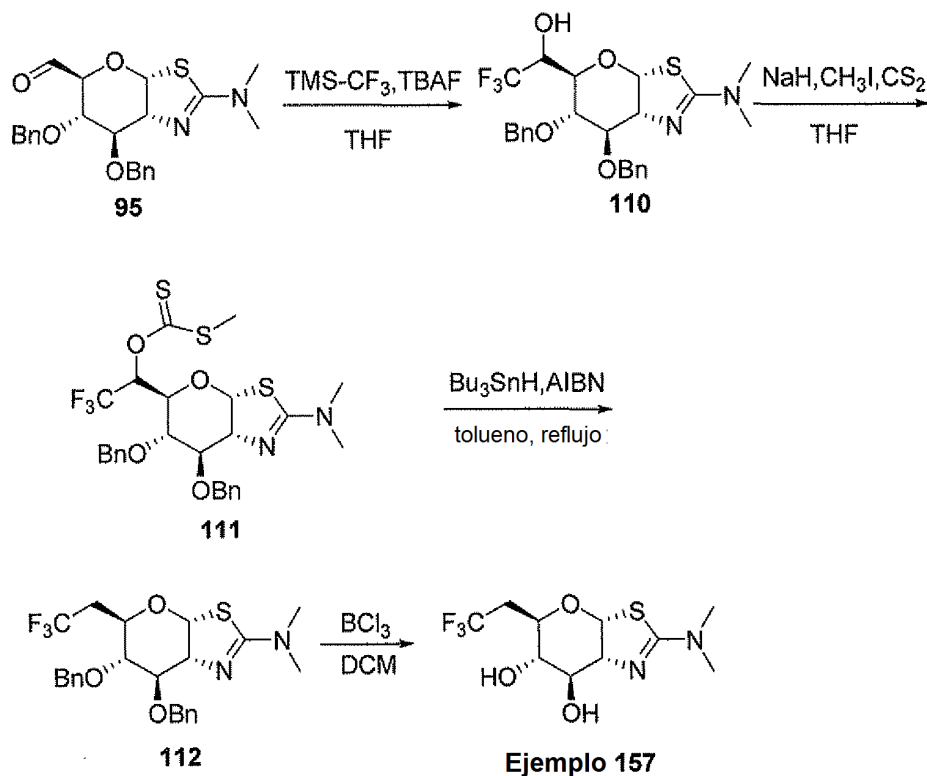
25 Ejemplo 157

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

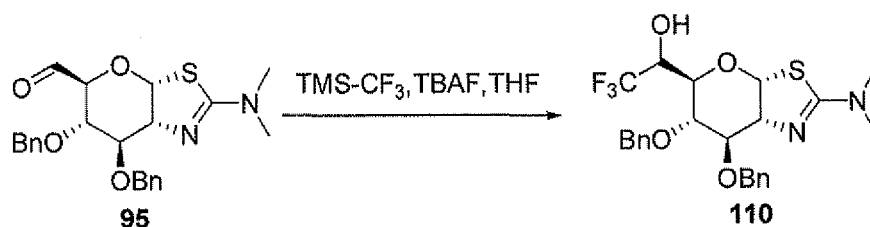


Ejemplo 157

Esquema XXIV



Etapa 1



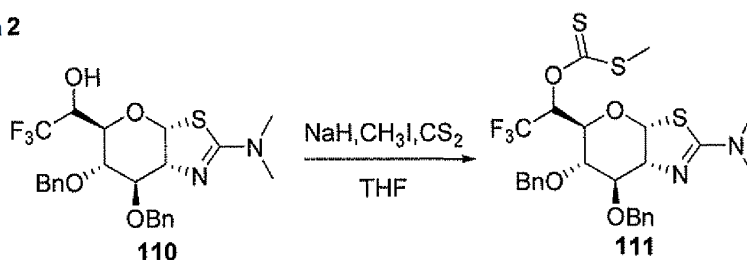
5

(R)-1-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (110): Una mezcla del aldehído (95) (3,0 g, 7 mmol) (preparado de acuerdo con la síntesis de los Ejemplos 149 etapa 3) TBAF (1,06 g, 3 mmol) y tamices moleculares 4A (2,0 g) en THF (60 ml) se agitó durante 30 min seguido de la adición de CF_3SiMe_3 (5,8 g, 40 mmol) a 30 °C. La mezcla se mantuvo durante la noche a temperatura ambiente, se añadió TBAF adicional (20 g, 63 mmol). Después de que se agitara durante 1 hora adicional, la reacción se inactivó con salmuera (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (50 ml, 3 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 5 %-25 % en éter de petróleo para proporcionar 110 en forma de un jarabe de color amarillo claro (1,7 g, 49 %). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,7; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,40 (m, 10H), 6,29 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,57-4,78 (m, 4H), 4,30-4,43 (m, 2H), 3,80-4,17 (m, 4H), 3,01 (s, 6-H).

10

15

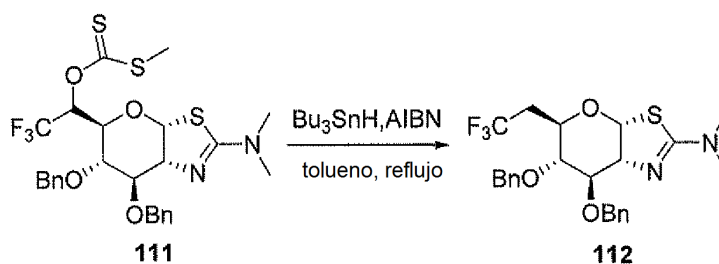
Etapa 2



20

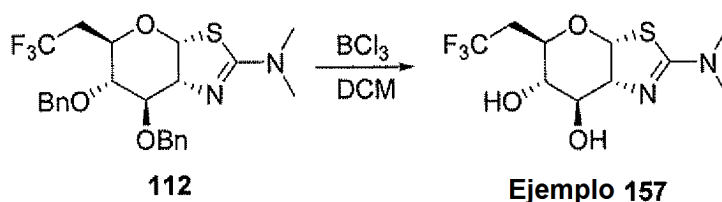
S-metil carbonoditioato de O-(R)-1-((3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetil (111): Una solución del compuesto **110** (1,5 g, 3 mmol), CS₂ (8 ml) y CH₃I (8 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con hidruro de sodio (242 mg, 6 mmol, al 60 % dispersado en aceite mineral) a 0-5 °C durante 1,5 horas, después la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (40 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml, 2 veces) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los filtrados se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 15 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **111** en forma de un jarabe de color amarillo (1,4 g, 79 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 586,7; RMN ¹H (CD₃Cl, 300 MHz) δ 7,29-7,39 (m, 10H), 6,62-6,65 (m, 0,5H), 6,29-6,48 (m, 0,5H), 4,51-4,78 (m, 4H), 4,25-4,32 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,56 (s, 3H).

Etapa 3



(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-N,N-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-amina (112): A una solución del compuesto **111** (1,4 g, 2 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadieron tributilestannano (3,5 g, 12 mmol) y AIBN (20 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se mantuvo a 100 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los filtrados se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto **112** en forma de un jarabe de color amarillo claro (1,0 g, 87 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 480,7; RMN ¹H (CD₃Cl, 300 MHz) δ 7,29-7,43 (m, 10H), 6,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,55-4,83 (m, 4H), 4,25-4,36 (m, 2H), 3,80-3,84 (m, 1H), 3,39-3,42 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H).

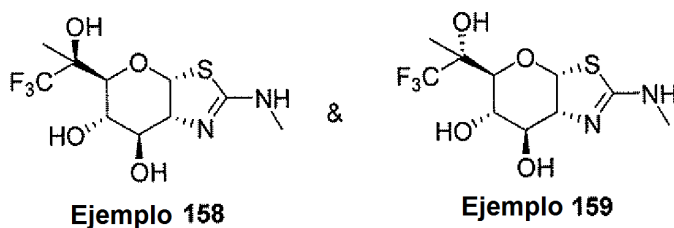
Etapa 4



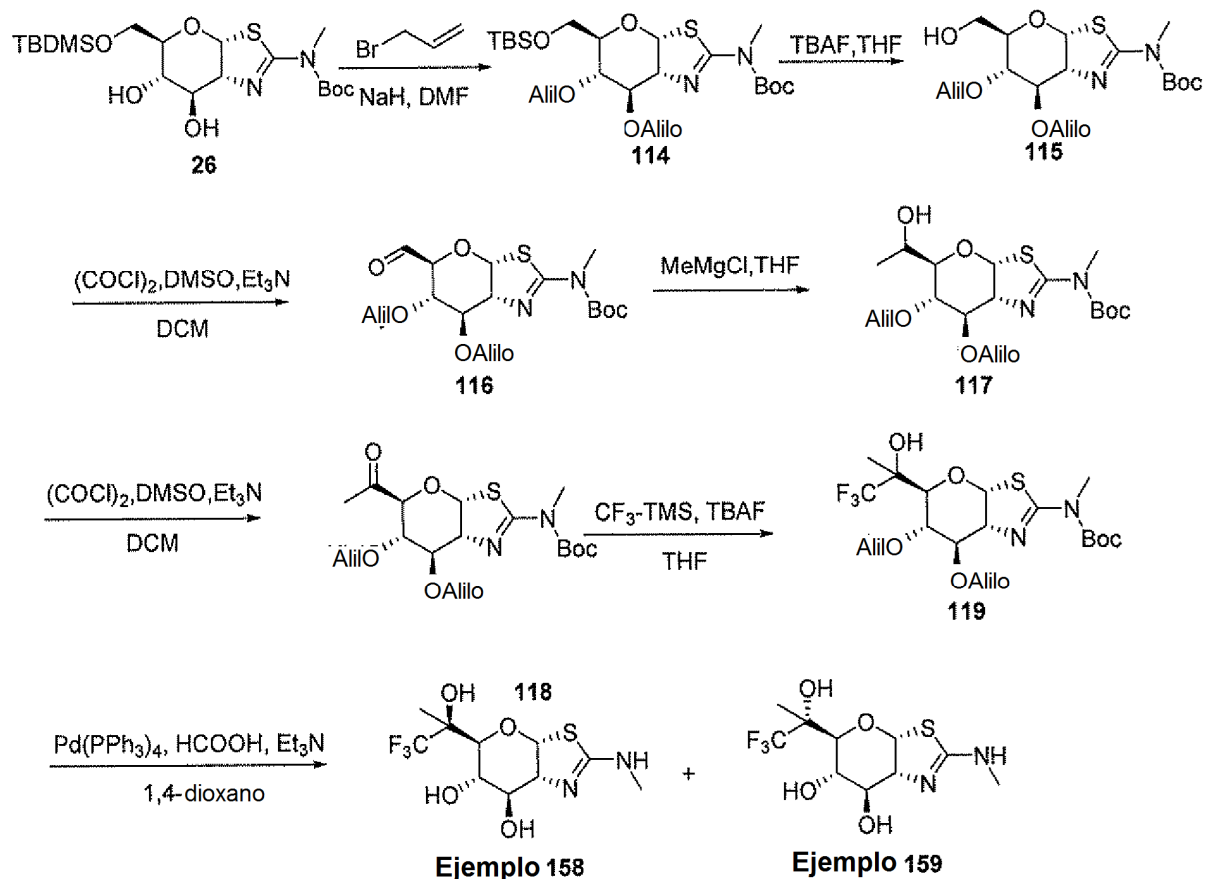
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol: A una solución del compuesto **112** (300 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió BCl₃ (3 ml, 3 mmol, 1 M en diclorometano) a -78 °C. La solución resultante se mantuvo a -20 °C durante 1 hora, después se inactivó por la adición de metanol (10 ml). Los productos volátiles se separaron por destilación al vacío para proporcionar un residuo, que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó por NH₄OH conc. (2 ml, solución acuosa al 26 %). Después de la concentración, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94,2 mg, 49 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 300,9; RMN ¹H (D₂O, 300 MHz) δ 6,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,93-3,97 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,44-3,48 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,52-2,68 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 1H).

Ejemplo 158 y 159

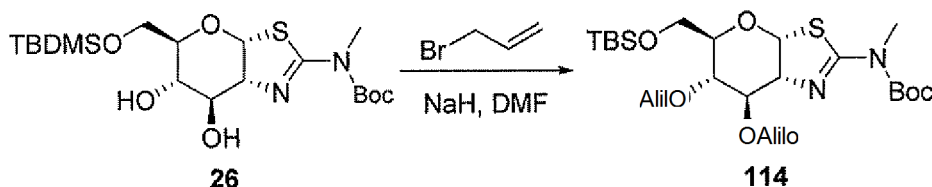
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol:



Esquema XXV

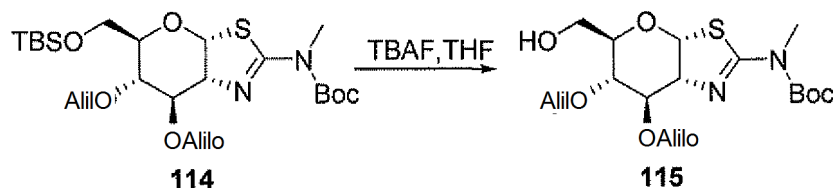


5 Etapa 1



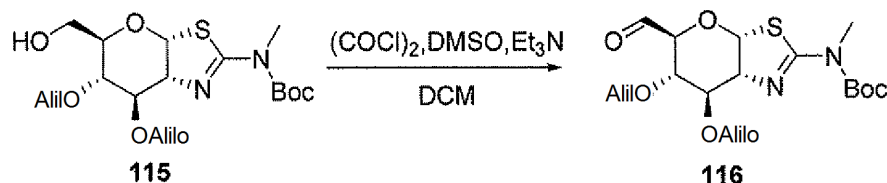
- 10 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(aliloxi)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (114):** Una solución de 26 (35 g, 78 mmol) (preparado de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 3, etapa 4) en DMF (250 ml) se trató con NaH (70 %, 8 g, 233 mmol) a 5 °C durante 3 min, después, se añadió lentamente alil-Br (28 g, 233 mmol). Después de que se agitara durante 1,5 horas a 15 °C, la reacción se inactivó por H₂O (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 3 veces). Se recogieron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (100 ml, 5 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 5 % ~ 10 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (32 g, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo; (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 529,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,07 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,85-6,05 (m, 2H), 5,15-5,38 (m, 4H), 4,22-4,30 (m, 4H), 4,02-4,07 (m, 2H), 3,76-3,78 (m, 2H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).
- 15

Etapa 2



- 5 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(aliloxi)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (115):** Una solución de **114** (104 g, 197 mmol) en THF (700 ml) se trató con TBAF (77 g, 296 mmol) a 20 °C durante 6 horas, después, la reacción se inactivó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml, 5 veces). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (150 ml, 2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 5 % ~ 30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (72 g, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo; (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 415,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,94-6,01 (m, 2H), 5,17-5,03 (m, 4H), 4,02-4,45 (m, 6H), 3,74-3,85 (m, 1H), 3,51-3,71 (m, 2H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

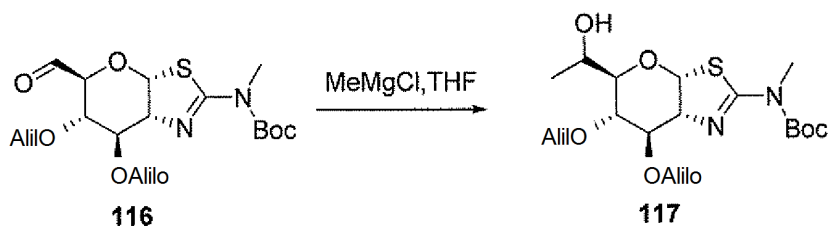
15 Etapa 3



- 20 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(aliloxi)-5-formil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (116):** Una solución de DMSO (45 g, 580 mmol) en diclorometano (450 ml) se trató con dicloruro de oxalilo (55 g, 435 mmol) a -78 °C durante 1 hora, después, se añadió lentamente una solución de **115** (30 g, 72 mmol) en diclorometano (100 ml). La solución resultante se agitó durante 4 horas a -20 °C seguido de la adición de trietilamina (73 g, 725 mmol) a -78 °C. Después de que se agitara durante 1 hora adicional a -20 °C, la reacción se inactivó con agua (600 ml), se extrajo con diclorometano (300 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (150 ml, 2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el **116** en bruto en forma de un jarabe de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional; (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 413,0.

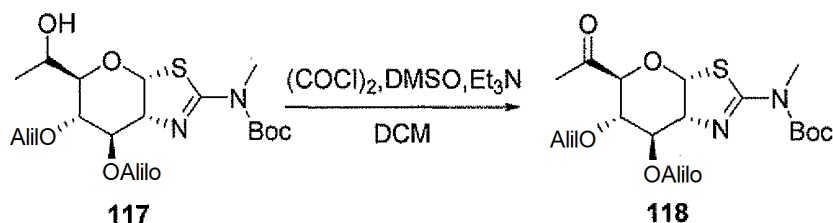
Etapa 4

30



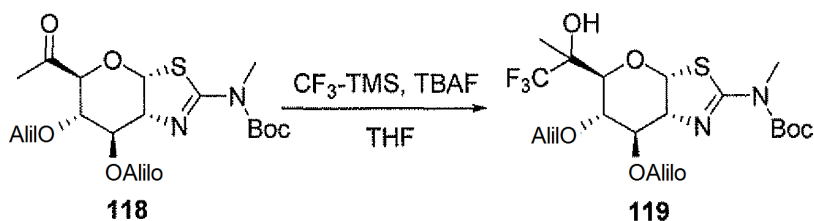
- 35 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(aliloxi)-5-((S)-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (117):** Una solución de **116** en THF anhidro (300 ml) se trató con cloruro de metilmagnesio (48 ml, 3 M en THF, 145 mmol) a 10 °C durante la noche, después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (100 ml, 2 veces), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 3 % ~ 25 % en éter de petróleo para proporcionar **117** (18 g, 58 % en 2 etapas) en forma de un jarabe de color amarillo; [M+H]⁺ 429,1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,97-6,11 (m, 1H), 5,87-5,95 (m, 2H), 5,21-5,36 (m, 4H), 4,21-4,45 (m, 4H), 3,68-4,05 (m, 3H), 3,65-3,68 (m, 1H), 3,32 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H), 3,21-3,22 (m, 1H), 1,54-1,56 (s, 9H), 1,27 (s, 3H).

Etapa 5



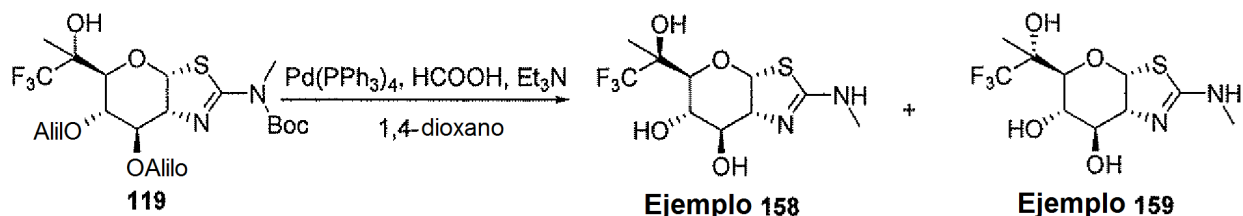
- 5 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-acetil-6,7-bis(aliloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (118)**: Una solución de DMSO (52 g, 672 mmol) en diclorometano (500 ml) se trató con dicloruro de oxalilo (64 g, 505 mmol) a -78 °C durante 1 hora, después, se añadió una solución de **117** (36 g, 84 mmol) en diclorometano (150 ml). La solución resultante se agitó durante 4 horas a -20 °C seguido de la adición de trietilamina (85 g, 841 mmol) a -78 °C. Después de que se agitara a -20 °C durante 1 hora adicional, la reacción se inactivó con agua (600 ml), se extrajo con diclorometano (300 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (200 ml, 2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 3 % ~ 20 % en éter de petróleo para proporcionar **118** (26 g, 73 %) en forma de un jarabe de color amarillo; $[M+H]^+$ 427,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,82-5,99 (m, 2H), 5,17-5,35 (m, 4H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,03-4,29 (m, 5H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Etapa 6



- 20 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(aliloxi)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (119)**: Una mezcla de TBAF (3,7 g, 14 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en THF (200 ml) se agitó durante 30 min a 0 °C seguido de la adición de una solución de **118** (15 g, 35 mmol) y TM5-CF₃ (20 g, 141 mmol) en THF (80 ml). Después de que se agitara durante 12 horas adicionales a 25 °C, se añadió TBAF adicional (14 g, 54 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con salmuera (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 3 veces), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml, 3 veces), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 5 % ~ 25 % en éter de petróleo para proporcionar **119** (12 g, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo; (EN, *m/z*) $[M+H]^+$ 497,1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,12-6,18 (m, 1H), 5,86-6,00 (m, 2H), 5,19-5,37 (m, 4H), 4,02-4,45 (m, 6H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,62-3,64 (m, 1H), 3,25 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,54-1,56 (m, 9H), 1,27-1,38 (m, 3H).

Etapa 7

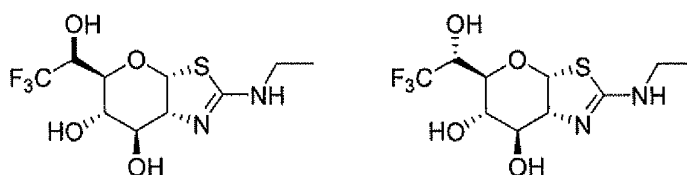


- 35 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol**: A una solución de **119** (4,5 g, 9 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (2,1 g, 1,8 mmol), Et₃N (2,3 g, 22,7 mmol) y HCOOH (0,8 g, 18 mmol) a 25 °C en atmósfera de N₂. Después de 20 min a 60 °C, se añadió HCOOH adicional (6,3 g, 136 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas adicionales a 60 °C, después se inactivó por H₂O (60 ml), se extrajo con diclorometano (40 ml, 2 veces) para retirar las impurezas orgánicas. El valor de pH de la fase acuosa se ajustó a 7-8 por NaHCO₃ acuoso saturado, después se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una

columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 2 % ~ 10 % en diclorometano para proporcionar la mezcla de los dos epímeros. La separación adicional por HPLC preparativo [(HPLC prep Agilent 1200): Columna, Sun Fire Prep C18 * 50mm 5 um; fase móvil, AGUA con CH₃CN (CH₃CN al 5 % hasta el 40 % en 10 min); Detector, UV, 220 nm] para proporcionar (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol en forma de un sólido de color blanco (730 mg, 25,4 %), isómero de elución más rápida. (EN, *m/z*): 317,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,22-4,23 (m, 1H), 3,94-3,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,56-3,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol en forma de sólido de color blanco (810 mg, 28,2 %), isómero de elución más lenta. (EN, *m/z*): 317,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,37-4,39 (m, 1H), 4,18-4,20 (m, 1H), 3,96-3,99 (m, 1H), 3,60-3,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Ejemplo 160 y 161

15 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol:

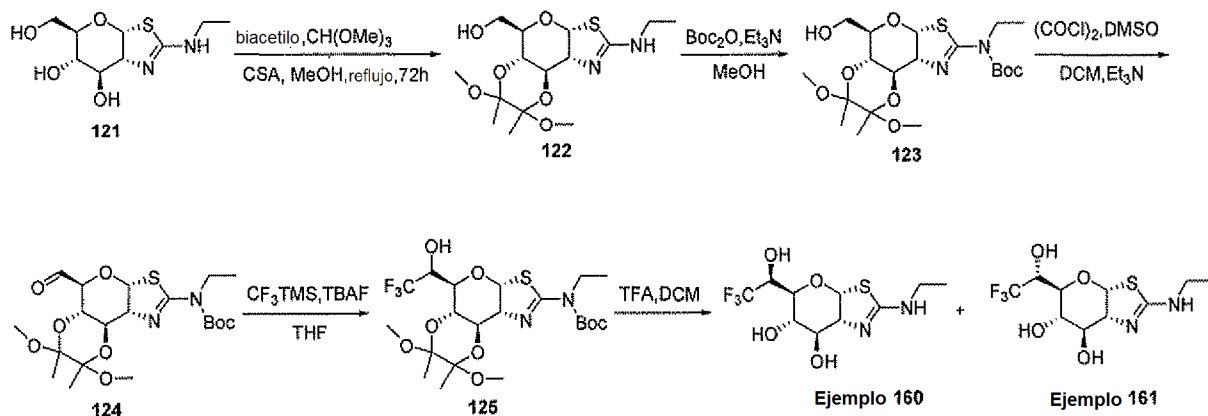


Ejemplo 160

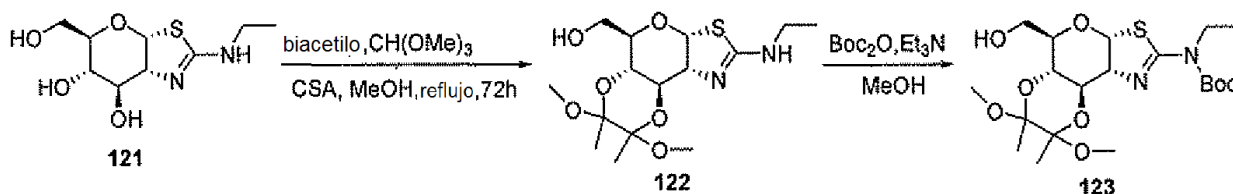
Ejemplo 161

20

Esquema XXVI



Etapa 1-2

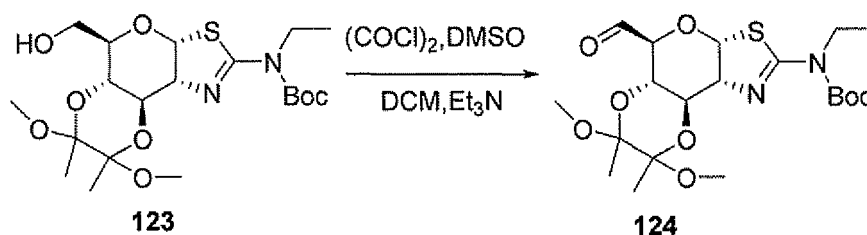


25

30 **N-etil-N-[(1R,2R,6R,8R,9S)-8-(hidroximetil)-11,12-dimetoxi-11,12-dimetil-7,10,13-trioxa-5-tia-3-azatriciclo[7.4.0.0[2,6]]tridec-3-en-4-il]carbamato de terc-butilo (123):** Se añadió ácido *D*-(+)-10-canforsulfónico (112 g, 0,48 mol) a una solución de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (121) (ref. Yuzwa, et al, *Nature Chemical Biology*, 2008, 4, 483 y el documento WO

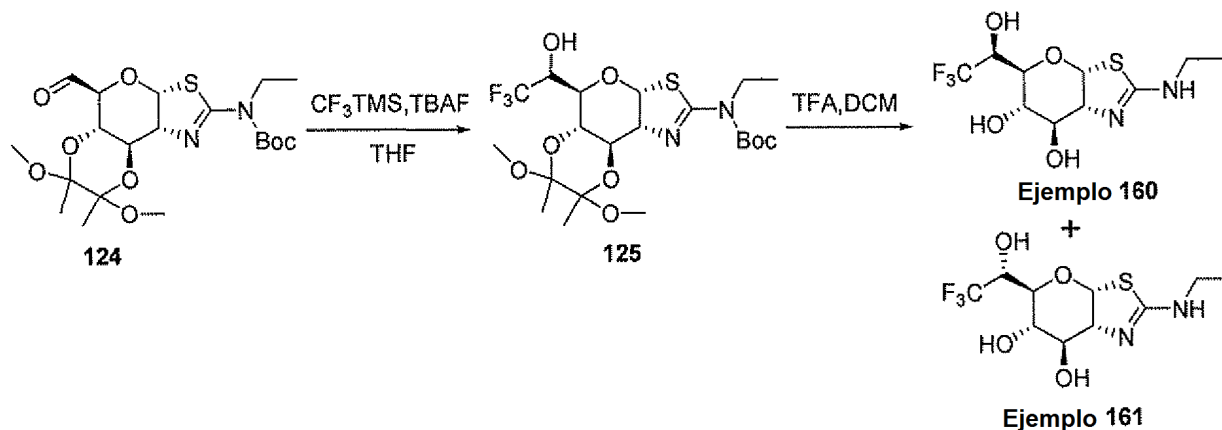
2008/025170, publicado el 6 de marzo de 2008) (100 g, 0,4 mol), biacetilo (173 g, 2 mol) y ortoformiato de trimetilo (427 g, 4 mol) en metanol anhidro (2 l). La mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas, seguido de la adición de trietilamina (53 g, 0,53 mol) a temperatura ambiente. La mezcla que contenía **122** en bruto se trató con anhídrido de Boc (170 g, 0,78 mol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en diclorometano (1 l), se lavó con salmuera (100 ml, 5 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-20 % en éter de petróleo para proporcionar **123** en forma de un jarabe de color marrón (92 g, 49 %) en forma de una mezcla 1:1 de dos isómeros basada en la RMN ¹H. (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 463,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,11 (m, 2H), 4,26-4,29 (m, 1 H), 3,74-4,09 (m, 15H), 3,39 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,13-1,19 (m, 6H).

Etapa 3



N-etil-N-[(1R,2R,6R,8S,9S)-8-formil-11,12-dimetoxi-11,12-dimetil-7,10,13-trioxa-5-tia-3-azatriciclo[7.4.0.0[2,6]]tridec-3-en-4 il]carbamato de terc-butilo (124): Una solución de DMSO (40 g, 0,52 mol) en diclorometano anhidro (1,5 l) se trató con dicloruro de oxalilo (49 g, 0,39 mol) a -78 °C durante 1 hora, seguido de adición de **123** (30 g, 65 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a -30 °C y después se enfrió hasta -78 °C de nuevo, tiempo en el que se añadió trietilamina (86 g, 0,85 mol). Después de 1 hora a -50 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante H₂O (500 ml), se lavó con salmuera (100 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por una columna corta de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para proporcionar **124** en forma de un jarabe de color marrón (18 g, 60 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 461,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 6,15-6,18 (m, 2H), 4,41-4,45 (m, 1H), 4,28-4,30 (m, 1H), 3,76-4,09 (m, 13H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,14-1,21 (m, 6-H).

Etapa 4-5

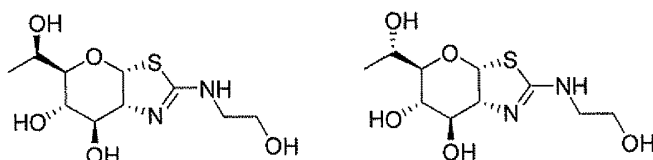


(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol: Una solución de **124** (21 g, 45 mmol) y CF₃TMS (41 g, 290 mmol) en THF (100 ml) se añadió a una mezcla de TBAF (6,6 g, 25 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en THF (400 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de la adición de TBAF adicional (26,4 g, 100 mmol). Después de 1 hora adicional, la filtración se realizó y los filtrados se concentraron para proporcionar un residuo, que se disolvió en diclorometano (500 ml), se lavó con salmuera (100 ml, 3 veces), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el **125** en bruto en forma de un jarabe de color marrón (cuatro isómeros basados en TLC y CLEM), que se trató con TFA (100 ml, al 90 % en diclorometano, v/v) durante la noche a temperatura ambiente. La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en metanol (50 ml) y se neutralizó con NH₄OH concentrado (10 ml). Después de la concentración a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 1 %-10 % en diclorometano para proporcionar el **Ejemplo 160** (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol en forma de un sólido de color blanco (2,41 g, 16 %, isómero de elución más rápida por HPLC). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 317,0; RMN ¹H

(300 MHz, D₂O) 6,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,21-4,30 (m, 2H), 4,08 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); y el **Ejemplo 161** (3aR,5S,6S,7R,7aR) 2-(etilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (2,48 g, 17 %, isómero de elución más lenta por HPLC). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 317,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) 6,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,09 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,16 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplos 162 y 163

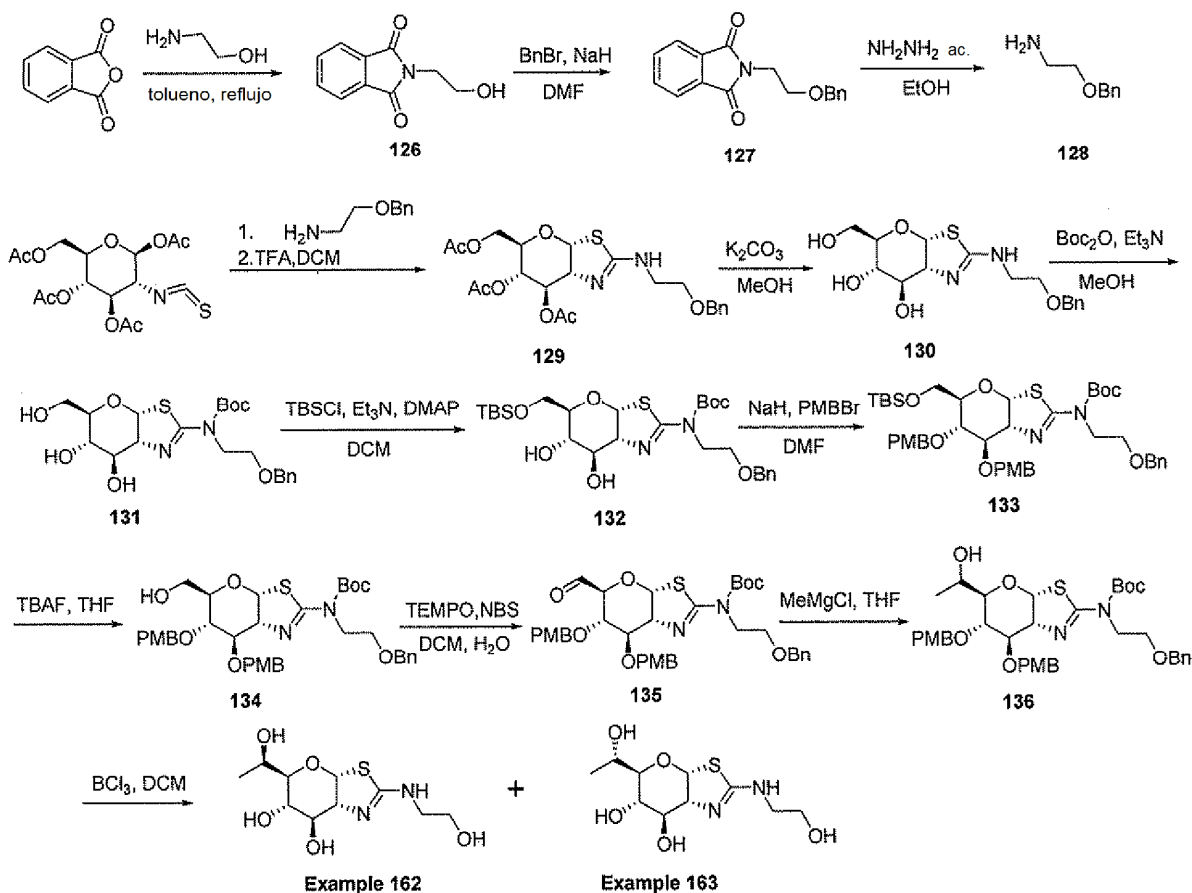
10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxietil)-2-(2-hidroxietilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxietil)-2-(2-hidroxietilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol:



Ejemplo 162

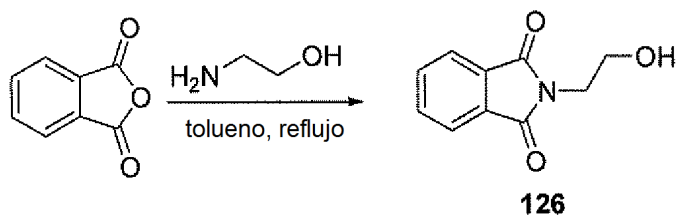
Ejemplo 163

Esquema XXVII



15

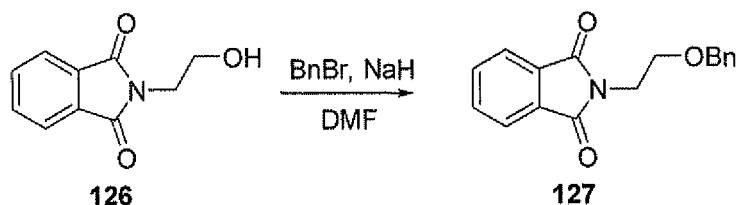
Etapa 1



- 5 **2-(2-hidroxi)etil)isoindolina-1,3-diona (126):** Una solución de 2-aminoetanol (41 g, 0,67 mol) y isobenzofuran-1,3-diona (100 g, 0,52 mol) en tolueno (300 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. Los productos volátiles se separaron por destilación para proporcionar un residuo, que se purificó por recristalización en cloroformo/hexano (v/v, 1:6) para proporcionar **126** en forma de un sólido de color blanco (110 g, 85 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 192,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,84-7,90 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H), 3,87-3,93 (m, 4H), 2,10 (a, 1H).

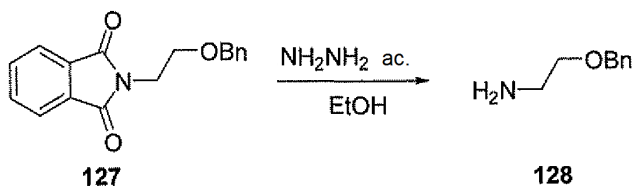
10

Etapa 2



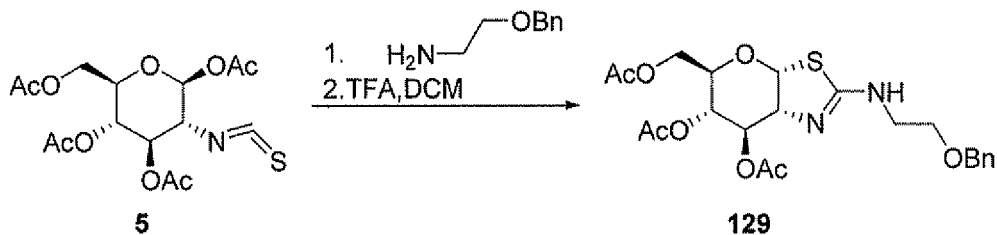
- 15 **2-(2-(benciloxi)etil)isoindolina-1,3-diona (127):** Una solución de **126** (5 g, 26 mmol) en DMF (50 ml) se trató con hidruro de sodio (1,1 g, 32 mmol, al 70 % dispersado en aceite mineral) durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de BnBr (6,7 g, 39 mmol). Después de 1 hora adicional, la reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 4 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-20 % en éter de petróleo para proporcionar **127** en forma de un sólido de color blanco (4,8 g, 65 %) (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 282,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Etapa 3



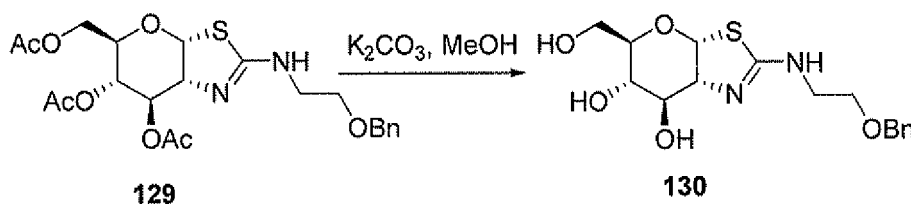
- 30 **2-(benciloxi)etanamina (128):** Una solución de **127** (10 g, 35 mmol) en etanol (200 ml) se trató con hidrazina (84 g, 71 mmol, al 80 % en agua) a reflujo durante 12 horas. Después de una filtración, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 5 % en diclorometano para proporcionar **128** en forma de un aceite de color amarillo claro (4 g, 74 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 152,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,40 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,54 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H).

Etapa 4



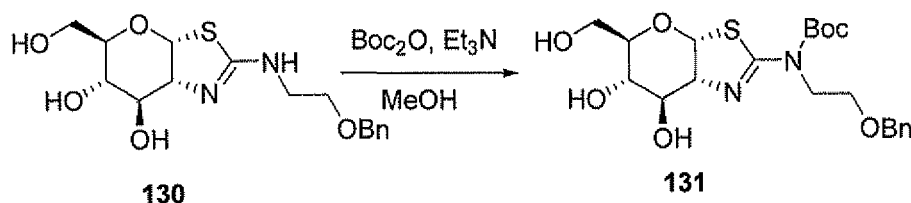
Diacetato de (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(acetoximetil)-2-(2-(benciloxi)etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diilo (129): A una solución de triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(acetoximetil)-3-isotiocianato-tetrahidro-2H-piran-2,4,5-triilo (9,8 g, 25 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió **128** (4 g, 26 mmol) a 0 °C. Después de que se agitara durante 2 horas, se añadió ácido trifluoroacético (15,4 g, 159 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, después se inactivó con hielo-agua (200 ml) y se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ (26 g, 318 mmol). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-50 % en éter de petróleo para proporcionar **129** en forma de un jarabe de color blanco (9,8 g, 77 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 481,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,38 (m, 5H), 6,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,41-5,43 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,14-4,16 (m, 3H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Etapa 5



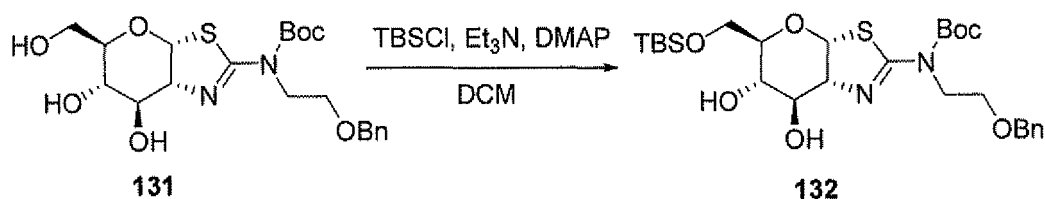
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-(benciloxi)etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (130): Una solución de **129** (4,5 g, 9,4 mmol) en metanol (40 ml) se trató con carbonato de potasio (260 mg, 2 mmol) durante 3 horas a temperatura ambiente, después se neutralizó mediante la adición de ácido acético (0,5 ml). Los productos volátiles se separaron por destilación para proporcionar un residuo, que se solidificó en acetato de etilo. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (20 ml, 3 veces) para proporcionar **130** en forma de un sólido de color amarillo claro (2,58 g, 80 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 355,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 7,27-7,37 (m, 5H), 6,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,31-3,55 (m, 5H).

Etapa 6



2-(benciloxi)etil((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 (131): A una solución de **130** en metanol (30 ml) se le añadieron Boc₂O (3,1 g, 14 mmol) y trietilamina (1,9 g, 19 mmol). Después de que se agitara durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 1 %-5 % en diclorometano para proporcionar **131** en forma de un sólido de color blanco (3,1 g, 73 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 455,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,39 (m, 5H), 6,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,32-3,57 (m, 5H), 1,58 (s, 9H).

Etapa 7

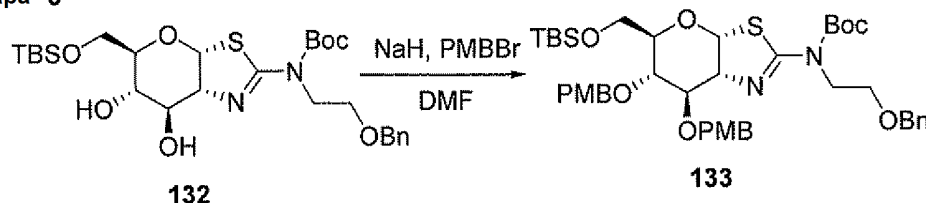


2-(benciloxi)etil(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (132): Una mezcla de **131** (2,8 g, 6,2 mmol), DMAP (150 mg, 1,2 mmol), trietilamina (930 g, 9,2 mol) y terc-butildimetilsilano (1,1 g, 7,5 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, después se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml, 2 veces) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice y se

eluyó con metanol al 1 %-3 % en diclorometano para proporcionar **132** en forma de un sólido de color blanco (2,6 g, 75 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 569,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,38 (m, 5H), 6,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,34-4,36 (m, 1H), 4,06-4,08 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,30-3,55 (m, 5H), 1,58 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

5

Etapa 8

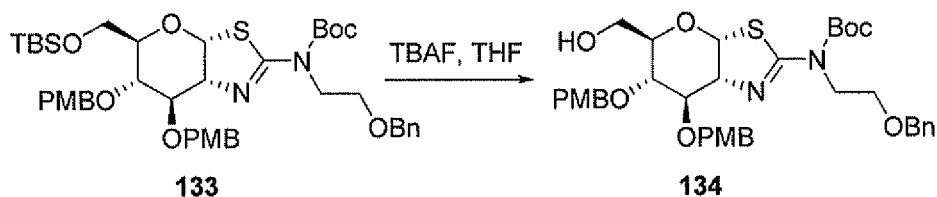


2-(benciloxi)etil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (133): Una solución de **132** (12 g, 21 mmol) en DMF (60 ml) se trató con hidruro de sodio (2,9 g, 84 mmol, al 70 % dispersado por el aceite mineral) durante 30 minutos a 0 °C, seguido de la adición de PMBBr (25 g, 126 mmol). Después de 1,5 horas adicionales a 15 °C, la reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 5 %-20 % en éter de petróleo para proporcionar **133** en forma de un aceite de color amarillo claro (8,5 g, 50 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 809,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,34 (m, 9H), 6,82-6,89 (m, 4H), 6,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,52-4,57 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,33-4,35 (m, 1H), 4,05-4,06 (m, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 5H), 1,56 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

10

15

20 Etapa 9

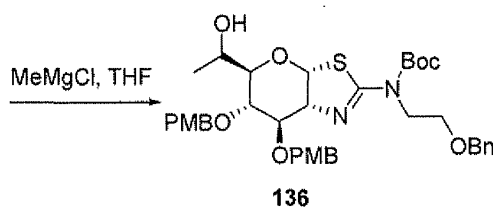
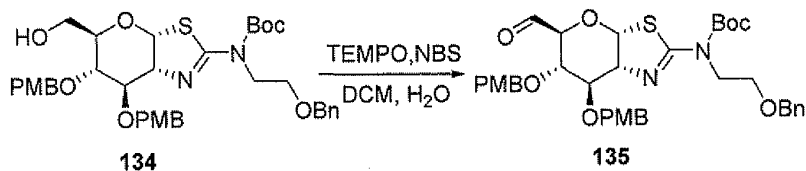


2-(benciloxi)etil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (134): Una solución de **133** (7,5 g, 9,3 mmol) en THF (30 ml) se trató con TBAF (4,9 g, 18,6 mmol) durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 3 %-10 % en éter de petróleo para proporcionar **134** en forma de un jarabe de color amarillo claro (5,8 g, 90 %). (EN, *m/z*) [M+H]⁺ 695,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,36 (m, 9H), 6,80-6,85 (m, 4H), 6,09 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,50-4,55 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,31-4,33 (m, 1H), 4,05-4,06 (m, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 5H), 1,56 (s, 9H).

25

30

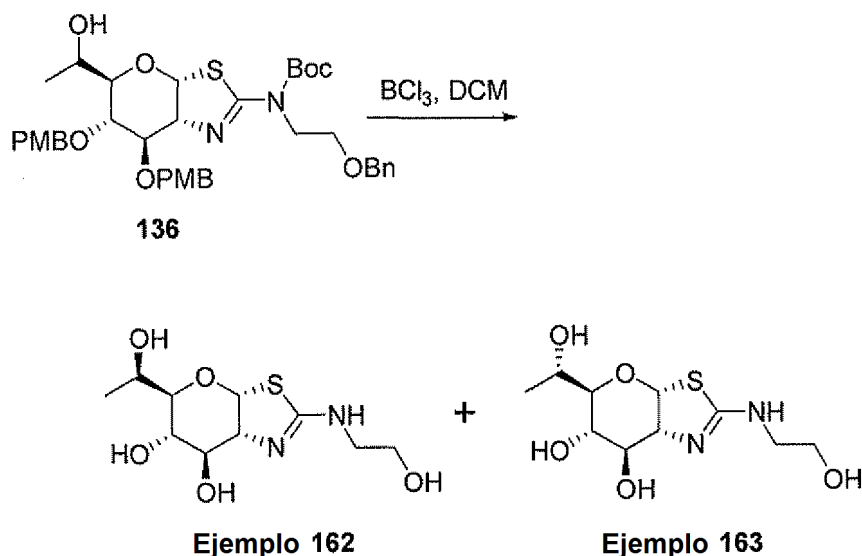
35 Etapa 10



2-(benciloxi)etil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(S)-1-hidroxietil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-

pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (136): A una solución de **134** (1,5 g, 2,2 mmol), KHCO_3 (970 mg, 9,7 mmol), TBAB (70 mg, 0,2 mmol), TEMPO (31 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (50 ml) y H_2O (10 ml) se le añadió NBS (423 mg, 2,4 mmol) a 0 °C. Después de que se agitara durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el **135** en bruto, que se disolvió en THF (20 ml). A la solución de **135** en THF se le añadió MeMgBr (3 ml, 6 mmol, 2 M en THF) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 4 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 %-20 % en éter de petróleo para proporcionar **136** (0,95 g, 63 %, dos epímeros, la proporción era de 1:4 determinada por RMN ^1H) en forma de un jarabe de color amarillo claro. (EN, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 709,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15-7,38 (m, 9H), 6,79-6,92 (m, 4H), 6,11 (m, 1H), 4,50-4,55 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,31-4,33 (m, 1H), 4,05-4,06 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,54-3,66 (m, 2H), 3,31-3,52 (m, 3H), 3,11-3,15 (m, 1H) 1,54 (s, 9H), 1,12 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H).

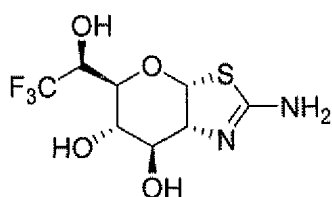
Etapa 11



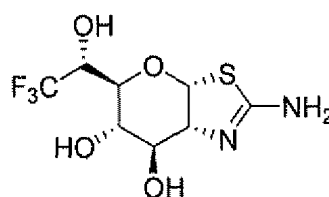
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-2-(2-hidroxi-etil-amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(2-hidroxi-etil-amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol: Una solución de **136** (1 g, 1,5 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con BCl_3 (15 ml, 15 mmol, 1 M en diclorometano) a -78 °C durante 3 horas y después se inactivó por adición de metanol (10 ml). Los productos volátiles se separaron por destilación para proporcionar un residuo, que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó con NH_4OH concentrado (2 ml). Después de que se concentrara a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol al 5 %-20 % en diclorometano para proporcionar una mezcla de los dos compuestos anteriores. La separación por HPLC prep con las siguientes condiciones (columna, Sun Fire prep. C18; Fase móvil, agua con NH_4OH al 0,03 % y CH_3CN (al 10 % hasta el 45 % en tiempo 10); Detector, UV 220 nm) proporcionó el **Ejemplo 162** en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 8,3 %, isómero de elución más rápida). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,0; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 6,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,16-4,17 (m, 1H), 3,97-3,99 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 3H), 3,51-3,52 (m, 1H), 3,28-3,29 (m, 2H), 1,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); y el **Ejemplo 163** (200 mg, 47,7 %, isómero de elución más lenta). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,0; RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 6,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,84-3,87 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 3H), 3,21-3,30 (m, 3H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H).

Ejemplos 164 y 165

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol:

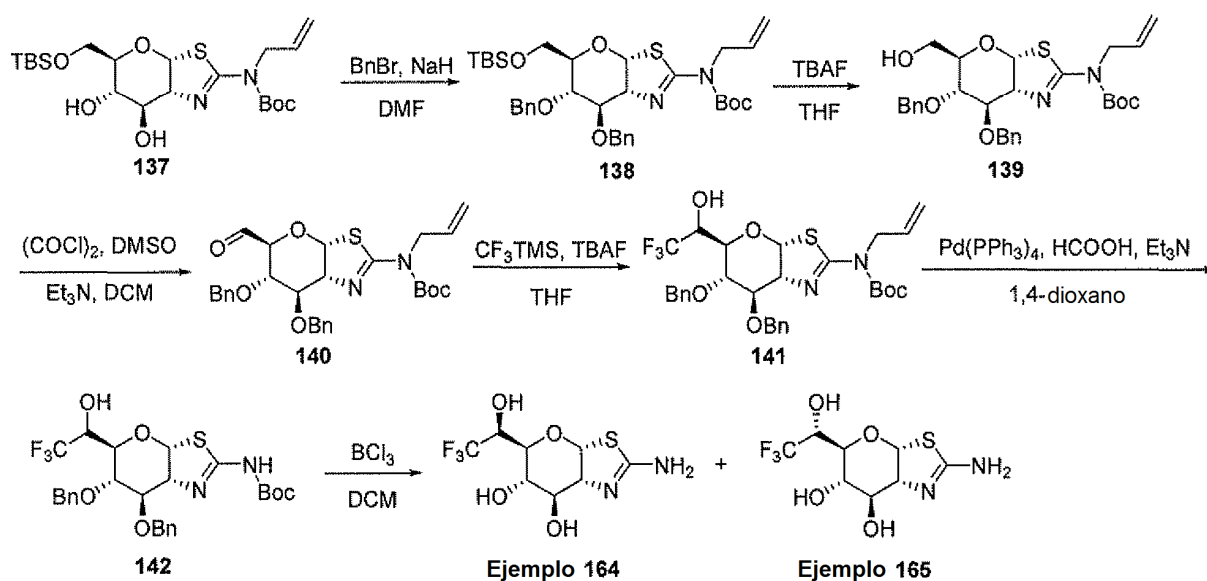


Ejemplo 164

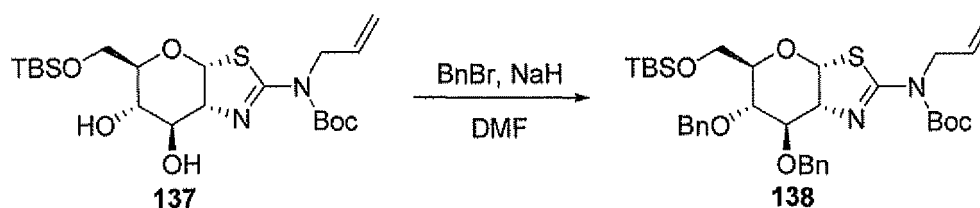


Ejemplo 165

Esquema XXVIII

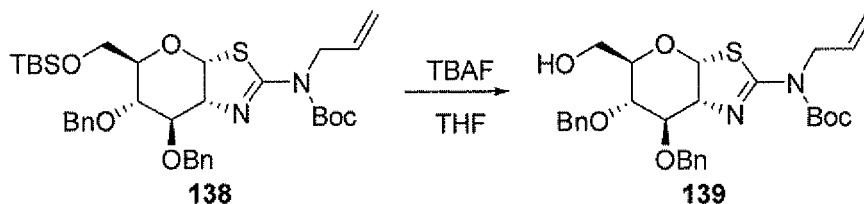


5 Etapa 1



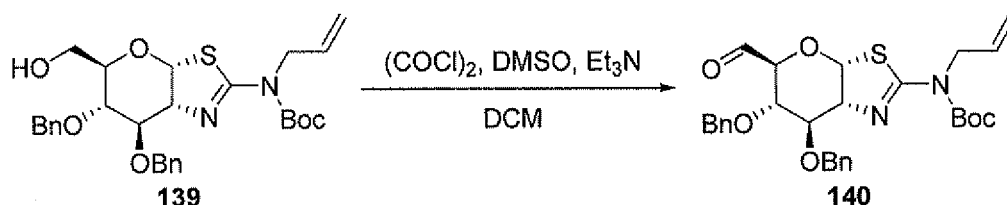
- 10 **N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]-N-(prop-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (138):** A una solución de N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-6,7-dihidroxi-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]-N-(prop-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo **137** (preparado de una manera análoga al compuesto 17, Ejemplo 2 etapas 1-4, excepto porque se sustituyó la alilamina por propilamina en la etapa 1) (9 g, 19 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió hidruro de sodio (3,1 g, 92 mmol), al 70 % dispersado en aceite mineral) a 0 °C. Después de 30 minutos adicionales, se
- 15 añadió bromuro de bencilo (5,2 ml, 48 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 15 °C, después se inactivó por adición de solución de NH₄Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1 %-5 % en éter de petróleo para proporcionar **138** en forma de un aceite de color amarillo claro (9,5 g, 77 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 655,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,26 (m, 10 H), 6,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,89-5,75 (m, 1H), 5,14-5,00 (m, 2H), 4,80-4,56 (m, 3H), 4,45-4,32 (m, 3H), 4,16 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,05-3,45 (m, 5H), 1,50 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).
- 20

Etapa 2



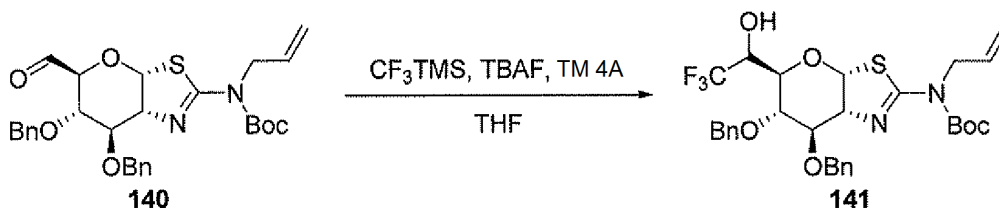
- 5 **N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(hidroximetil)-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]-N-(prop-2-en-1-il) carbamato de terc-butilo (139):** Una solución de **138** (10 g, 15 mmol) en THF (50 ml) se trató con TBAF (8,5 g, 32 mmol) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 5 %-10 % en éter de petróleo para proporcionar **139** en forma de un jarabe de color amarillo claro (6 g, 73 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 541,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,24 (m, 10 H), 6,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,92-5,75 (m, 1H), 5,13-4,99 (m, 2H), 4,76-4,64 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,43-4,34 (m, 3H), 4,28-4,26 (m, 1H), 3,71-3,46 (m, 5H), 1,82 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

15 Etapa 3



- 20 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-2-[metil(prop-2-en-1-il)amino-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-5-carbaldehído (140):** Una solución de DMSO (4,1 g, 52 mmol) en diclorometano seco (70 ml) se trató con (COCl)₂ (4,9 g, 40 mmol) a -78 °C durante 30 minutos, seguido de adición de **139** (3 g, 6,6 mmol) en diclorometano (10 ml) lentamente. La solución resultante se agitó durante 3 horas a -30 °C, después se enfrió hasta -78°C de nuevo y se añadió trietilamina (10 g, 90 mmol). Después de 30 minutos adicionales a -50 °C, la mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se
- 25 secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un jarabe de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

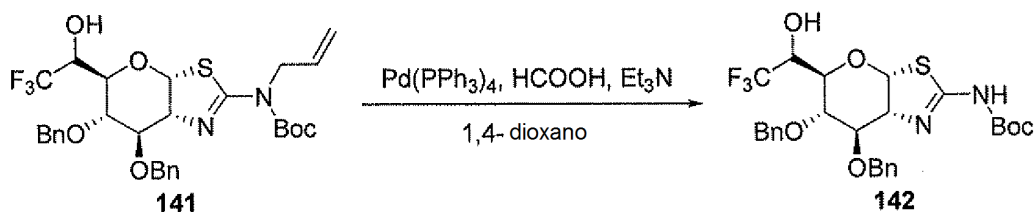
Etapa 4



- 30 **N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]-N-(prop-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (141):** Una mezcla de TBAF (500 mg, 2 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (3 g) en THF (30 ml) se agitó durante 30 minutos a 0 °C, seguido de la adición de una
- 35 mezcla de **140** en bruto y CF₃TMS (3,7 g, 26 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente, seguido de la adición de TBAF adicional (3 g, 11 mmol). Después de 1 hora, la reacción después se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). Se realizó una filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de
- 40 etilo al 10 %-20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,8 g, 53 %, dos isómeros, la relación es 1:1 determinada por RMN ¹H). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 609,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,22 (m, 10H), 6,11-6,08 (m, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 5,13-5,00 (m, 2H), 4,76-4,56 (m, 4H), 4,56-4,28 (m, 5H), 3,82-3,64 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

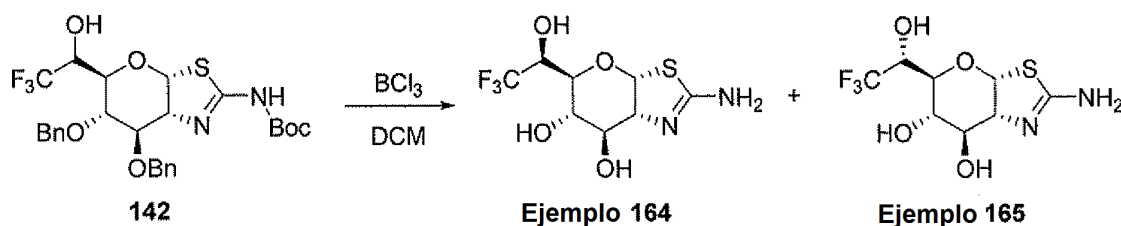
45

Etapa 5

5 **N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (142):**

A una solución de **141** (1,6 g, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (760 mg, 0,6 mmol), trietilamina (664 mg, 6,5 mmol) y ácido fórmico (242 mg, 5,2 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 20 minutos seguido de la adición de ácido fórmico adicional (605 mg, 26 mmol). Después de que se agitara durante la noche a 60 °C, la retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en diclorometano (50 ml) y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 20 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar **142** en forma de un aceite incoloro (1,1 g, 77 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 569,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,23 (m, 10 H), 6,17-6,13 (m, 1 H), 4,62-4,46 (m, 2H), 4,43-4,00 (m, 4H), 3,91-3,73 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

Etapa 6



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol y **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol**: Una solución de **142** (1 g, 1,7 mmol) en diclorometano (30 ml) se trató con BCl₃ (17 ml, 17 mmol, 1 M en diclorometano) a -78 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml). La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó con NH₄OH concentrado (2 ml). Después de que se concentrara a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 5 %-20 % en diclorometano para proporcionar una mezcla de los dos compuestos anteriores. La separación por HPLC Prep con las siguientes condiciones (columna, Sun Fire prep C18; Fase móvil, agua con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (al 10 % hasta el 45 % en 10 min), detector: UV 220 nm) proporcionó **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol Ejemplo 164** en forma de un sólido de color amarillo claro (49 mg, 20 %, isómero de elución más rápida); (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 289,0; RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 6,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 4,07 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H); y **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol** en forma de un sólido de color amarillo claro (74 mg, 30 %, isómero de elución más lenta); (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 289,0; RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 6,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,31 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,83-3,76 (m, 2H).

Los siguientes compuestos que se enumeran en la Tabla se prepararon mediante métodos sustancialmente como se han descrito anteriormente para los ejemplos anteriores.

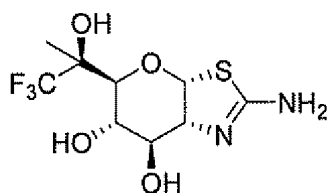
Tabla

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
166		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	328,9
167		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	328,9
168		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((R)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	275,0
169		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((S)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	275,0
170		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	343,0
171		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	343,0
172		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-hidroxiethylamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC) 2,2,2-trifluoroacetato (Isómero de elución más lenta por HPLC)	333,0
173		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(2-hidroxiethyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	275,0
174		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(2,2-difluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	295,0

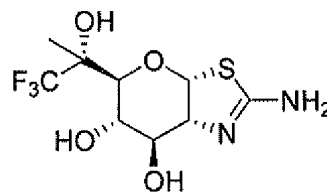
Ejemplo 175 y 176

5

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(2S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol y (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(2R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol:

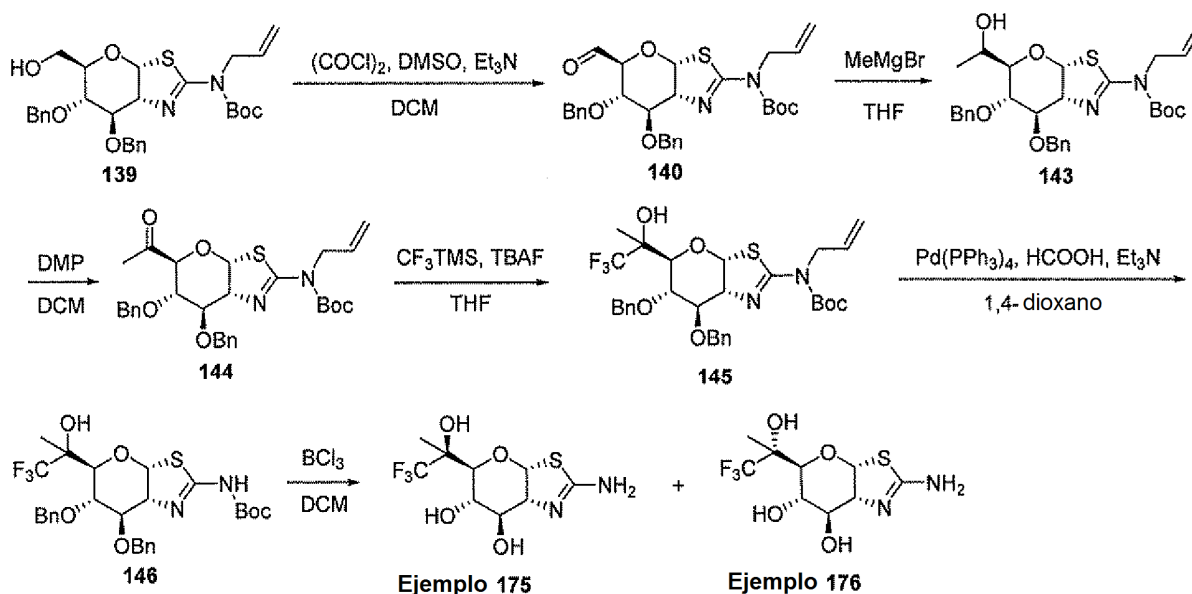


Ejemplo 175

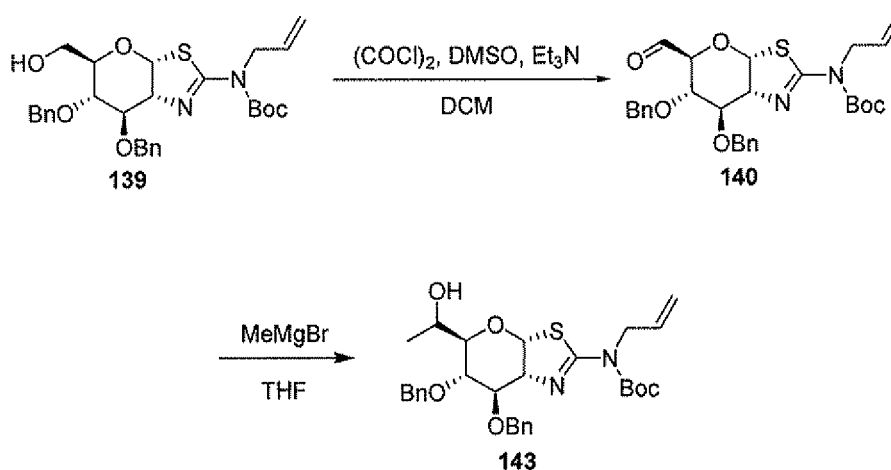


Ejemplo 176

Esquema XXIV



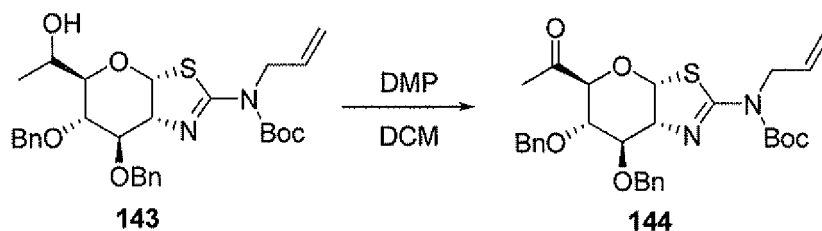
5 Etapa 1



- 10 **N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(1-hidroxietil)-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]-N-(prop-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (143):** Una solución de DMSO (9,2 g, 118 mmol) en diclorometano seco (70 ml) se trató con (COCl)₂ (11,6 g, 92 mmol) a -78 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de N-[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(hidroximetil)-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]-N-(prop-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (8 g, 15 mmol) en diclorometano (15 ml) lentamente. La solución resultante se agitó durante 3 horas a -30 °C, después se enfrió a -78 °C de nuevo antes de la adición de trietilamina (20 g, 180 mmol).
- 15 Después de 30 minutos adicionales a -50 °C, la mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el **140** en bruto en forma de un jarabe de color amarillo claro, que se disolvió en THF

anhidro (100 ml). La solución se trató con bromo(metil)magnesio (20 ml, 40 mmol, 2 M en THF) a 0 °C durante la noche. Después, la reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 10 %-20 % en éter de petróleo para proporcionar **143** en forma de un jarabe de color amarillo (7 g, 87 %, dos isómeros, la relación es de 1:3,8 determinada por RMN ¹H). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 555,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,38-7,25 (m, 10H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,82-5,70 (m, 1H), 5,99-4,96 (m, 2H), 4,76-4,56 (m, 2H), 4,54-4,27 (m, 6H), 4,13-3,73 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,28-1,20 (m, 3H).

10 Etapa 2



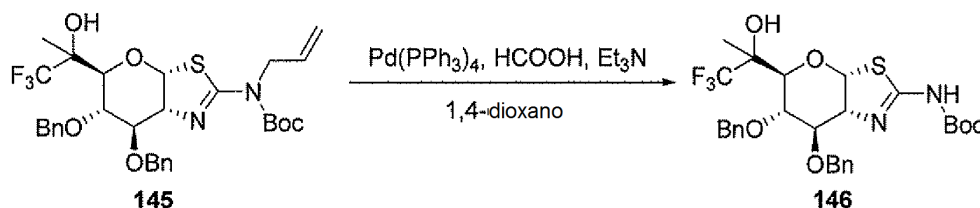
15 **N-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-acetil-6,7-bis(benciloxi)-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]-N-(prop-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (144)**: A una solución de **143** (6 g, 11 mmol) en diclorometano (120 ml) se le añadió DMP (6,9 g, 16 mmol). La solución resultante se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, después se inactivó por una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (80 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 5 %-10 % en éter de petróleo para proporcionar **144** en forma de un jarabe de color amarillo (4 g, 67 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 553,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,34-7,19 (m, 10 H), 6,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,85-5,76 (m, 1H), 5,10-4,94 (m, 2H), 4,69-4,25 (m, 7H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

25 Etapa 3



30 **N-[(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-2-il]-N-(prop-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (145)**: una mezcla de TBAF (1,1, 4,2 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (4 g) en THF (40 ml) se agitó durante 30 minutos a 0 °C, seguido de la adición de una mezcla de **144** (4,6 g, 8,3 mmol) y CF₃TMS (5,9 g, 42 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, seguido de la adición de TBAF adicional (6 g, 22 mmol). Después de 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición a continuación de agua (80 ml). Se realizó una filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 6 %-12 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un jarabe de color marrón (3,5 g, 68 %, dos isómeros, la relación es de 1:1 determinada por RMN ¹H). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 623,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,37-7,23 (m, 10H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,76-5,74 (m, 1H), 5,05-4,92 (m, 2H), 4,74-4,67 (m, 2H), 4,47-4,25 (m, 7H), 3,93-3,88 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,28-1,23 (m, 3H).

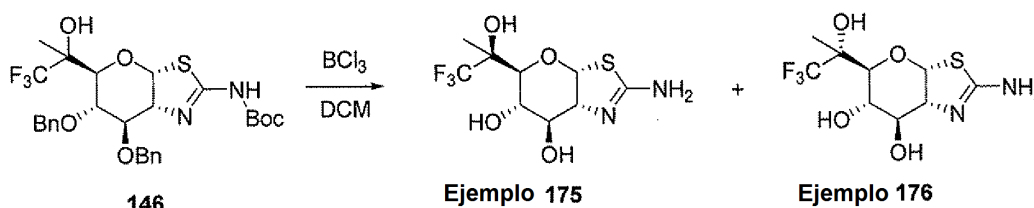
40 Etapa 4



45 **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-6,7-bis(benciloxi)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-**

pirano[3,2-d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (146): A una solución de **145** (1,7 g, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (643 mg, 0,5 mmol), ácido fórmico (260 mg, 5,6 mmol) y trietilamina (702 mg, 7,0 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60 °C, durante 20 minutos y seguido de la adición de ácido fórmico adicional (1,3 g, 28 mmol). Después de que se agitara durante la noche a 60 °C, la retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en diclorometano (50 ml) y se neutralizó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 15 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un jarabe de color naranja (1,4 g, 86 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺: 583,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,71-7,23 (m, 10H), 6,20-6,14 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 2H), 4,63-4,38 (m, 3H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,0,93-3,92 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,38-1,08 (m, 3H).

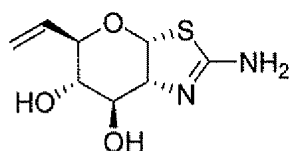
Etapa 5



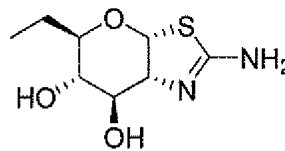
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(2S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol y **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(2R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol.** Una solución de **146** (0,9 g, 1,5 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con BCl₃ (15 ml, 15 mmol, 1 M diclorometano) a -78 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml). La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó con NH₄OH concentrado (2 ml). Después de que se concentrara a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 5 %-20 % en diclorometano para proporcionar una mezcla de los dos compuestos anteriores. La separación por HPLC Prep con las siguientes condiciones (columna, Sun Fire prep C18; Fase móvil, agua con NH₄OH al 0,03 % y CH₃CN (al 15 % hasta el 30 % en 20 minutos), detector: UV 220 nm) proporcionó **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-1(2S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol** en forma de un sólido de color blanco (35,2 mg, 8 %, isómero de elución más rápida). (EN, *m/z*): [M+H]⁺: 303,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O): 6,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H); y **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(2R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]-3aH,5H,7H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol** en forma de un sólido de color blanco (35,1 mg, 8 %, isómero de elución más lenta). (EN, *m/z*): [M+H]⁺: 303,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O): 6,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 3,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H).

35 Ejemplos 177 y 178

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-amino-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-amino-5-etil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol:**

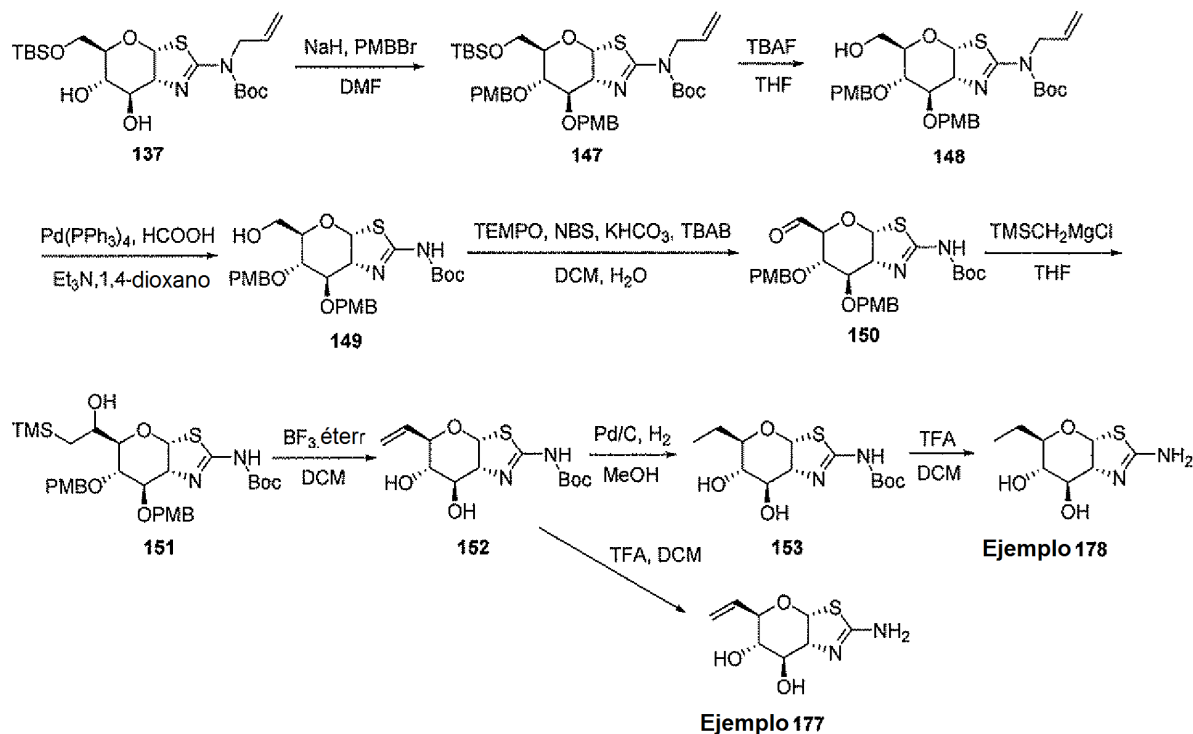


Ejemplo 177



Ejemplo 178

Esquema XXX

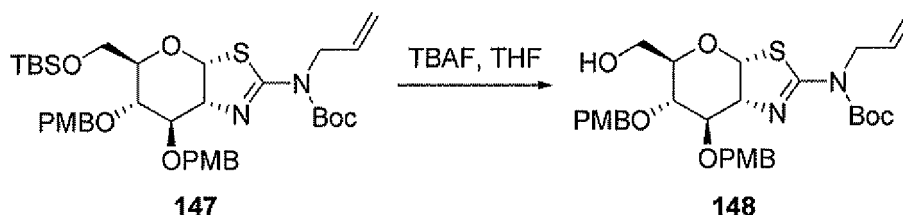


Etapa 1



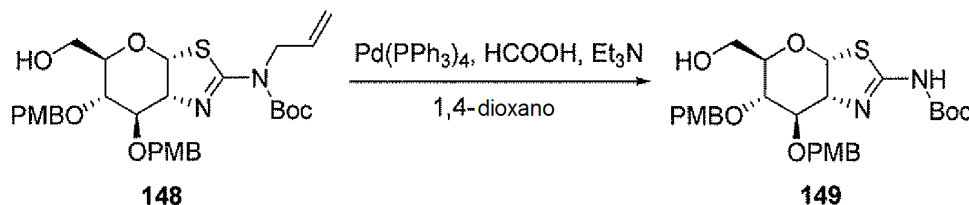
alil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (147): Una solución de alil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo 137 (preparado de una manera análoga al compuesto 17, Ejemplo 2, etapas 1-4, excepto que se sustituyó la alil amina por la propil ilamina en la etapa 1) (20 g, 42 mmol) en DMF (300 ml) se trató con hidruro de sodio (5,8 g, 168 mmol, al 70 % dispersado en aceite mineral) durante 30 minutos a 0 °C, seguido de la adición de PMBB (34 g, 168 mmol). Después de 1,5 horas adicionales a 15 °C, la reacción se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 5 %-20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (16 g, 53 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 715,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,33 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 4H), 6,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,80-5,95 (m, 1H), 5,21-5,03 (m, 2H), 4,71-4,66 (m, 3H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,43-4,34 (m, 3H), 4,15 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,74 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,09 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 2



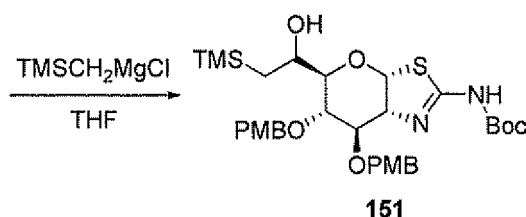
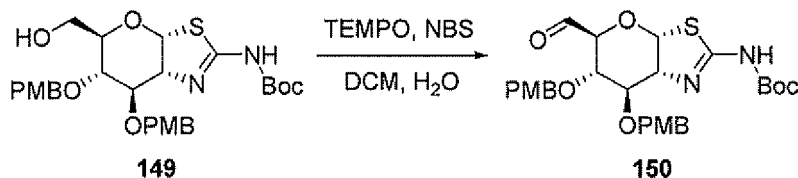
- 5 **alil((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (148)**: Una solución de **147** (15 g, 21 mmol) en THF (100 ml) se trató con TBAF (8,4 g, 32 mmol) durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 10 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar **148** en forma de un jarabe de color amarillo claro (11,3 g, 90 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 601,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,33 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 6,91-6,82 (m, 4H), 6,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,92-5,80 (m, 1H), 5,19-5,00 (m, 2H), 4,70-4,58 (m, 2H), 4,55-4,36 (m, 4H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 2H), 1,56 (s, 9H).

15 Etapa 3



- 20 **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroximetil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (149)**: A una solución de **148** (10,5 g, 18 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (4,2 g, 3,6 mmol), Et₃N (4,6 g, 45 mmol) y ácido fórmico (4,9 g, 107 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después de 20 minutos a 60 °C, se añadió ácido fórmico adicional (24,5 g, 535 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas adicionales. La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en diclorometano (100 ml) y se neutralizó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml).
- 25 La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 10 %-50 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un jarabe de color blanco (6,4 g, 65 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 561,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,23 (m, 4H), 6,92-6,87 (m, 4H), 6,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 3H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,51 (m, 3H), 1,54 (s, 9H).

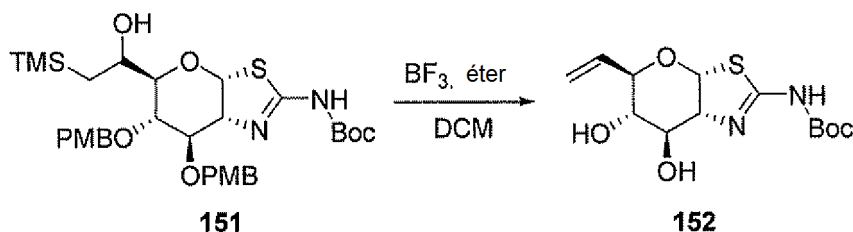
Etapa 4



35

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-2-(trimetilsilil)etil)-6,7-bis(4-metoxibenciloxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (51):

A una mezcla de **3** (2 g, 3,6 mmol), KHCO_3 (1,6 g, 16 mmol), TBAB (105 mg, 0,4 mmol), TEMPO (62 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (50 ml) y H_2O (10 ml) se le añadió NBS (695 mg, 3,9 mmol) a 0 °C. Después de que se agitara durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el aldehído **150** en bruto, que se disolvió en THF (20 ml). La solución se trató con cloruro de ((trimetilsilil)metil)magnesio (7,2 ml, 7,2 mmol, 1 M en éter). Después de 2 horas a 10 °C, la reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 4 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 5 %-30 % en éter de petróleo para proporcionar **151** en forma de un jarabe de color amarillo claro (1,1 g, 48 %, dos epímeros, la relación es de 1:3 determinada por RMN ^1H). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 647,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,19 (m, 4H), 6,93-6,85 (m, 4H), 6,23-6,19 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 4H), 4,47-4,43 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 0,89-0,87 (m, 1H), 0,74-0,72 (m, 1H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

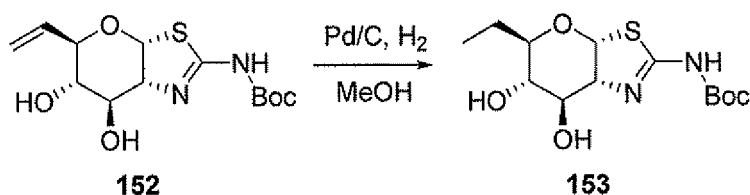
Etapas 5

20

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-dihidroxi-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (6): Una solución de **151** (900 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con BF_3 (0,1 ml, 0,1 mmol, 1 M en éter) durante 20 minutos a 10 °C. La retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en diclorometano (20 ml) y se neutralizó con solución de NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml, 5 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 1 %-10 % en diclorometano para proporcionar **152** en forma de un jarabe de color amarillo claro (240 mg, 55 %). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,77-5,63 (m, 1H), 5,24-5,16 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

25

30

Etapas 6

35

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-etil-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (7): Una mezcla de **152** (160 mg, 0,5 mmol) y Pd/C (16 mg, 10 % p/p) en metanol (20 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 (1 atm). Después de la filtración, la retirada de los disolventes proporcionó un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 2 %-10 % en diclorometano para proporcionar **153** en forma de un jarabe de color blanco (130 mg, 81 %). (EN, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,07 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,65-3,59 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

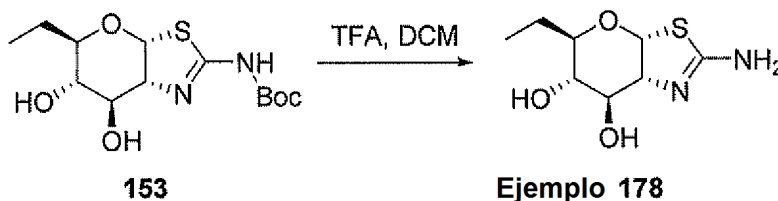
40

Etapas 7

45



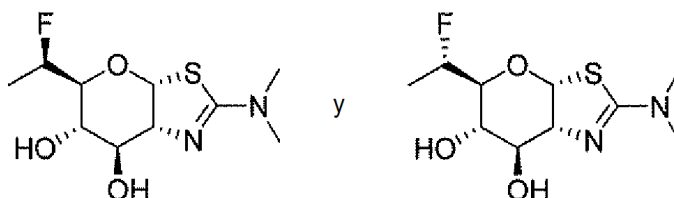
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-amino-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol: A una solución de **152** (65 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (1 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en metanol (3 ml) y se neutralizó con NH₄OH concentrado (1 ml). Después de que se concentrara a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 5 %-30 % en diclorometano para proporcionar **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-amino-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol** en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 68 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 217,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 5,87-5,75 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,50-3,24 (m, 1H).

10 **Etapas 8**

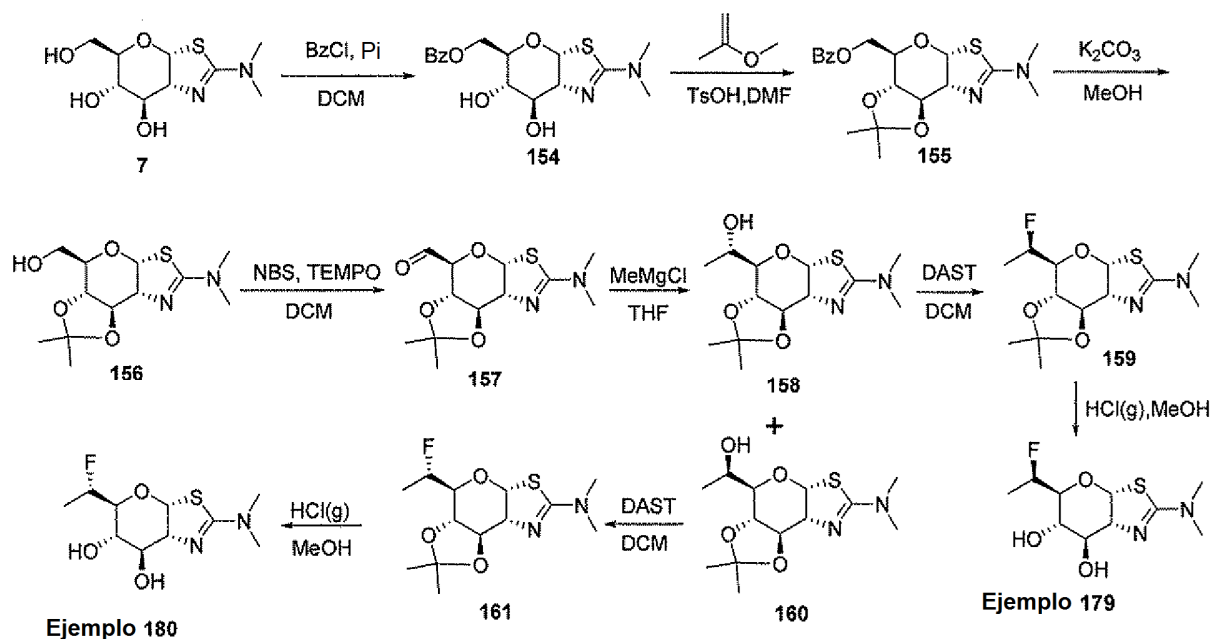
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-amino-5-etil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol: A una solución de **153** (70 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (1 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la retirada de los productos volátiles proporcionó un residuo, que se disolvió en metanol (3 ml) y se neutralizó con NH₄OH concentrado (1 ml). Después de que se concentró a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 5 %-30 % en diclorometano para proporcionar **(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-amino-5-etil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol** en forma de un sólido de color blanco (33 mg, 69 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 219,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H), 0,81 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplos 179 y 180

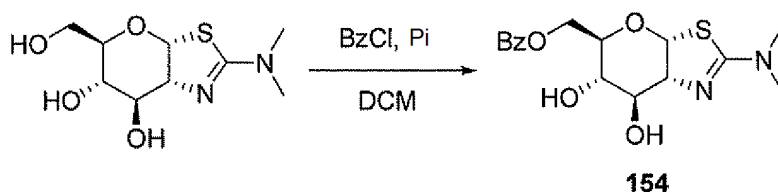
(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol y **(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol:**



Esquema XXXI



Etapa 1

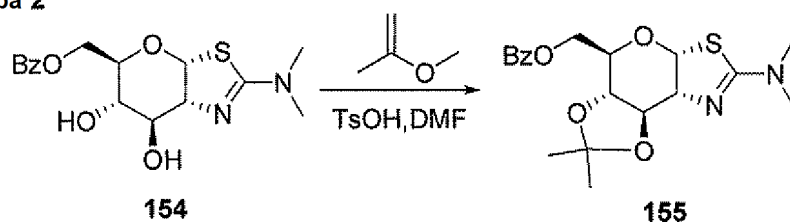


5

Benzoato de ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-6,7-dihidroxi-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-5-il)metilo (154): A una solución 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 g, 20 mmol) en piridina (150 ml) se le añadió una solución de cloruro de benzoilo (3,4 g, 24 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C en 10 minutos y después se agitaron durante 5 horas a 0 °C en un baño de hielo/sal. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 2 %-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,5 g, 63 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 353,0; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,07-8,01 (m, 2H), 7,99-7,40 (m, 3H), 6,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,63-4,45 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,06 (s, 6H).

15

Etapa 2

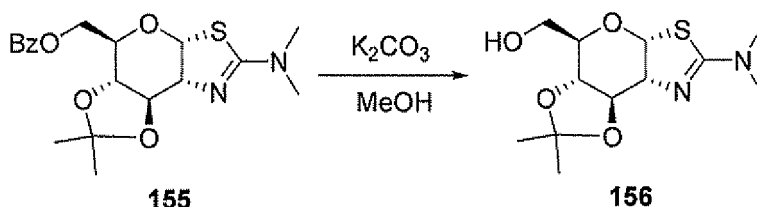


20

Benzoato de [(1R,2R,6R,8R,9S)-4-(dimetilamino)-11,11-dimetil-7,10,12-trioxa-5-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodec-3-en-8-il]metilo (155): A una solución de 154 (3,0 g, 8,5 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (3,2 g, 17 mmol) y 2-metoxiprop-1-eno (6,1 g, 85 mmol) secuencialmente. La solución resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, antes de que la

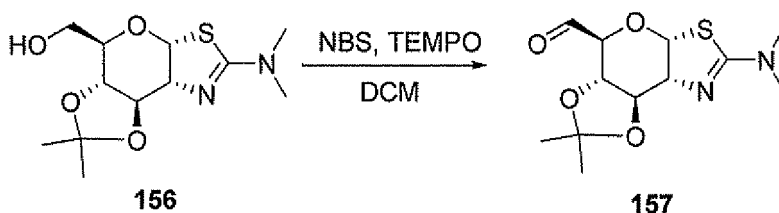
reacción se inactivara mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), que después se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1 %-10 % en éter de petróleo para proporcionar **155** en forma de un sólido de color blanquecino (1,6 g, 48 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 393,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,08-8,05 (m, 2H), 7,63-7,45 (m, 3H), 6,32-6,30 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 2H), 4,41-4,31 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,10 (s, 6H), 1,50 (s, 6H).

Etapa 3



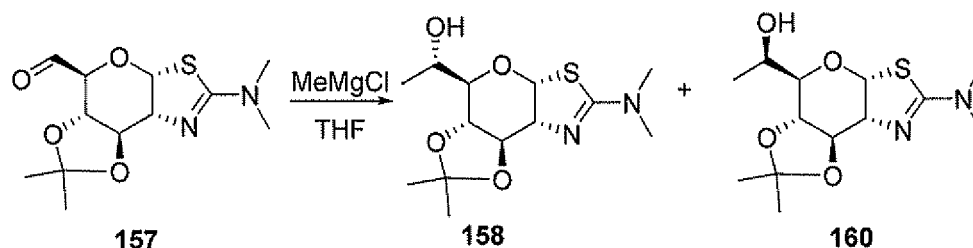
[(1R,2R,6R,8R,9S)-4-(dimetilamino)-11,11-dimetil-7,10,12-trioxa-5-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodec-3-eno-8-il]metanol (156): A una solución de **155** (4,0 g, 10 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió carbonato de potasio (704 mg, 5,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua (20 ml), que después se extrajo con diclorometano (20 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 1 %-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,6 g, 88 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 289,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,36-3,23 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 1,46 (s, 6H).

Etapa 4



(1R,2R,6R,8S,9S)-4-(dimetilamino)-11,11-dimetil-7,10,12-trioxa-5-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodec-3-eno-8-carbaldehído (157): A una solución de **156** (500 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (20 ml) y agua (5 ml) se le añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxil (13 mg, 0,08 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (27 mg, 0,08 mmol), bicarbonato de potasio (788 mg, 7,9 mmol) y *N*-bromosuccinimida (342 mg, 1,9 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de solución acuosa saturada de sulfito de sodio (10 ml), que después se extrajo con diclorometano (10 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 10 % en diclorometano para proporcionar **157** en forma de un sólido de color blanquecino (300 mg, 54 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 287,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H), 6,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,36-3,23 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 1,46 (s, 6H).

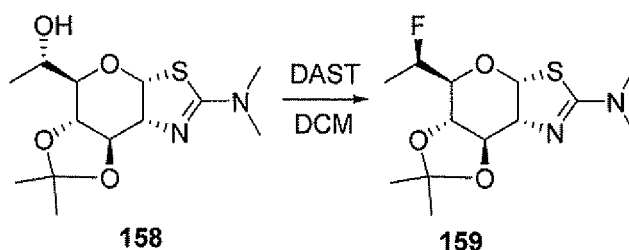
Etapa 5



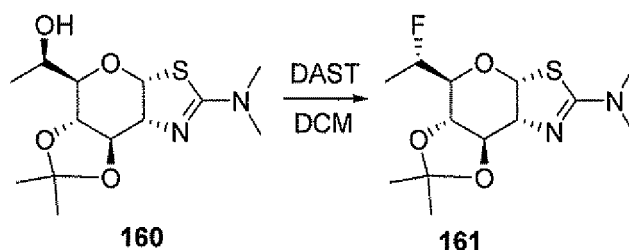
(1S)-1-[(1R,2R,6R,8R,9S)-4-(dimetilamino)-11,11-dimetil-7,10,12-trioxa-5-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodec-3-en-8-il]etan-1-ol (5) y **(1R)-1-[(1R,2R,6R,8R,9S)-4-(dimetilamino)-11,11-dimetil-7,10,12-trioxa-5-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodec-3-en-8-il]etan-1-ol (159)**: A una solución agitada de **157** (1,0 g, 3,1 mmol) en THF

(30 ml) se le añadió MeMgCl (4,6 ml, 4,6 mmol, solución 1 M en THF) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de solución acuosa de NH₄Cl al 10 % (10 ml), que después se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (Chiralpak IC (CFS) 2 * 25 cm, 5 µm Chiral-P (IC) 002S09IC00CJ-MI001, 220 nm, fase móvil: etanol/hexano = 1/1, ejecución de 14 minutos) para proporcionar **158** en forma de un sólido de color blanquecino (230 mg, 23 %, isómero de elución más lenta). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 303,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,16 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,38 (s, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,28 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H); y **160** en forma de un sólido blanquecino (270 mg, 30 %, isómero de elución más rápida). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 303,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,31 (s, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,30-1,22 (m, 3H).

Etapa 6

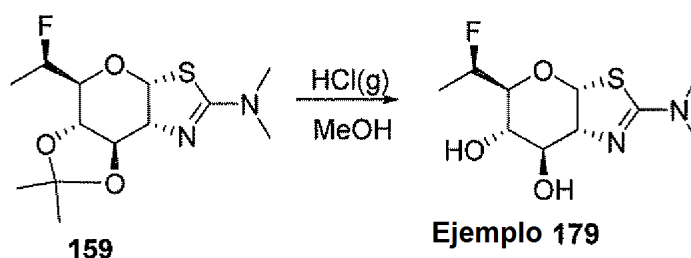


(1*R*,2*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-8-[(1*R*)-1-fluoroetil]-*N,N*,11,11-tetrametil-7,10,12-trioxa-5-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodec-3-en-4-amina (**159**): Una solución de **158** (230 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con DAST (0,6 ml, 5,0 mmol) durante 1 hora a -20 °C y 1 hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml), que después se extrajo con diclorometano (10 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 1 %-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 34 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 305,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,16 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,04-4,85 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 3H), 3,03 (s, 6H), 1,49 (s, 6H), 1,41 (dd, *J* = 6,6 Hz, 24,3 Hz, 3H).



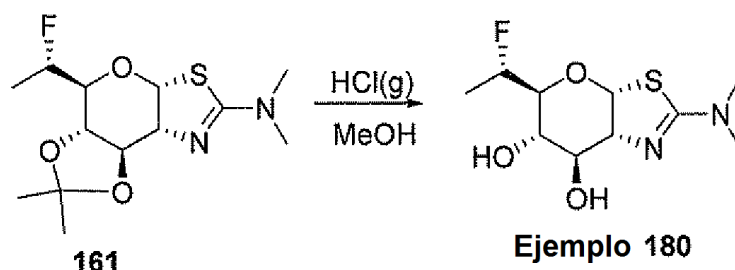
(1*R*,2*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-8-[(1*S*)-1-fluoroetil]-*N,N*,11,11-tetrametil-7,10,12-trioxa-5-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodec-3-en-4-amina (**161**): Usando el mismo procedimiento que en la Etapa 6, el **160** se convirtió en el compuesto del título. El compuesto **161** se obtuvo (160 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 305,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,95-4,76 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,15 (s, 6H), 1,49 (s, 6H), 1,43-1,41 (m, 3H).

Etapa 7



(3*aR*,5*S*,6*S*,7*R*,7*aR*)-2-(dimetilamino)-5-((*R*)-1-fluoroetil)-5,6,7,7*a*-tetrahidro-3*aH*-pirano[3,2-*d*]tiazol-6,7-diol: Una solución de **159** (150 mg, 0,16 mmol) en metanol (10 ml) se trató con HCl acuoso concentrado (1 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente, después, la solución resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo,

que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó con NH₄OH concentrado (1 ml). Después de la retirada de todo el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50,1 mg, 38 %) (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 265,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,97-4,70 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 1,26 (dd, *J* = 6,6 Hz, 26,1 Hz, 3H).



(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol

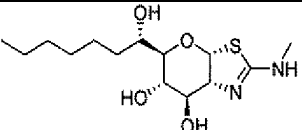
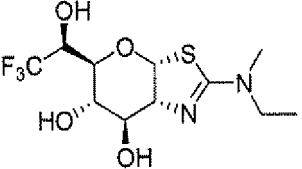
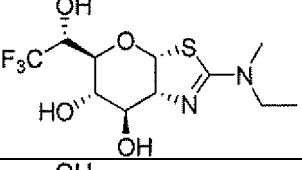
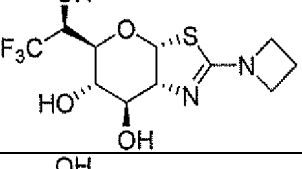
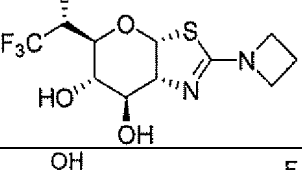
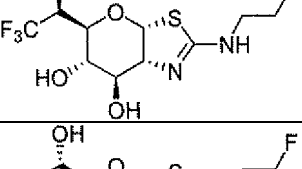
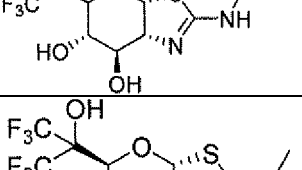
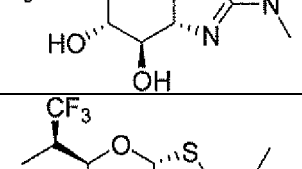
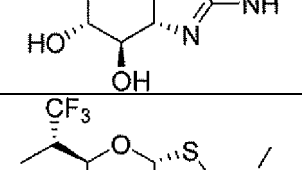
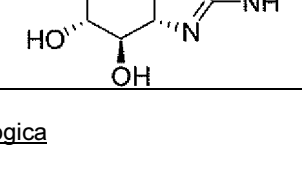
10 **Ejemplo 180.** El compuesto 161 se convirtió en el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente en la Etapa 7. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 23 %). (EN, *m/z*): [M+H]⁺ 265,0; RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 6,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,96-4,73 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,46-3,33 (m, 1H), 2,90 (s, 6H), 1,26 (dd, *J* = 6,6 Hz, 26,1 Hz, 3H).

15

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
181		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-fluoroetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	251,0
182		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((R)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	276,9
183		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	318,9
184		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-fluoroetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	251,0
185		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((S)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	276,9
186		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	318,9

187		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	327,1
188		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	327,1
189		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	314,9
190		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	314,9
191		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	285,0
192		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2-fluoro-1-hidroxi-etil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	267,0
193		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2-fluoro-1-hidroxi-etil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	267,0
194		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2-fluoroetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	251,0
195		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-difluoroetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	269,0
196		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	287,0
197		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	301,0

198		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(propilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	315,0
199		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	343,0
200		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	343,0
201		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	330,9
202		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	331,0
203		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (dos epímeros, relación 1:1)	330,9
204		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	331,0
205		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	331,0
206		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-2-(isoxazolidín-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	291,0
207		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(isoxazolidín-2-il)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	291,0
208		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(S)-1-hidroxi-propil)-5,6,7,7a-tetrahydro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	277,1

209		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxiheptil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	319,0
210		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	331,0
211		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	330,9
212		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	329,0
213		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	329,0
214		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-fluoroetilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	335,0
215		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-fluoroetilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	335,0
216		(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol	384,9
217		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más rápida por HPLC)	301,2
218		(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (Isómero de elución más lenta por HPLC)	301,2

Actividad biológicaEnsayo para la determinación de los valores de K_i para la inhibición de la actividad de la O-GlcNAcasa

Procedimiento experimental para análisis cinéticos

Las reacciones enzimáticas se realizan en una reacción que contiene NaH_2PO_4 50 mM, NaCl 100 mM y BSA al 0,1 % (pH 7,0) usando dihidrato de 4-Metilumbeliferil N-acetil- β -D-glucosaminida 2 mM (Sigma M2133) disuelto en ddH₂O, como sustrato. La cantidad de enzima O-GlcNAcase humana purificada utilizada en la reacción es de 0,7 nM. Se añade compuesto de ensayo de concentraciones variables a la enzima antes del inicio de la reacción. La reacción se realiza a temperatura ambiente en una placa de 96 pocillos y se inicia con la adición de sustrato. La producción de producto fluorescente se mide 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, con 4-metilumbeliferona (Sigma M1381) que se utiliza para producir una curva patrón. La pendiente de la producción del producto se determina para cada concentración de compuesto ensayado y trazado, usando algoritmos de ajuste de curvas convencionales para las curvas de dosis-respuesta sigmoideas. Se determinan los valores para un ajuste de curva logística de cuatros parámetros de los datos.

Los valores de K_i se determinan usando la ecuación de Cheng-Prusoff; la K_m de la O-GlcNAcase por el sustrato es de 0,2 mM.

Los Ejemplos 1 a 218 se probaron en el ensayo descrito anteriormente y mostraron valores de K_i para la inhibición de la O-GlcNAcase en el intervalo de 0,1 nM - 10 μM .

Ensayo para la determinación de los valores de K_i para la inhibición de la actividad de la β -hexosaminidasaProcedimiento experimental para análisis cinéticos

Las reacciones enzimáticas se realizan en una reacción que contiene NaH_2PO_4 50 mM, NaCl 100 mM y BSA al 0,1 % (pH 7,0) usando dihidrato de 4-Metilumbeliferil N-acetil- β -D-glucosaminida 2 mM (Sigma M2133) disuelto en ddH₂O, como sustrato. La cantidad de enzima β hexosaminidasa humana purificada utilizada en la reacción es de 24 nM. Se añade compuesto de ensayo de concentraciones variables a la enzima antes del inicio de la reacción. La reacción se realiza a temperatura ambiente en una placa de 96 pocillos y se inicia con la adición de sustrato. La producción de producto fluorescente se mide 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, con 4-metilumbeliferona (Sigma M1381) que se utiliza para producir una curva patrón. La pendiente de la producción del producto se determina para cada concentración de compuesto ensayado y trazado, usando algoritmos de ajuste de curvas convencionales para las curvas de dosis-respuesta sigmoideas. Se determinan los valores para un ajuste de curva logística de cuatros parámetros de los datos.

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

Cuando se probaron en este ensayo, muchos de los compuestos descritos en el presente documento presentaron valores de K_i para la inhibición de la hexosaminidasa β en el intervalo de 10 nM a más de 100 μM .

La relación de selectividad para la inhibición de O-GlcNAcase sobre β -hexosaminidasa se define en el presente documento como:

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

En general, los compuestos descritos en el presente documento presentan una relación de selectividad en el intervalo de aproximadamente 10 a 100000. Por tanto, muchos de los compuestos de la invención muestran una alta selectividad para la inhibición de la O-GlcNAcase sobre la β -hexosaminidasa.

Ensayo para la determinación de la actividad celular de los compuestos que inhiben la actividad de la O-GlcNAcase

La inhibición de la O-GlcNAcase, que retira O-GlcNAc de proteínas celulares, da como resultado un aumento en el nivel de proteína O-GlcNAcilada en las células. Un aumento de proteína O-GlcNAcilada puede medirse mediante un anticuerpo, tal como RL-2, que se une a proteína O-GlcNAcilada. La cantidad de interacción proteína O-GlcNAcilada:anticuerpo RL2 puede medirse por procedimientos de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA).

Puede utilizarse diversas estirpes celulares de cultivo tisular, que expresan niveles endógenos de O-GlcNAcase; los ejemplos incluyen PC-12 de rata y las células U-87 o SK-N-SH humanas. Las células se siembran en placas de 96 pocillos con aproximadamente 10.000 células/pocillo. Los compuestos que se ensayan se disuelven en DMSO, ya sea solución madre 2 o 10 mM y después se diluyen con DMSO y agua en un proceso de dos etapas usando una estación de trabajo Tecan. Las células se tratan con compuestos diluidos durante 24 horas (5,4 μl en 200 μl de volumen de 1 pocillo) para alcanzar una concentración final de inhibidor deseada para medir una respuesta dependiente de la concentración del compuesto, normalmente, se usan diez etapas de dilución con factor de dilución 3, empezando con 10 μM , para determinar una curva de respuesta a la concentración. Para preparar un lisado de

5 células, los medios de células tratadas con compuesto se retiran, las células se lavan una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y después se lisan durante 5 minutos a temperatura ambiente en 50 µl de reactivo Phosphosafe (Novagen Inc, Madison, WI) con inhibidores de la proteasa y PMSF. El lisado de células se recoge y se transfiere a una nueva placa, que después se usa para recubrir placas de ensayo directamente o se congela a -80 °C hasta que se usan en el procedimiento de ELISA. Si se desea, la concentración de proteína total de las muestras se determina usando 20 µl de la muestra usando el método BCA.

10 La parte ELISA del ensayo se realiza en una placa de 96 pocillos Maxisorp negra que se recubre durante la noche a 4 °C con 100 µl/pocillo del lisado celular (dilución 1:10 del lisado con PBS que contiene inhibidores de proteasa, inhibidores de fosfatasa y PMSF. El día siguiente los pocillos se lavan 3 veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado (solución salina tamponada con Tris con Tween 20 al 0,1 %). Los pocillos se bloquean con 100 µl/pocillo de tampón de bloqueo (solución salina tamponada con Tris con Tween 20 al 0,05 % y albúmina de suero bovino al 2,5 %). Cada pocillo se lava dos veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado. El anticuerpo anti O-GlcNAc RL-2 (Abcam, Cambridge, MA), diluido 1:1000 en tampón de bloqueo, se añade a 100 µl/pocillo. La placa se sella y se incuba a 37 °C durante 2 horas con agitación suave. Después los pocillos se lavan 3 veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado, para detectar la cantidad unida a RL-2 se añade anticuerpo secundario de cabra anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (diluido 1:3000 en tampón de bloqueo) a 100 µl/pocillo. La placa se incuba durante 60 min a 37 °C con agitación suave. Después, cada pocillo se lava 3 veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado. Se añade el reactivo de detección, 100 µl/pocillo de reactivo Amplex Ultra RED (preparado mediante la adición de 30 µl de solución madre 10 mM de Amplex Ultra Red a 10 ml de PBS con 18 µl de peróxido de hidrógeno al 3 %, H₂O₂). Se incuba la reacción de detección durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se lee con excitación a 530 nm y emisión a 590 nm.

25 La cantidad de proteína O-GlcNAcificada, tal como se detecta mediante el ensayo ELISA, se representa gráficamente para cada concentración de compuesto de ensayo usando algoritmos de ajuste de curvas convencionales para las curvas de dosis-respuesta sigmoideas. Se determinan los valores para un ajuste de curva logística de cuatro parámetros de los datos, siendo el punto de inflexión de la curva el valor de la potencia para el compuesto de ensayo.

30 Se muestran datos representativos de los ensayos de unión y basados en células descritos anteriormente en la tabla siguiente. Ciertos compuestos de la invención presentaron una potencia superior en uno o más de estos ensayos en comparación con los compuestos desvelados en el documento WO 2006/092049 y en el documento WO 2008/025170.

Ejemplo n.º	CE50 (nM) por ELISA basado en células	Ki de hOGA (nM) basada en la fluorescencia
1	2,37	0,17
2	1,34	0,05
3	16,69	0,90
4	ND	3,1
8	15,1	0,68
11	0,8	0,3
13	ND	0,4
25	9,01	0,70
27	3,23	0,12
40	139,00	7,95
42	8,75	1,03
47	187,20	6,40
51	22,22	5,1
53	9,26	0,7
57	5,90	0,33
61	25,31	2,46
63	2,57	0,22
65	2,7	0,45
67	17,13	1,25
69	134,10	9,36
71	48,83	9,12
76	3,63	0,18
77	195,80	16,28
80	5,31	0,5
82	97,17	5,84
91	11,85	0,53
95	1,05	0,16
96	4,55	0,19

97	2,79	0,17
98	15,28	1,43
104	17,50	3,63
105	14,74	3,4
141	62,7	0,82
159	27,6	1,25
181	11,3	0,8
191	20,7	0,14
203	38,2	3,16
211	19,5	0,44
215	67,5	1,8

REFERENCIAS

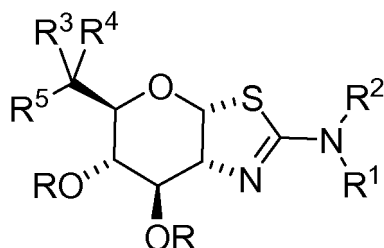
1. C. R. Torres, G. W. Hart, *J Biol Chem* 1984, 259, 3308.
- 5 2. R. S. Haltiwanger, G. D. Holt, G. W. Hart, *J Biol Chem* 1990, 265, 2563.
3. L. K. Kreppel, M. A. Blomberg, G. W. Hart, *J Biol Chem* 1997, 272, 9308.
4. W. A. Lubas, D. W. Frank, M. Krause, J. A. Hanover, *J Biol Chem* 1997, 272, 9316.
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.
- 10 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.
- 15 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 USA* 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.
- 20 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.
- 25 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. Ksiazek-Reding, W. K. Liu, S. H. Yen, *Brain Res* 1992, 597, 209.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 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.
- 5 47. S. Hoyer, in *Frontiers in Clinical Neuroscience: Neurodegeneration and Neuroprotection*, Vol. 541, 2004, págs. 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.
- 10 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.
- 15 56. S. Knapp, C. H. Yang, T. Haimawitz, *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.
- 20 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.
- 25 64. P. Bounelis, J. Liu, Y. Pang, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* 2004, 21 170 Supl. 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, *Solicitud internacional PCT WO* 2006016904 2006.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 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.
- 55 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. Kastenholtz, *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.
- 60 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.
- 65 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.
- 5 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.
- 15 106. 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.
- 20 109. 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.
- 25 114. 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.
- 30 117. 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.
- 35 120. 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.
121. P. H. Liang, W. C. Cheng, Y. L. Lee, H. P. Yu, Y. T. Wu, Y. L. Lin, C. H. Wong, *Chembiochem* 2006, 7, 165.
122. J. J. Liu, M. M. D. Numa, H. T. Liu, S. J. Huang, P. Sears, A. R. Shikhman, C. H. Wong, *Journal of Organic Chemistry* 2004, 69, 6273.
- 40 123. Y. Takaoka, T. Kajimoto, C. H. Wong, *Journal of Organic Chemistry* 1993, 58, 4809.
124. T. M. Wrodnigg, A. E. Stutz, S. G. Withers, *Tetrahedron Letters* 1997, 38, 5463.

REIVINDICACIONES

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



(I)

5

en la que:

cada R es independientemente H o C(O)CH₃;

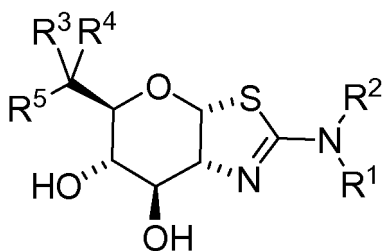
10 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_n-ciclopropilo y -(CH₂)_n-ciclobutilo en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4; o R¹ y R² pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar azetidina, pirrolidina, piperidina o isoxazolidina, estando dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_n-ciclopropilo y -(CH₂)_n-ciclobutilo, azetidina, pirrolidina, piperidina e isoxazolidina opcionalmente mono-sustituídos con fluoro, hidroxilo o metilo;

15 R³ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente mono-sustituído con fluoro u OH;

20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, F, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cada uno, aparte de H o F, opcionalmente mono-sustituído con fluoro u OH; o R³ y R⁴ y el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar vinilo o un anillo carbocíclico o un heterocíclico de 3 a 7 miembros, conteniendo dicho anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, opcionalmente, un doble enlace y estando opcionalmente mono-sustituído con fluoro u OH;

o un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

25



(Ia)

en la que:

30 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆ y ciclopropilmetilo; o R¹ y R² pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar azetidina o pirrolidina, estando dichos alquilo C₁₋₆, ciclopropilmetilo, azetidina o pirrolidina opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fluoro y metilo;

35 R³ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fluoro y OH; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, F, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈, cada uno, excluyendo el hidrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fluoro y OH; o R³ y R⁴ y el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un anillo carbocíclico de 5 miembros que contiene opcionalmente un doble enlace y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fluoro y OH;

40 R⁵ se selecciona entre H, F, OH y OC(O)CH₃;

con la condición de que cuando R⁴ es F, entonces R⁵ es distinto de OH y OC(O)CH₃.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (I) en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo

que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_n-ciclopropilo y -(CH₂)_n-ciclobutilo en los que n es 0, 1, 2, 3 o 4; o R¹ y R² pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar azetidina, pirrolidina o piperidina, estando dichos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_n-ciclopropilo y -(CH₂)_n-ciclobutilo, azetidina, pirrolidina y piperidina opcionalmente mono-sustituidos con fluoro o metilo.

5

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que cada R es H.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que:

10 R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₄;
R³ es alquilo C₁₋₆;
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₆; y
R⁵ es OH.

15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que:

R¹ y R² son independientemente metilo o etilo;
R³ es metilo o etilo; y
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, metilo y etilo.

20

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R³ y R⁴ y el átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, conteniendo dicho anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, opcionalmente, un doble enlace y estando opcionalmente mono-sustituido con fluoro u OH.

25

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (Ia), en el que todas las variables son como se han definido en la reivindicación 1.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R³ es CF₃ y R⁵ es OH.

30

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del siguiente grupo:

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR, 6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxietil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 35 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(2-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-etil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 40 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-etil-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 45 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-difluoroetil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxietil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxietil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxipropil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 50 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxipropil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxil-2-metilpropil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 55 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroxil(pyridin-3-il)metil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(hidroxil(fenil)metil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxialil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxialil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxil-2-metilalil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 60 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxibut-3-enil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxibut-3-enil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 65 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-hidroxietil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-ciclopropil(hidroxi)metil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-

- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((S)-1-hidroxiailil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((R)-1-hidroxi-but-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 5 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-il)-5-((S)-1-hidroxi-but-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-hidroxi-propan-2-il)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxi-propil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxiailil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxiailil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-but-3-enil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-but-3-enil)-2-(metil(propil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 20 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-hidroxi-propan-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-propil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-propil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxiailil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 25 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(propilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metoksi(metil)amino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 30 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(propilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 35 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metoksi(metil)amino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-hidroxi-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1-hidroxi-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 40 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-fluoroetil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-butil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-butil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-pentil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 45 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-pentil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-hexil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidropirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-hexil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-2-metilailil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 50 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-propil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-but-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 55 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-(1-hidroxi-but-3-enil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ciclopropilmetilamino)-5-((S)-1-hidroxiailil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 60 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-ciclopropiletilamino)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-ciclopropiletilamino)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-ciclopropiletilamino)-5-(2-hidroxi-propan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 65 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((S)-1-hidroxi-butil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((S)-1-hidroxi-pentil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 5 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1-hidroxi-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-butil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-pentil)-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-difluoroetil)-2-(metoksi(metil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 10 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-etil-2-(etil(metil)amino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetid-1-il)-5-etil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetid-1-il)-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-etil-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-etil-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 15 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxiciclopentil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1-hidroxiciclopent-3-enil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 20 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(2-fluoropropan-2-il)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-(prop-1-en-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-Fluoroetilamino)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(3-Fluoropropilamino)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 25 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(3-Hidroxi-propil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2-hidroxi-etil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(1,1-difluoroetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 30 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-2-fluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 35 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-2-fluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(2-fluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-difluoroetil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 40 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 45 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 50 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol;
- 55 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 60 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((R)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((S)-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- 65 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-hidroxi-etilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(2-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(2,2-difluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(2S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol;
 5 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-[(2R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]-3aH,5H,6H,7H,7aH-pirano[3,2-d][1,3]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-amino-5-vinil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-amino-5-etyl-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 10 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1-fluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1-fluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-fluoroetyl)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((R)-1-fluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1,2,2,2-tetrafluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 15 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-fluoroetyl)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((S)-1-fluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1,2,2,2-tetrafluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 20 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 25 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2,2-difluoro-1-hidroxietyl)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 30 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((S)-2-fluoro-1-hidroxietyl)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-((R)-2-fluoro-1-hidroxietyl)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2-fluoroetyl)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(2,2-difluoroetyl)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 35 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(metilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(propilamino)-5-(2,2,2-trifluoroetyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 40 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 45 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 50 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((R)-1-hidroxietyl)-2-(isoxazolidín-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxietyl)-2-(isoxazolidín-2-il)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-((S)-1-hidroxiopropil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 55 (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-((S)-1-hidroxiheptil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etil(metil)amino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 60 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidín-1-il)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-fluoroetilamino)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
 65 (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(2-fluoroetilamino)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

d]tiazol-6,7-diol;

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

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

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

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

10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que: cada R es H, R⁵ es OH, R³ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente mono-sustituido con fluoro o hidroxi y R⁴ es H.

15 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que: cada R es H, R⁵ es H, R³ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente mono-sustituido con fluoro o hidroxi y R⁴ es H o alquilo C₁₋₆.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente mono-sustituido con hidroxi y R² es H.

20 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de una o más del grupo que consiste en una enfermedad inflamatoria, una alergia, asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinófilas, hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fibrosis pulmonar idiopática, EPI asociada a la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis, anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergia a medicamentos, alergia a las picaduras de insectos, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo de injertos, rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondiloartropatía, esclerodermia, psoriasis, psoriasis mediada por linfocitos T, dermatosis inflamatoria, dermatitis, 30 eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria, vasculitis, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad, miositis eosinófila, fascitis eosinófila, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, 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, ictus, neuroprotección.

40 15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad neurodegenerativa, una taupatía, cáncer y estrés.