

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 852**

21 Número de solicitud: 201030867

51 Int. Cl.:

C07H 19/044 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **04.06.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.2011**

Fecha de la concesión: **18.10.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **30.10.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
30.10.2012

73 Titular/es:
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC)**
c/ Serrano nº 117
28006 Madrid, ES y
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

72 Inventor/es:
GARCIA FERNANDEZ, Jose M.;
SANCHEZ FERNANDEZ, Elena;
ORTIZ MELLET, Carmen y
RISQUEZ-CUADRO, Rocio

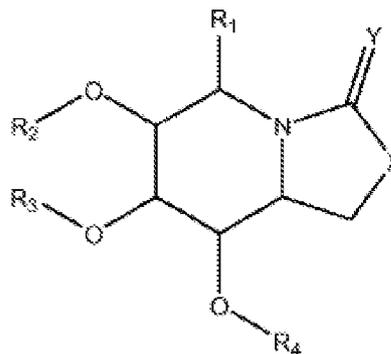
74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **DERIVADOS SP² IMNOAZÚCAR COMO INHIBIDORES DE LAS α-GLICOSIDASAS.**

57 Resumen:

Derivados sp² imnoazúcar como inhibidores de las α-glicosidasas.

Derivados glicosilados de fórmula I, donde los significados para los distintos sustituyentes son los indicados en la descripción. Estos compuestos son útiles como inhibidores de las α-glicosidasas.



I

ES 2 370 852 B1

DESCRIPCIÓN

Derivados sp^2 iminoazúcar como inhibidores de las α -glicosidasas.

5 La presente invención se refiere a una nueva serie de análogos de carbohidratos, así como a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a su uso en terapia.

Estado de la técnica anterior

10 El potencial de los iminoazúcares como inhibidores de las glicosil hidrolasas en terapias dirigidas al cáncer, infecciones virales, tuberculosis, diabetes y desórdenes de almacenamiento de glicoesfingolípidos, ha llevado al descubrimiento de muchos tipos de estructuras naturales y sintéticas que ayudan a desentrañar tanto el mecanismo de acción de las glicosidasas como al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos. Sin embargo, a pesar de que estos compuestos imitan características moleculares críticas de los correspondientes sustratos, su selectividad de acción frente a diferentes isoenzimas es generalmente baja, lo que representa un serio obstáculo para el desarrollo de fármacos. Este hecho, junto con la pobre permeabilidad celular derivada de su naturaleza altamente hidrofílica, es probablemente responsable del fracaso que los iminoazúcares han experimentado en la mayoría de los ensayos clínicos. Dos ejemplos representativos de este tipo de compuestos son los alcaloides 1-desoxinojirimicina y castanospermina, que son potentes inhibidores de las α -glicosidasas neutras (α -glicosidasas I y II) que participan en el procesamiento de *N*-glicoproteínas en el retículo endoplasmático (RE). Dado que hay evidencias de que la glicosidación anormal de glicoproteínas y glicolípidos desempeña un papel crucial en varios procesos fisiopatológicos implicados en la progresión tumoral, tanto 1-desoxinojirimicina como castanospermina serían prometedores como agentes anticancerígenos si se resolviesen los problemas mencionados.

25 En este sentido han desarrollado profármacos anfífilos, tales como la 6-*O*-butanoílcastanospermina, para mejorar la capacidad de traspasar la membrana celular; sin embargo, estos compuestos también inhiben la α - y β -glicosidasas lisosomial y la glucoamilasa intestinal, dando lugar a muchos efectos secundarios.

30 El intento de desarrollar inhibidores más selectivos de las α -glicosidasas neutras del RE modificando químicamente los alcaloides naturales ha resultado infructuoso. Alternativamente, se han desarrollado derivados de sp^2 -iminoazúcar que han permitido la síntesis de una nueva familia de glicomiméticos en la que el átomo de oxígeno endocíclico típico de los monosacáridos fue sustituido por un átomo de nitrógeno de tipo pseudoamida (como, por ejemplo, los grupos carbamato, tiocarbamato, urea, tiourea o guanidina) con un carácter sp^2 acusado. El solapamiento muy eficaz entre el orbital *p*, que aloja el par de electrones de no enlace del átomo de nitrógeno, y el orbital σ^* del enlace C-O pseudoanomérico, se traduce en un aumento importante de la contribución orbitalica al efecto anomérico, fijando la orientación axial en disolución acuosa. En consecuencia, estos compuestos presentan complementariedad estereoquímica con los α -glicósidos, lo que se traduce en una selectividad α -anomérica muy alta en su inhibición de glicosidasas. Cabe destacar que los sp^2 -iminoazúcares bicíclicos "reductores" con estructura de 5-hidroxi-2-oxacastanospermina muestran una notable selectividad entre diferentes α -glicosidasas, con preferencia por las isoformas neutras. Por otro lado, la epimerización en el centro hemiaminámico ("anomerización") es posible en el sitio activo de las glicosidasas. Así, la selectividad anomérica puede pasar de α a β dependiendo de la naturaleza del segmento pseudoamídico y de la incorporación de sustituyentes en el anillo de cinco vértices de la estructura. En cualquier caso, la mayor actividad inhibitoria de las enzimas que actúan en condiciones neutras (pH 45 7.3) con respecto a condiciones ácidas (pH 5.2) es una característica general de estos compuestos, que puede proporcionar oportunidades únicas para el diseño de inhibidores más selectivos de las α -glicosidasas neutras del RE, lo que daría lugar a compuestos más adecuados para el tratamiento del cáncer sin afectar al funcionamiento de los lisosomas.

50 Por tanto, sería deseable proporcionar nuevos compuestos que sean capaces de inhibir las α -glicosidasas neutras del RE selectivamente, y que sean buenos candidatos a fármacos. Los compuestos deberían presentar una buena actividad en ensayos farmacológicos *in vivo*, una buena absorción oral cuando se administran por vía oral, así como ser metabólicamente estables y presentar un perfil farmacocinético favorable. Además, los compuestos deberían no ser tóxicos y presentar pocos efectos secundarios.

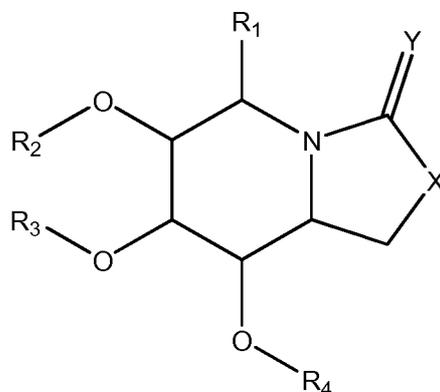
55

60

65

Explicación de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I



I

30 donde:

X representa O, S o -NR₅;

Y representa O o S;

35 R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueno, C₂₋₁₂alquino, -COR₆, -CONR₆R₆, -COCONR₆R₆, -SR₆, -SOR₆, -SO₂R₆, -SO₂NR₆R₆, -SO₂NR₅COR₆, -NR₆R₆, -NR₅COR₆, -NR₅(C=O)NR₆R₆, -NR₅(C=S)NR₆R₆, -NR₅(C=NR₅)NR₆R₆, -NR₅CO₂R₆ o -NR₅SO₂R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueno y C₂₋₁₂alquino están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R₇;

40 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueno, C₂₋₁₂alquino, -COR₆, -CONR₆R₆, o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueno y C₂₋₁₂alquino están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

45 o bien dos grupos R₁ y R₂ están opcionalmente unidos formando un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico en cuyo caso puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, S y O, que puede ser saturado o parcialmente insaturado, y donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y que está opcionalmente sustituido por uno o más R₈

50 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueno, C₂₋₁₂alquino, -COR₆, -CONR₆R₆, o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueno y C₂₋₁₂alquino están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

55 cada R₅ representa hidrógeno o C₁₋₁₂ alquilo;

cada R₆ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, haloC₁₋₁₂alquilo, C₁₋₁₂alcoxiC₁₋₁₂alquilo, hidroxyc₁₋₁₂alquilo, cianoC₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

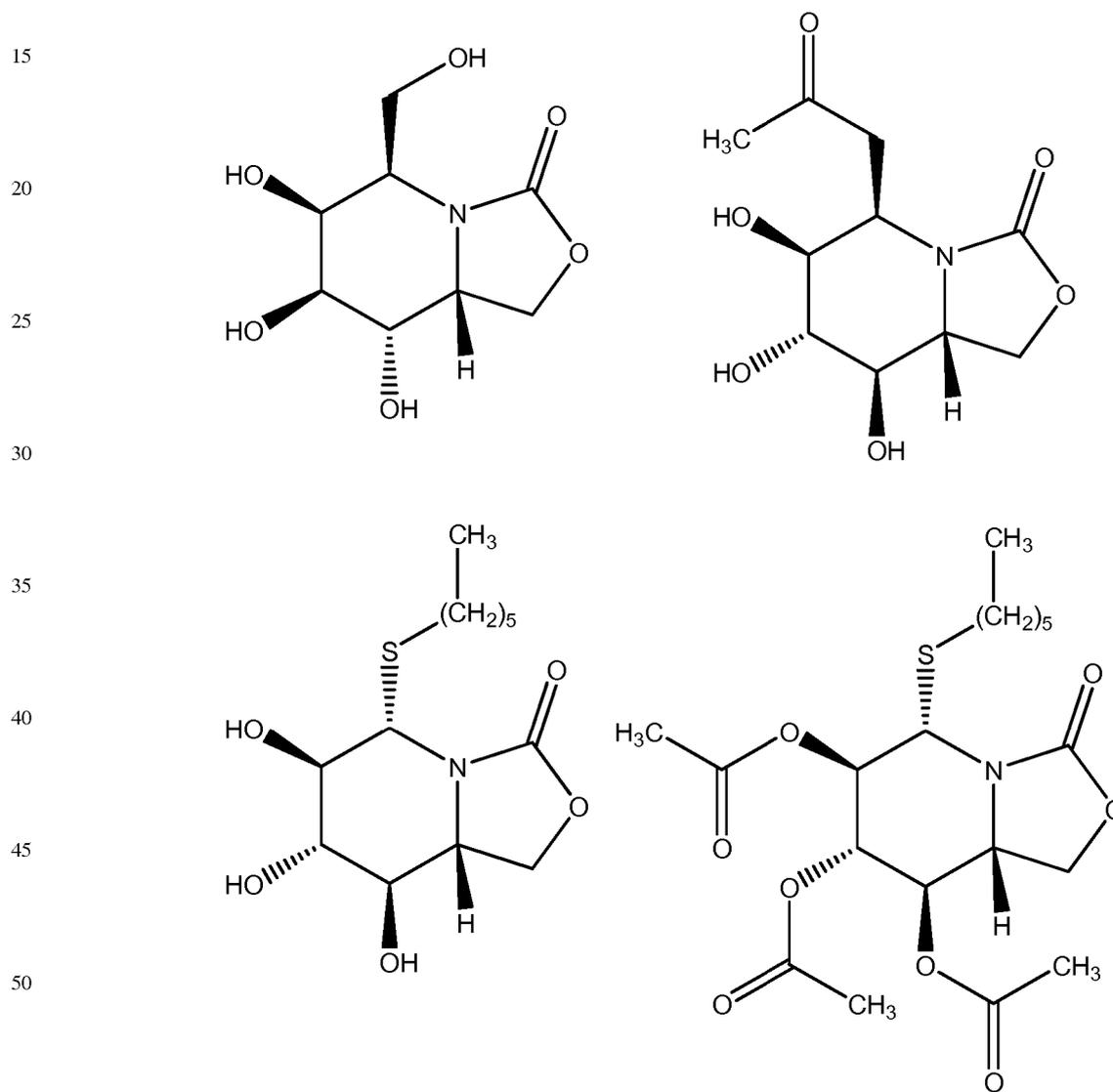
60 cada R₇ independientemente representa halógeno, -CN, -NO₂, -COR₉, -CO₂R₉, -CONR₉R₉, -OR₉, -OCOR₉, -OCONR₉R₉, -OCO₂R₉, -SR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -SO₂NR₅COR₉, -NR₉R₉, -NR₅COR₉, -NR₅CONR₉R₉, -NR₅CO₂R₉, -NR₅SO₂R₉ o Cy₁, donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

65 cada R₈ representa independientemente C₁₋₁₂alquilo, hidroxyc₁₋₁₂alquilo, haloC₁₋₁₂alquilo, C₁₋₁₂alcoxiC₁₋₁₂alquilo, halógeno, -CN, -NO₂, -COR₉, -CO₂R₉, -CONR₉R₉, -OR₉, -OCOR₉, -OCONR₉R₉, -OCO₂R₉, -SR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -SO₂NR₅COR₉, -NR₉R₉, -NR₅COR₉, -NR₅CONR₉R₉, -NR₅CO₂R₉ o -NR₅SO₂R₉;

cada R_9 representa independientemente hidrógeno, C_{1-12} alquilo, halo C_{1-12} alquilo, C_{1-12} alcoxi C_{1-12} alquilo, hidroxialquilo o cianoalquilo; y

5 cada Cy_1 representa independientemente un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico en cuyo caso puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, S y O, donde Cy_1 puede ser saturado o parcialmente insaturado, y puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 ,

10 con la condición de que los siguientes compuestos están excluidos:

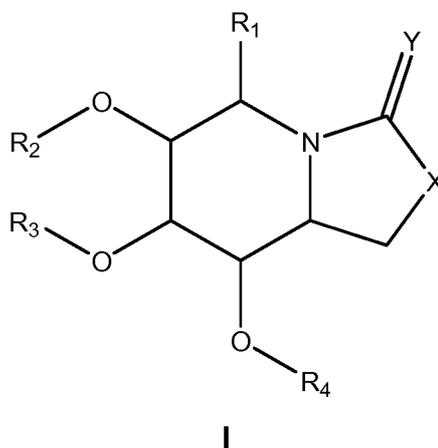


La presente invención también se refiere a las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula I.

60 Algunos compuestos de fórmula I pueden poseer centros quirales, los cuales pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. La presente invención se refiere a cada uno de los estereoisómeros individuales así como a sus mezclas.

65 Los compuestos de fórmula I son inhibidores de glicosidasas y pueden ser por tanto útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por glicosidasas.

Así, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I



25 o una sal del mismo, donde:

X representa O, S o -NR₅;

Y representa O o S;

30 R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueniilo, C₂₋₁₂alquinilo, -COR₆, -CONR₆R₆, -COCONR₆R₆, -SR₆, -SOR₆, -SO₂R₆, -SO₂NR₆R₆, -SO₂NR₅COR₆, -NR₆R₆, -NR₅COR₆, -NR₅(C=O)NR₆R₆, -NR₅(C=S)NR₆R₆, -NR₅(C=NR₅)NR₆R₆, -NR₅CO₂R₆ o -NR₅SO₂R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueniilo y C₂₋₁₂alquinilo están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R₇;

35 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueniilo, C₂₋₁₂alquinilo, -COR₆, -CONR₆R₆, o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueniilo y C₂₋₁₂alquinilo están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

40 o bien dos grupos R₁ y R₂ están opcionalmente unidos formando un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico en cuyo caso puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, S y O, que puede ser saturado o parcialmente insaturado, y donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y que está opcionalmente sustituido por uno o más R₈.

45 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueniilo, C₂₋₁₂alquinilo, -COR₆, -CONR₆R₆, o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alqueniilo y C₂₋₁₂alquinilo están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

50 cada R₅ representa hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo;

cada R₆ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, haloC₁₋₁₂alquilo, C₁₋₁₂alcoxiC₁₋₁₂alquilo, hidroxiciC₁₋₁₂alquilo, cianoC₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

55 cada R₇ independientemente representa halógeno, -CN, -NO₂, -COR₉, -CO₂R₉, -CONR₉R₉, -OR₉, -OCOR₉, -OCONR₉R₉, -OCO₂R₉, -SR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -SO₂NR₅COR₉, -NR₉R₉, -NR₅COR₉, -NR₅CONR₉R₉, -NR₅CO₂R₉, -NR₅SO₂R₉ o Cy₁, donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

60 cada R₈ representa independientemente C₁₋₁₂alquilo, hidroxiciC₁₋₁₂alquilo, haloC₁₋₁₂alquilo, C₁₋₁₂alcoxiC₁₋₁₂alquilo, halógeno, -CN, -NO₂, -COR₉, -CO₂R₉, -CONR₉R₉, -OR₉, -OCOR₉, -OCONR₉R₉, -OCO₂R₉, -SR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -SO₂NR₅COR₉, -NR₉R₉, -NR₅COR₉, -NR₅CONR₉R₉, -NR₅CO₂R₉ o -NR₅SO₂R₉;

cada R₉ representa independientemente hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, haloC₁₋₁₂alquilo, C₁₋₁₂alcoxiC₁₋₁₂alquilo, hidroxiciC₁₋₁₂alquilo o cianoC₁₋₁₂alquilo; y

65 cada Cy₁ representa independientemente un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico en cuyo caso puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, S y O, donde Cy₁ puede ser saturado o parcialmente insaturado, y puede estar unido al resto de la molécula a través

de cualquier átomo de C o N disponible, y donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂,

con la condición de que los siguientes compuestos están excluidos:

5

10

15

20

25

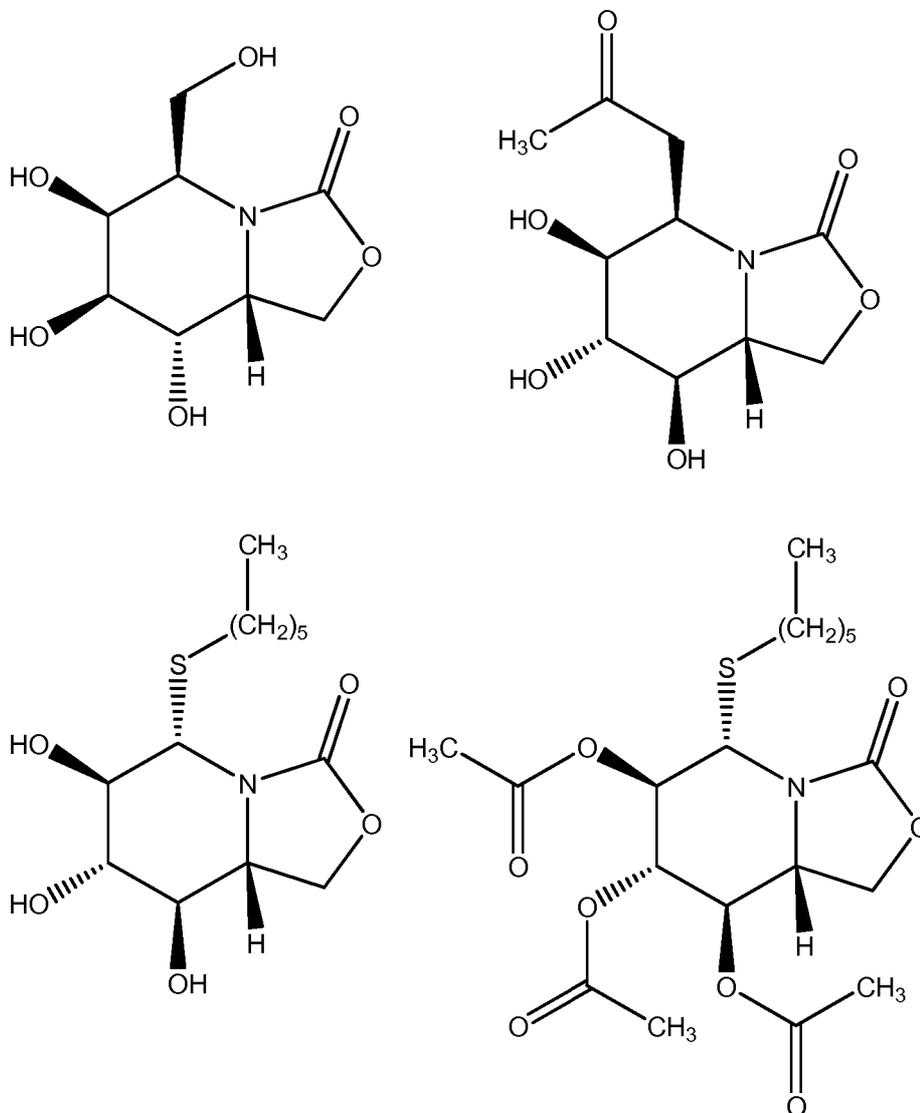
30

35

40

45

50



para ser usado en terapia.

55

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

60

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por las α -glicosidasas.

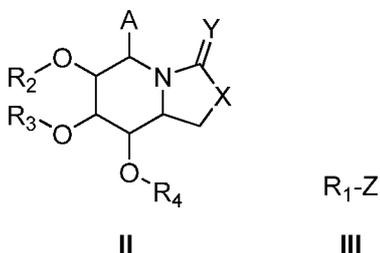
65

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de cáncer, infecciones virales, tuberculosis, diabetes y desórdenes de almacenamiento de glicoesfingolípidos. Preferiblemente, la enfermedad se selecciona de cáncer. Aún más preferiblemente, la enfermedad se selecciona de cáncer de pulmón, páncreas, colon, próstata, piel y mama. Y aún más preferiblemente, la enfermedad se selecciona de cáncer de mama.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III:

5

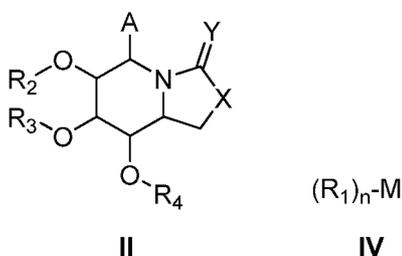


donde A representa un grupo halógeno; Z representa un grupo nucleófilo; y donde X, Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado descrito anteriormente; o

20

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IV:

25



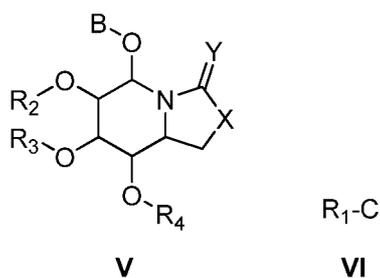
30

35 donde R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo o C₂₋₁₂alquinilo, donde cada C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo o C₂₋₁₂alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más R₇; A representa un grupo halógeno; M representa un metal, n representa 1 a 4; y donde X, Y, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado descrito anteriormente; o

40

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI:

45



50

55 donde B representa hidrógeno o -COR₆; C representa -NH₂, -SH o -CN; R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo o C₂₋₁₂alquinilo, donde cada C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo o C₂₋₁₂alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y donde X, Y, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado descrito anteriormente; o

60

(d) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I.

65

En las definiciones anteriores, el término C₁₋₁₂alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de C. Ejemplos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, ventilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

Un grupo C₂₋₁₂alquenilo significa una cadena alquílica lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de C, y que además contiene de uno a seis dobles enlaces. Ejemplos incluyen los grupos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo,

isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo, 1-nonenilo, 1-decenilo, 1-undecenilo y 1-dodecenilo.

5 Un grupo C_{2-12} alquino significa una cadena alquínica lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de C, y que además contiene de uno a seis triples enlaces. Ejemplos incluyen los grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1,3-butadiinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, 1-octinilo, 1-noninilo, 1-decinilo, 1-undecinilo y 1-dodecinilo.

10 Un grupo C_{1-12} alcoxi, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo $-OC_{1-12}$ alquilo, donde la parte C_{1-12} alquilo tiene el mismo significado descrito anteriormente. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi y nonoxi.

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

15 Un grupo C_{1-12} alcoxi C_{1-12} alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-12} alquilo por uno o más grupos C_{1-12} alcoxi según se han definido anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo, isobutoximetilo, *sec*-butoximetilo, *tert*-butoximetilo, dimetoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1,2-dietoxietilo, 1-butoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-butoxipropilo, 1-metoxi-2-etoxipropilo, 2-*sec*-butoxietilo, 3-*tert*-butoxipropilo y 4-metoxibutilo.

20 Un grupo halo C_{1-12} alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-12} alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o yodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo y nonafluorobutilo.

25 Un grupo hidroxio C_{1-12} alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-12} alquilo por uno o más grupos hidroxilo. Ejemplos incluyen, entre otros, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo y 1-hidroxibutilo.

30 Un grupo ciano C_{1-12} alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-12} alquilo por uno o más grupos ciano. Ejemplos, incluyen entre otros, los grupos cianometilo, dicianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 2,3-dicianopropilo y 4-cianobutilo.

35 Un grupo Cy_1 se refiere a un heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros con la condición de que el anillo es saturado o parcialmente insaturado. Cuando Cy_1 es bicíclico el segundo anillo puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. Cy_1 contiene en total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Cy_1 puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible. Cuando Cy_1 es un anillo bicíclico, éste puede estar formado por dos anillos fusionados a través de dos átomos adyacentes de C o N, o a través de dos átomos no adyacentes de C o N formando un anillo con puente, o bien puede estar formado por dos anillos unidos a través de un sólo átomo de C formando un anillo de tipo espirano. En Cy_1 uno o más átomos de C o S de cualquier anillo saturado o parcialmente insaturado pueden estar opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 . El grupo Cy_1 puede estar opcionalmente sustituido según se indica en la definición de la fórmula I, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados en cualquier posición disponible de cualquiera de los anillos. Ejemplos de grupos Cy_1 incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidínilo, azepanilo, aziridínilo, azetidínilo, 1,4-diazepanilo, pirrolidínilo, oxiranilo, oxetanilo, isoxazolidínilo, oxazolidínilo, pirazolidínilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, piperidínilo, homopiperidínilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-oxo-azepanilo, 2-oxo-azetidínilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 2-oxo-pirrolidínilo, 2-oxo-piperazinilo, 2-oxo-piperidínilo, 3-oxo-piperidínilo, 4-oxo-piperidínilo, 2-oxo-imidazolidínilo, 2-oxo-oxazolidínilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 2-oxo-1,2-dihidropirazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidínilo, 3-oxo-2,3-dihidropiridazilo, tetrahidrofuranilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiranilo, perhidroisoquinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinilo, 4-oxo-3,4-dihidroquinazolinilo, 5-aza-biciclo[2.1.1]hexanilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazinilo, 2*H*-espiro[benzofuran-3,4'-piperidínilo], 3*H*-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidínilo], 2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-onilo, 2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-onilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-6-onilo y 6-aza-biciclo[3.2.1]octan-7-onilo.

60 En la definición anterior de Cy_1 , cuando los ejemplos especificados se refieren a un anillo bicíclico en términos generales, se incluyen todas las disposiciones posibles de los átomos.

65 Cuando en las definiciones usadas a lo largo de la presente descripción para grupos cíclicos los ejemplos especificados se refieren a un radical de un anillo en términos generales, por ejemplo tetrahidrofurano, se incluyen todas las posiciones de unión posibles, excepto que en la definición del grupo correspondiente se indique alguna limitación al respecto, en cuyo caso dicha limitación aplica. Así, por ejemplo, en la definición de Cy_1 , que no incluye ninguna limitación respecto a la posición de unión, el término tetrahidrofurano incluye 2-tetrahidrofurano y 3-tetrahidrofurano.

El término “grupo nucleófilo” se refiere a una especie que reacciona cediendo un par de electrones libres a otra especie combinándose y enlazándose covalentemente con ella. Un nucleófilo puede ser un anión o una molécula neutra con un par de electrones libres. Los nucleófilos se pueden clasificar según su naturaleza química en nucleófilos de carbono tales como carbaniones (tales como los reactivos organometálicos), nucleófilos de oxígeno tales como agua, alcoholes, y sales de ácidos carboxílicos, nucleófilos de nitrógeno tales como aminas y nucleófilos de azufre tales como hidrógenosulfuro, tioles, tiolatos y sulfuros. Ejemplos de grupos nucleófilos incluyen, entre otros, agua, metanol, etanotiol, propionato sódico, 1-propanilamina, 1-octilamina, 1,1-dietilamina, 1-octanotiol, sulfuro de dimetilo, bromuro de metil magnesio, trimetilaluminio, y triocetilaluminio.

El término “reactivo organometálico” se refiere a un compuesto en el que los átomos de carbono forman enlaces covalentes, es decir, comparten electrones, con un átomo metálico. La característica de estos compuestos es la presencia de enlaces entre átomos de metal y de carbono (que pueden ser sencillos, dobles o triples) y por tanto no se consideran organometálicos aquellos compuestos en que un metal se une a una molécula o fragmento por un átomo distinto del carbono. Formalmente, los compuestos organometálicos son aquellos que poseen, de forma directa, enlaces entre átomos de metal (o metaloides) y átomos de carbono, $M^{+δ}-C^{-δ}$, de mayor o menor polaridad. Es decir, un compuesto es considerado como organometálico si este contiene al menos un enlace carbono-metal. Ejemplos de reactivos organometálicos incluyen, entre otros, bromuro de metil magnesio, cloruro de metil magnesio, metil litio, butil litio, etil sodio, triocetilaluminio, cloruro de etil mercurio, yoduro de metil magnesio, dietilmagnesio, cloruro de metil zinc, dimetilcadmio y metilpotasio.

El término “metal” se refiere a los elementos de carácter metálico de los grupos 1, 2, 3 y 4 de la tabla periódica así como a los elementos de transición. El estado de oxidación de los metales varía entre +1 y +7. Ejemplos de metal incluyen, entre otros, litio, sodio, potasio, berilio, magnesio, calcio, scandio, titanio, zirconio, vanadio, cromo, manganeso, hierro, osmio, níquel, paladio, platino, cobre, plata, oro, zinc, cadmio, mercurio, aluminio, estaño y plomo. Preferiblemente el término metal se refiere a litio, magnesio, titanio, paladio, platino, cobre, plata, oro, zinc, cadmio, mercurio, aluminio, estaño y plomo. Más aún preferiblemente el término metal se refiere a litio, magnesio, titanio, paladio, cobre, plata, oro, zinc, aluminio y estaño. Y, aún más preferiblemente el término metal se refiere a litio, magnesio y aluminio.

La expresión “opcionalmente sustituido por uno o más” significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1, 2 ó 3 sustituyentes y aún más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados sobre cualquier posición disponible.

Cuando un ciclo no aromático esté como sustituyente de un ciclo no aromático, éste puede estar reemplazando un átomo de hidrógeno, o bien puede reemplazar dos átomos de hidrógeno sobre un mismo átomo de C formando así un anillo de tipo espirano. Igualmente, cuando un ciclo no aromático esté como sustituyente de un grupo alquilo, alqueno o alquino, éste puede estar reemplazando un átomo de hidrógeno, o bien puede reemplazar dos átomos de hidrógeno sobre un mismo átomo de C.

Cuando en una definición de un sustituyente aparecen dos o más grupos con la misma numeración (por ejemplo $CONR_6R_6$, $-NR_9R_9$, $-CONR_9R_9$, etc.), esto no significa que tengan que ser idénticos. Cada uno de ellos se selecciona independientemente de la lista de posibles significados dada para dicho grupo, y por tanto pueden ser iguales o diferentes.

A lo largo de la presente descripción, las expresiones “tratamiento” de una enfermedad, “tratar” una enfermedad u otras expresiones gramaticalmente relacionadas se refieren tanto a tratamiento curativo como a tratamiento paliativo o tratamiento profiláctico de dicha enfermedad.

La invención se refiere pues a los compuestos de fórmula I según se han definido anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde X representa O.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde X representa S.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde X representa $-NR_5$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde Y representa O.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde Y representa S.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O; y

Y representa O.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O; y

5 Y representa S.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_1 representa C_{1-12} alquilo, C_{2-12} alqueno, C_{2-12} alquino, $-SR_6$, $-NR_6R_6$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5(C=O)NR_6R_6$, $-NR_5(C=S)NR_6R_6$ o $-NR_5(C=NR_5)NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, C_{2-12} alqueno y C_{2-12} alquino están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$, $-NR_6R_6$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5(C=O)NR_6R_6$, $-NR_5(C=S)NR_6R_6$ o $-NR_5(C=NR_5)NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

25 X representa O; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$, $-NR_6R_6$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5(C=O)NR_6R_6$, $-NR_5(C=S)NR_6R_6$ o $-NR_5(C=NR_5)NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

35 X representa O; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

40 X representa O; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

45 Y representa O; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$, $-NR_6R_6$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5(C=O)NR_6R_6$, $-NR_5(C=S)NR_6R_6$ o $-NR_5(C=NR_5)NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

55 Y representa O; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

60 Y representa O; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa S; y

5 R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$, $-NR_6R_6$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5(C=O)NR_6R_6$, $-NR_5(C=S)NR_6R_6$ o $-NR_5(C=NR_5)NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

10

Y representa S; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

15

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa S; y

20

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

25

X representa O;

Y representa O; y

30

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$, $-NR_6R_6$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5(C=O)NR_6R_6$, $-NR_5(C=S)NR_6R_6$ o $-NR_5(C=NR_5)NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

35

X representa O;

Y representa O; y

40

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

45

X representa O;

Y representa O; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

50

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

55

Y representa S; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$, $-NR_6R_6$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5(C=O)NR_6R_6$, $-NR_5(C=S)NR_6R_6$ o $-NR_5(C=NR_5)NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

60

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

65

Y representa S; y

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

5 Y representa S; y

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇.

10 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, -COR₆, -CONR₆R₆ o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈.

15 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R₂ representa hidrógeno.

20

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O; y

25 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

30

Y representa O; y

35 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

40

Y representa S; y

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

45 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

Y representa O; y

50

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

55 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

Y representa O; y

60

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

65 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 , preferiblemente R_2 representa hidrógeno.

5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

10 R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 , preferiblemente R_2 representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

15 X representa O;

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

20 R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 , preferiblemente R_2 representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

25 X representa O;

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

30 R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 , preferiblemente R_2 representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

35 Y representa O;

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

40 R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 , preferiblemente R_2 representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

45 Y representa O;

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

50 R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 , preferiblemente R_2 representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

55 Y representa S;

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

60 R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 , preferiblemente R_2 representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

65 Y representa S;

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

Y representa O;

10 R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

15

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

20

Y representa O;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

25 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

30

X representa O;

Y representa S;

35 R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

40

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

45

Y representa S;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

50 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇.

55

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

60 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O; y

65 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa O; y

5 R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno o C_{1-12} alquilo, donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 , preferiblemente R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

10

Y representa S; y

15 R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno o C_{1-12} alquilo, donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 , preferiblemente R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

20

X representa O;

Y representa O; y

25 R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno o C_{1-12} alquilo, donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 , preferiblemente R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

30

X representa O;

Y representa S; y

35 R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno o C_{1-12} alquilo, donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 , preferiblemente R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

40

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

45 R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno o C_{1-12} alquilo, donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 , preferiblemente R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

50

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

55 R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno o C_{1-12} alquilo, donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 , preferiblemente R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

60

X representa O;

R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

65 R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno o C_{1-12} alquilo, donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 , preferiblemente R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

65

X representa O;

R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa O;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

10 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

15 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa O;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

20 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

25 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa S;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

30 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

35 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa S;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

40 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

45 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

Y representa O;

50 R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

55 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

60 Y representa O;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

65 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

5 Y representa S;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

10 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

15 X representa O;

Y representa S;

20 R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

25 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

30 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

35 X representa O;

40 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

45 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa O;

50 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

55 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa S;

60 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

65

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

5 Y representa O;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

10 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

15 X representa O;

Y representa S;

20 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

25

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

30

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

35 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

40 R₁ representa R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

45

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

50 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

55

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

60 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

65 X representa O;

R₁ representa R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

5 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

10 Y representa O;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

15 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

20 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa O;

25 R₁ representa R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

30 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

35 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

Y representa S;

40 R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

45 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

50 Y representa S;

R₁ representa R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

55 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

60 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

X representa O;

65 Y representa O;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

5 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

10 X representa O;

Y representa O;

15 R₁ representa R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

20 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

25 X representa O;

Y representa S;

30 R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, -SR₆ o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

35 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I donde:

40 X representa O;

Y representa S;

45 R₁ representa R₁ representa C₁₋₁₂alquilo o -NR₆R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R₇;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

50 R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

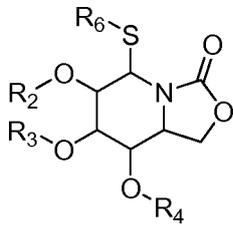
55

60

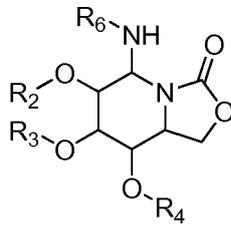
65

En otra realización la invención se refiere a los compuestos de fórmula I seleccionados de Ia-Ii:

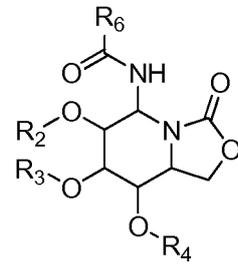
5



Ia



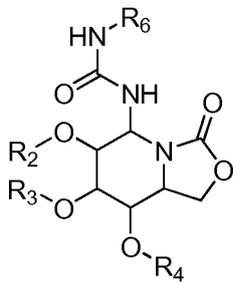
Ib



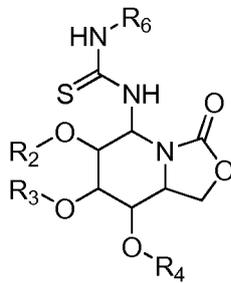
Ic

15

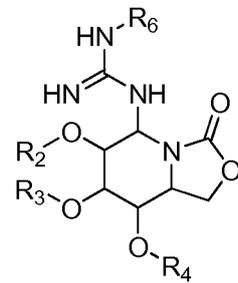
20



Id



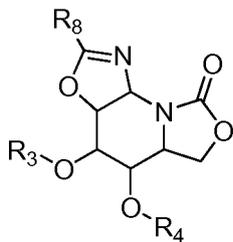
Ie



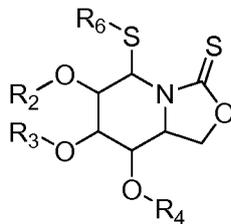
If

30

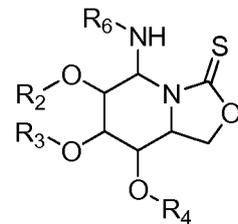
35



Ig



Ih



Ii

45

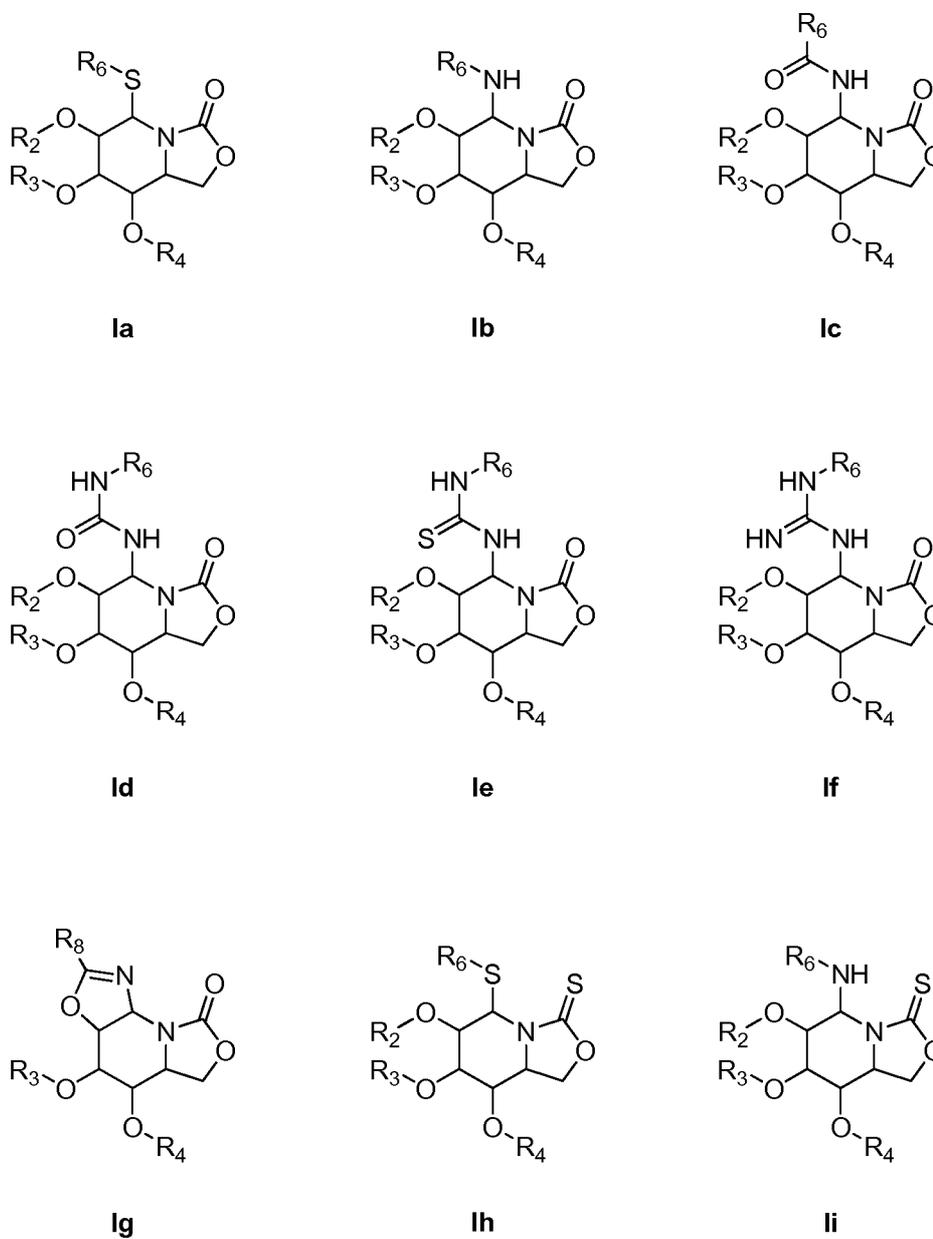
50

55

60

65

En otra realización la invención se refiere a los compuestos de fórmula I seleccionados de Ia-Ii:



donde:

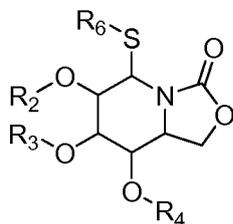
55 R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 , preferiblemente R_2 representa hidrógeno.

60

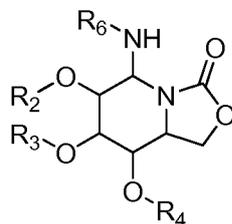
65

En otra realización la invención se refiere a los compuestos de fórmula I seleccionados de Ia-Ii:

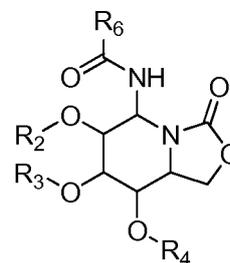
5



Ia

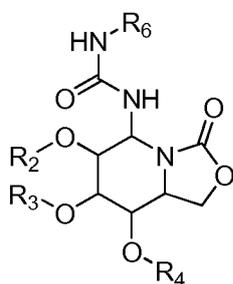


Ib

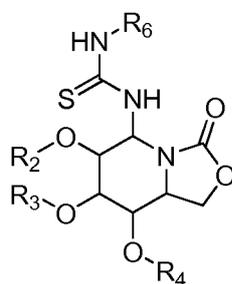


Ic

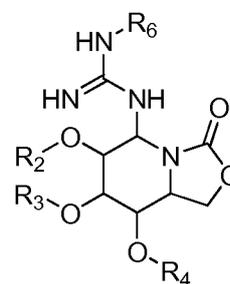
15



Id

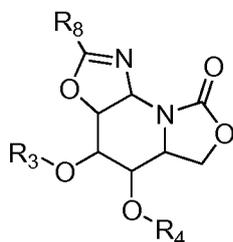


Ie

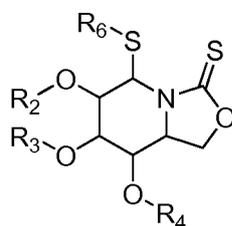


If

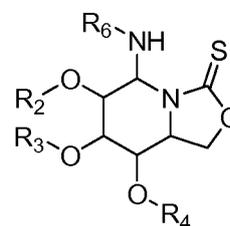
30



Ig



Ih



Ii

45

donde:

50

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈, preferiblemente R₂ representa hidrógeno; y

55

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno o C₁₋₁₂alquilo, donde C₁₋₁₂alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₇, preferiblemente R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno.

60

Asimismo, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de las realizaciones particulares y preferidas descritas aquí arriba.

65

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I que producen más de un 50% de inhibición de la actividad de la α -glucosidasa neutra a 100 μ M, más preferiblemente a 10 μ M, aún más preferiblemente a 1 μ M y todavía más preferiblemente a 0,1 μ M en un ensayo de inhibición de glucosidasas como el que se describe en el ejemplo 58.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de entre la lista de compuestos descritos en los ejemplos 1 a 57.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I seleccionados de:

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-Octilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

5 (5*R*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-Octiltio-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-5-Octil-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

10 (5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-Butilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-(2-Hidroxietilamino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-(4-Hidroxiutilamino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

15 (5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-(Pent-3-il-amino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-Butilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-Octilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

20 (5*S*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-(2-Hidroxietilamino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-(Octiltioureido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

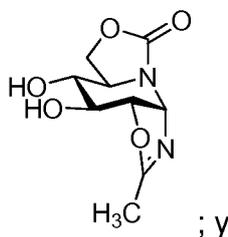
25 (5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-(Acetamido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-(Butanamido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-(Octanamido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

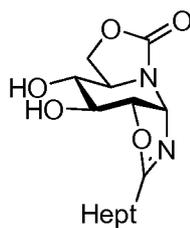
30 (5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-(Adamantano-1-carboxamido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

35



40

45



50

55 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I seleccionados de:

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-Octilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*R*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-Octiltio-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina; y

60 (5*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-5-Octil-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina.

65 Los compuestos de la presente invención contienen uno o más nitrógenos básicos y podrían por tanto formar sales con ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido glicólico, ácido succínico y ácido

propiónico, entre otros. Algunos compuestos de la presente invención podrían contener uno o más protones ácidos y por tanto podrían formar también sales con bases. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con cationes inorgánicas como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc.; y sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, *N*-metilglucamina, procaína y similares.

No hay limitación en el tipo de sal que se puede utilizar, con la condición de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Se entiende por sales farmacéuticamente aceptables aquellas sales que, a criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos u otros mamíferos sin provocar una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica o similar. Las sales farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia.

Las sales de un compuesto de fórmula I pueden obtenerse durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención o bien pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente del ácido o la base deseados para dar la sal de una forma convencional. Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden transformar a su vez en otras sales de compuestos de fórmula I por intercambio de iones mediante una resina de intercambio iónico.

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden diferir en ciertas propiedades físicas, pero son equivalentes a efectos de la invención. Todas las sales de los compuestos de fórmula I quedan incluidas dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o desde los que se hacen precipitar o cristalizar. Estos complejos se conocen como solvatos. Tal como se utiliza aquí, el término solvato se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I o una sal del mismo) y un disolvente. Ejemplos de disolventes incluyen los disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la invención (o sus sales), incluyendo hidratos, quedan incluidos dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas físicas, es decir en forma amorfa y formas cristalinas. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar de más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden diferenciar por varias propiedades físicas bien conocidas por los entendidos en la materia como por ejemplo sus difractogramas de rayos X, puntos de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula I, incluyendo todas sus formas polimórficas ("polimorfos"), quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Algunos compuestos de la presente invención podrían existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como sus mezclas (por ejemplo mezclas racémicas o mezclas de diastereoisómeros), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse siguiendo los procedimientos descritos a continuación. Como será evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química. Asimismo, en alguno de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo Greene T.W. y Wuts P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999). Siempre que esté presente algún grupo protector, será necesaria una posterior etapa de desprotección, que se realiza en las condiciones habituales en síntesis orgánica, como las descritas en la referencia mencionada más arriba.

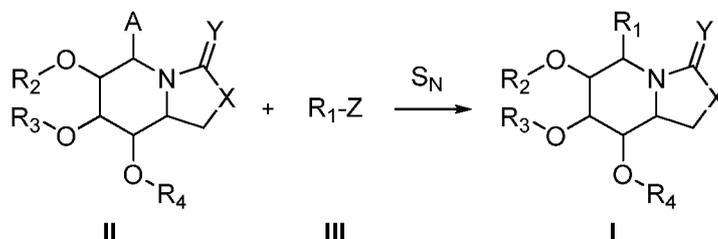
Excepto que se indique lo contrario, en los métodos que se describen a continuación los significados de los distintos sustituyentes son los significados descritos anteriormente en relación con un compuesto de fórmula I.

Para la síntesis de un compuesto de fórmula I se eligió como esqueleto básico el del derivado 5-hidroxi-2-oxa-3-oxocastanospermina, obtenido a partir de la D-glucurono-3-lactona comercial en cinco etapas (véase García Fernández, J. M. *et al.* Journal of Organic Chemistry 2000, 65, 136 y García Fernández, J. M., *et al.* Journal of Organic Chemistry 2005, 2903, cuyo contenido queda incorporado aquí por referencia). Se parte de la hipótesis de que la orientación fijada *gauche-trans* del átomo de oxígeno equivalente al O-6 en glucopiranosidos (O-2 en la nomenclatura de las indolizidinas) podría conferir selectividad a la actividad inhibidora de estos compuestos, en comparación con el escenario de libre giro que se encuentra en 1-desoxinojirimicina o de la orientación *gauche-gauche* en de la castanospermina. La incorporación de sustituyentes pseudoanómicos orientados axialmente garantiza la especificidad α -anomérica al eliminar la mutarrotación y, además, puede utilizarse para modular la actividad inhibidora promoviendo interacciones favorables entre aminoácidos cercanos al sitio activo de la enzima y el aglicón. Por último, la porción

aglicónica se puede escoger de manera que permite ajustar el balance hidrófilo/lipófilo de la molécula con el fin de mejorar la permeabilidad a través de las barreras celulares, esencial para aplicaciones biomédicas.

En general, los compuestos de fórmula I se pueden obtener en una o más etapas por el método descrito en el esquema 1:

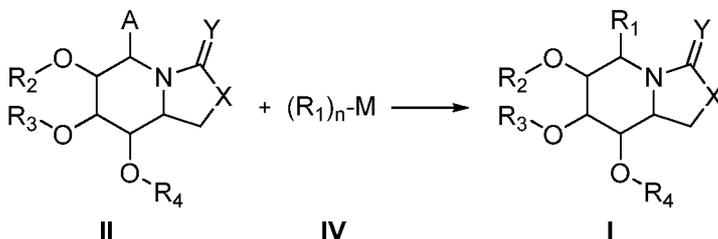
Esquema 1



donde A representa un grupo halógeno; Z representa un grupo nucleófilo; y donde X, Y, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado descrito anteriormente. Las condiciones de reacción para llevar a cabo la transformación de un compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula I por reacción con un nucleófilo de fórmula III son las condiciones de una sustitución nucleófila (S_N) convencional.

Alternativamente, algunos compuestos de fórmula I se pueden obtener en una o más etapas por el método descrito en el esquema 2:

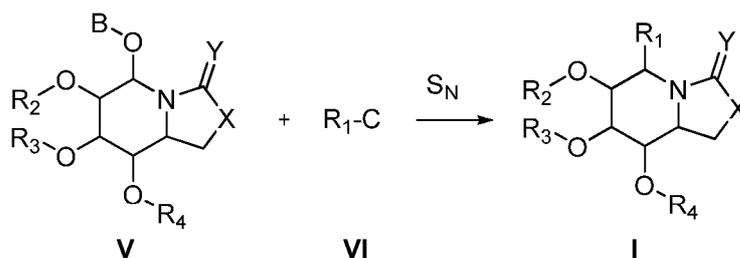
Esquema 2



donde R_1 representa C_{1-12} alquilo, C_{2-12} alquenilo o C_{2-12} alquinilo, donde cada C_{1-12} alquilo, C_{2-12} alquenilo o C_{2-12} alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; A representa un grupo halógeno; M representa un metal, n representa 1 a 4; y donde X, Y, R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado descrito anteriormente. Las condiciones de reacción para llevar a cabo la transformación de un compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula I mediante la reacción de un compuesto organometálico de fórmula IV son las condiciones de la química organometálica convencional.

Asimismo, algunos compuestos de fórmula I pueden obtenerse en una o más etapas por el método descrito en el esquema 3:

Esquema 3

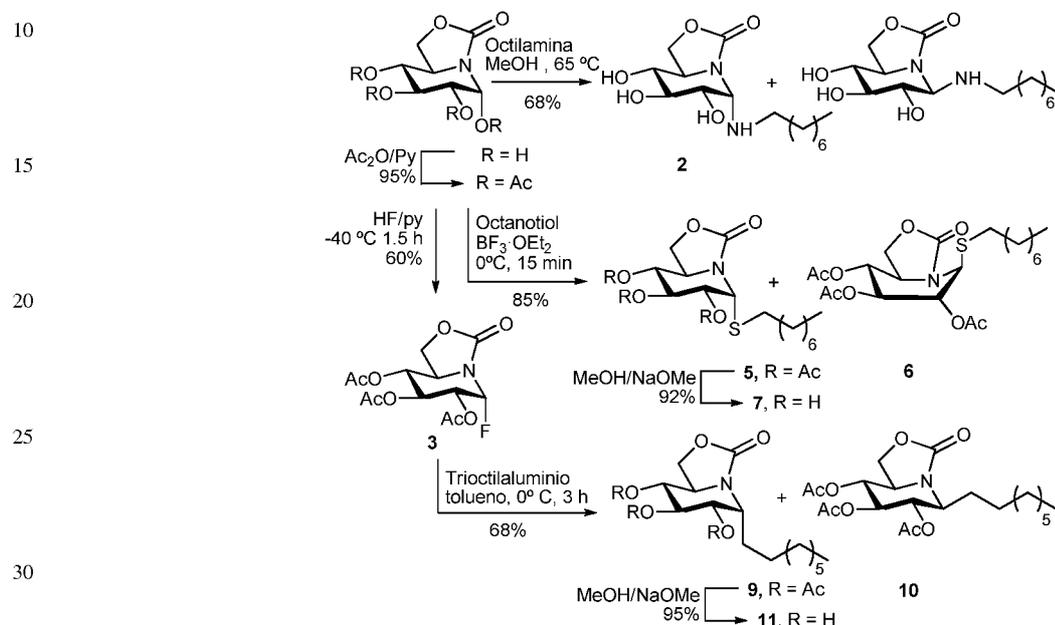


donde B representa hidrógeno o $-COR_6$; C representa $-NH_2$, $-SH$ o $-CN$; R_1 representa C_{1-12} alquilo, C_{2-12} alquenilo o C_{2-12} alquinilo, donde cada C_{1-12} alquilo, C_{2-12} alquenilo o C_{2-12} alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más R_7 ; y donde X, Y, R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado descrito anteriormente. Las condiciones

de reacción para llevar a cabo la transformación de un compuesto de fórmula V en un compuesto de fórmula I por reacción con un nucleófilo de fórmula VI son las condiciones de una sustitución nucleófila (S_N) convencional.

Para la síntesis de los ejemplos 2, 7 y 11 se eligió como esqueleto básico la 5-hidroxi-2-oxa-3-oxocastanospermina (esquema 4), obtenido fácilmente a partir de la D-glucurono-3-lactona comercial en cinco etapas.

Esquema 4



La síntesis de glicosilaminas *N*-sustituídas se realiza normalmente mediante disolución del azúcar en metanol y reacción con un exceso de amina. Cuando se puso a reaccionar una disolución equimolecular de 5-hidroxi-2-oxa-3-oxocastanospermina y la *n*-octilamina a 65°C en metanol, se obtuvo el compuesto del ejemplo 2. Se formaron tanto el anómero α como el β en proporción relativa 6:1, como se observó mediante RMN del crudo de reacción. Mediante columna cromatográfica se obtuvo puro el anómero α (ejemplo 2) con un 60% de rendimiento, siendo estable en disolución acuosa tanto a pH neutro como ácido.

El tioglicósido per-*O*-acetilado análogo de castanospermina (ejemplo 7) se obtuvo como una mezcla de los correspondientes anómeros α y β en proporción 20:1 mediante reacción del correspondiente sp^2 -iminoazúcar tetra-*O*-acetato con octanotiol tras la activación selectiva del centro hemiaminámico con $BF_3 \cdot OEt_2$. Es destacable el resultado estereoquímico de esta reacción. La adición del tiol procede bajo control del efecto anomérico generalizado, conduciendo al α -anómero en la conformación silla 8C_5 como diastereoisómero mayoritario. El β -anómero minoritario adopta la conformación de bote 5B , colocando al grupo octilílo en disposición axial, cumpliendo así el efecto anomérico. La desacetilación convencional de con metóxido sódico en metanol condujo al compuesto del ejemplo 7 con un 92% de rendimiento.

La *C*-glicosidación de 2-oxacastanospermina se llevó a cabo a través del 5-fluoro derivado del esquema 4, obtenido a partir del correspondiente per-*O*-acetilado por tratamiento con poly(fluoruro de hidrógeno)piridina (HF/piridina). La reacción del fluoroderivado mencionado con tri-*n*-octilaluminio en tolueno anhidro transcurrió suavemente a 0°C para dar una mezcla de los triacetatos α y β en proporción 4:1. La separación del diastereoisómero α y la posterior desacetilación condujo al compuesto del ejemplo 11.

Los compuestos de fórmula II, III, IV y V son comerciales o se pueden preparar por métodos ampliamente descritos en la bibliografía, y pueden estar convenientemente protegidos.

Asimismo, algunos compuestos de la presente invención se pueden obtener a partir de otros compuestos de fórmula I mediante reacciones de transformación de grupos funcionales adecuadas, en una o más etapas, utilizando reacciones ampliamente conocidas en química orgánica bajo las condiciones experimentales habituales.

Dichas interconversiones se pueden llevar a cabo sobre los grupos Y, R_1 , R_2 , R_3 o R_4 e incluyen, por ejemplo:

la reducción de un grupo nitro para dar un grupo amino, por ejemplo por tratamiento con hidrógeno, hidrazina o ácido fórmico en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C; o bien, por tratamiento con borohidruro de sodio en presencia de $NiCl_2$, o el $SnCl_2$;

la sustitución de una amina primaria o secundaria por tratamiento con un agente alquilante en condiciones estándar; o bien por aminación reductora, esto es, por tratamiento con un aldehído o cetona en presencia de un agente reductor como el cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro de sodio;

5 la transformación de una amina en una sulfonamida por reacción con un haluro de sulfonilo, tal como cloruro de sulfonilo, opcionalmente en presencia de cantidades catalíticas de una base tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como dioxano, cloroformo, diclorometano o piridina, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o piridina;

10 la transformación de una amina en una amida, carbamato o urea bajo condiciones estándar;

la alquilación de una amida por tratamiento con un agente alquilante en condiciones básicas;

la conversión de un alcohol en un éter, ester o carbamato bajo condiciones estándar;

15 la alquilación de un tiol para obtener un tioéter, en condiciones estándar;

la oxidación parcial o total de un alcohol para obtener cetonas, aldehídos o ácidos carboxílicos en condiciones estándar de oxidación;

20 la reducción de un aldehído o cetona a alcohol, por tratamiento con un agente reductor como borohidruro sódico;

la reducción de un ácido carboxílico o de un derivado de ácido carboxílico a alcohol por tratamiento con un agente reductor como hidruro de diisobutilaluminio o LiAlH_4 ;

25 la oxidación de un tioéter a sulfóxido o sulfona en condiciones estándar;

la transformación de un alcohol en un halógeno por tratamiento con SOCl_2 , PBr_3 , bromuro de tetrabutilamonio en presencia de P_2O_5 , o PI_3 ;

30 la transformación de un átomo de halógeno en una amina por reacción con una amina, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, y preferiblemente calentando;

35 la transformación de una amida primaria en un grupo $-\text{CN}$ o viceversa, de un grupo $-\text{CN}$ en una amida mediante condiciones estándar.

40 Igualmente, cualquiera de los anillos aromáticos de los compuestos de la presente invención puede experimentar reacciones de sustitución electrófila aromática o sustitución nucleófila aromática, ampliamente descritas en la bibliografía.

Algunas de estas reacciones de interconversión se explican con más detalle en los ejemplos.

45 Como será evidente para los entendidos en la materia, estas reacciones de interconversión se pueden llevar a cabo tanto sobre los compuestos de fórmula I como sobre cualquier intermedio de síntesis adecuado de los mismos.

50 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención actúan inhibiendo la vía de señalización de las α -glicosidasas neutras del RE selectivamente. Por ello, estos compuestos podrían ser útiles para el tratamiento de aquellas enfermedades en las que la participación de las α -glicosidasas neutras del RE es importante en mamíferos, incluyendo seres humanos. Tales enfermedades incluyen, sin limitación, cáncer (véase por ejemplo Wrodnigg, T. M. *et al.* *Anticancer Agents Med. Chem.* 2008, 8, 77; Nishimura, Y. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications* (Eds.: P. Compain, O. R. Martin), Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2007; p. 269)), infecciones virales (véase por ejemplo Durantel, D. *et al.* *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2007, 8, 125; Greimel, P. *et al.*, *Curr. Top. Med. Chem.* 2003, 3, 513-523.), tuberculosis (véase por ejemplo Wrodnigg, T. M. *et al.* *Mini-Rev. Med. Chem.* 2004, 4, 437), diabetes (véase por ejemplo Mitrakou, A. *et al.* *Diab. Med.* 1998, 15, 657; Scott, L. J. *et al.* *Drugs*, 2000, 59, 521) y desórdenes de almacenamiento de glicoesfingolípidos (véase por ejemplo Butters, T. D. *et al.* *Chem. Rev.* 2000, 100, 4683; Fan, J.-Q. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications* (Eds.: P. Compain, O. R. Martin), Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2007; p. 225).

60 Como ejemplo de enfermedades de cáncer que pueden tratarse con los compuestos de la invención se pueden mencionar el cáncer de pulmón, páncreas, colon, próstata, piel y mama. Preferiblemente, cáncer de mama.

65 Los ensayos biológicos que pueden utilizarse para determinar la capacidad de un compuesto para inhibir glicosidasas, especialmente α -glucosidasa neutra, son ampliamente conocidos. Por ejemplo, un compuesto a ensayar se puede incubar en presencia de glicosidasas para determinar si existe inhibición de la actividad enzimática de glicosidasas, como se describe en el ensayo del ejemplo 59. La actividad citostática y citotóxica de los compuestos de la presente invención se pueden ensayar usando ensayos de actividad antiproliferativa frente a línea celular MCF-7 de carcinoma

de mama humano (véase por ejemplo el método descrito en El Hiani, Y. *et al.* Arch. Biochem. Biophys. 2009, 486, 58, cuyo contenido queda aquí incorporado por referencia).

5 Para seleccionar compuestos activos, el ensayo a 100 μM debe resultar en una actividad de más del 50% de inhibición en el test mencionado en el ejemplo 59. Más preferiblemente, los compuestos deberían presentar más del 50% de inhibición a 10 μM ; aún más preferiblemente más del 50% de inhibición a 1 μM ; y todavía más preferiblemente más del 50% de inhibición a 0,1 μM .

10 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y de no ser perjudiciales para quién tome dicha composición.

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. En principio se puede utilizar cualquier vía de administración, por ejemplo oral, parenteral, nasal, ocular, rectal, y tópica.

20 Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el método de fabricación está basado en una mezcla simple, granulación seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato cálcico; agentes aglutinantes como por ejemplo almidón, gelatina o polivinilpirrolidona; disgregantes como carboximetilalmidón sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser además recubiertos con excipientes adecuados y mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo, o simplemente para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre *pellets* inertes mediante el uso de polímeros filmógenos naturales o sintéticos. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

35 Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

40 Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol, polietilenglicoles (macrogoles) y propilénglicol. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

45 Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, en un solvente acuoso o no acuoso como propilénglicol, polietilenglicol o aceites vegetales. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes, como humectantes, emulsionantes, dispersantes y conservantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. También es posible partir de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

50 Para la administración rectal, el principio activo puede ser formulado preferentemente como supositorio en una base oleosa, como por ejemplo aceites vegetales o glicéridos semisintéticos sólidos, o en una base hidrófila como polietilenglicoles (macrogol).

55 Los compuestos de la invención pueden también ser formulados para su aplicación tópica para el tratamiento de patologías en zonas o órganos accesibles por esta vía, como ojos, piel y tracto intestinal. Formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o disuelto en excipientes adecuados.

60 Para la administración nasal o por inhalación, el compuesto puede presentarse formulado en forma de aerosol de dónde es convenientemente liberado con el empleo de propelentes adecuados.

65 La dosificación y la frecuencia de las dosis variarán en función de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, la edad, la condición general y el peso del paciente, así como también del compuesto particular administrado y la vía de administración, entre otros factores. A título de ejemplo, un rango adecuado de dosificación oscila entre alrededor de 0,01 mg/Kg y alrededor de 100 mg/Kg por día, que pueden administrarse como dosis única o en varias tomas.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Actividad antiproliferativa y citotóxica de los compuestos de los ejemplos 2, 7 y 11 en células MCF-7 de cáncer de mama (3 experimentos independientes).

5

La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

10 Las siguientes abreviaturas se han utilizado en los ejemplos:

CCF: cromatografía en capa fina

CDCl₃: cloroformo deuterado

15

EtOAc: acetato de etilo

MeOD: metanol deuterado

20

MEOH: metanol

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución.

25 Ejemplo 1

α,β -(5S y 5R,6S,7S,8R,8aR)-5-octilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

30 Una disolución del 5-hidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina derivado (152 mg, 0,74 mmol) y *n*-octilamina (124 μ L, 0,74 mmol) en metanol (1 mL) se agitan a 65°C durante 2 h (control mediante CCF). El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar la glicosilamina (68% de rendimiento) como una mezcla de los correspondientes α y β anómeros; proporción α : β 6:1 (integración de H-5).

Ejemplo 2

35

α -(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-Octilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

40 El α -anómero se obtuvo mediante purificación de la mezcla α : β del ejemplo 1 mediante columna cromatográfica (de 20:1 a 10:1 diclorometano-metanol). Rendimiento: 142 mg (60%). R_f 0.45 (9:1 diclorometano-metanol). $[\alpha]_D^{+69.2}$ (*c* 1.0 en metanol). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 4,64 (d, 1 H, $J_{5,6} = 5,0$ Hz, H-5), 4,50 (t, 1 H, $J_{1a,8a} = J_{1a,1b} = 8,5$ Hz, H-1a), 4,29 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5,0$ Hz, H-1b), 3,85 (ddd, 1 H, $J_{8a,8} = 9,5$ Hz, H-8a), 3,63 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9,5$ Hz, H-7), 3,49 (dd, 1 H, H-6), 3,28 (t, 1 H, H-8), 2,60 (m, 2 H, CH₂NH), 1,53 (m, 2 H, CH₂CH₂NH), 1,35 (m, 10 H, CH₂), 0,92 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7,0$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (125,7 MHz, MeOD) δ 160,5 (CO), 76,9 (C-8), 75,8 (C-7), 73,6 (C-6), 70,8 (C-5), 69,2 (C-1), 55,9 (C-8a), 48,8 (CH₂NH), 34,3-25,0 (CH₂), 15,7 (CH₃). ESIMS: *m/z* 339,2 [M + Na]⁺. Anal. Calcd para C₁₅H₂₈N₂O₅: C, 56,94; H, 8,92; N, 8,85. Encontrado: C, 56,76; H, 8,83; N, 8,71.

Ejemplo 3

(5R,6R,7S,8R,8aR)-5-Fluoro-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

50

55 Sobre el compuesto (5R,6R,7S,8R,8aR)-5,6,7,8-tetra-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina (560 mg, 1.50 mmol) enfriado a -40°C se añade ácido fluorhídrico/piridina (70% ácido fluorídrico; 2,8 mL). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 80 min (control mediante CCF), se diluye con éter dietílico (30 mL), se lava con una disolución saturada de fluoruro de potasio (15 mL) y se extrae con éter dietílico (3 x 30 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico (10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (1:2 EtOAc-éter de petróleo) para dar el compuesto titular (300 mg, 60% de rendimiento). Se recuperó producto de partida (5R,6R,7S,8R,8aR)-5,6,7,8-tetra-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina sin reaccionar (150 mg, 27%). Compuesto titular: R_f 0.77 (2:1 EtOAc-éter de petróleo). $[\alpha]_D^{+21,6}$ (*c* 0,9 en CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,17 (dd, 1 H, $J_{5,F} = 52,5$ Hz, $J_{5,6} = 3,5$ Hz, H-5), 5,60 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 10,0$ Hz, H-7), 5,00 (ddd, 1 H, $J_{6,F} = 14,0$ Hz, H-6), 4,99 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 10,0$ Hz, H-8), 4,51 (dd, 1 H, $J_{1a,1b} = 9,0$ Hz, $J_{1a,8a} = 8,0$ Hz, H-1a), 4,32 (t, 1 H, $J_{1b,8a} = 9,0$ Hz, H-1b), 4,17-4,09 (m, 1 H, H-8a), 2,15-2,09 (3 s, 9 H, MeCO). ¹³C NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ 170,0-169,5 (MeCO), 154,2 (CO), 87,5 (C-5, d, $J_{C5,F} = 211,6$ Hz), 72,0 (C-8), 69,8 (C-6, d, $J_{C6,F} = 24,8$ Hz), 68,6 (C-7), 67,2 (C-1), 52,0 (C-8a), 20,4 (MeCO). ESIMS: *m/z* 356.1 [M + Na]⁺. Anal. Calcd para C₁₃H₁₆NO₈F: C 46,85, H 4,84, N 4,20. Encontrado: C 46,77, H 4,71, N 4,02.

65

Ejemplo 4

 α,β -(5R y 5S,6R,7S,8R,8aR)-5-Octiltio-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

- 5 Sobre una disolución de (5R,6R,7S,8R,8aR)-6,7,8-tetra-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina (59 mg, 0,16 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL) a 0°C, se añaden BF₃·Et₂O (70 μL, 0,57 mmol) y 1-octanotiol (58 μL, 0,33 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agita durante 15 min (control mediante CCF), se diluye con diclorometano (25 mL), se lava con agua (5 mL), bicarbonato sódico (5 mL) y agua (5 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra para dar el correspondiente octiltioglicósido (proporción $\alpha:\beta$ 20:1; integración de H-5).

10

Ejemplo 5

 α -(5R,6R,7S,8R,8aR)-5-Octiltio-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

- 15 El α -anómero se obtuvo mediante purificación de la mezcla $\alpha:\beta$ del ejemplo 4 mediante columna cromatográfica (2:3 EtOAc-éter de petróleo). Rendimiento: 24 mg (73%). R_f 0,75 (1:1 EtOAc-éter de petróleo). [α]_D +70,8 (c 0,7 en CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,69 (d, 1 H, J_{5,6} = 6,0 Hz, H-5), 5,44 (t, 1 H, J_{6,7} = J_{7,8} = 10,0 Hz, H-7), 4,97 (dd, 1 H, H-6), 4,94 (t, 1 H, J_{8a,8} = 9,5 Hz, H-8), 4,47 (dd, 1 H, J_{1a,1b} = 9,5 Hz, J_{1a,8a} = 8,5 Hz, H-1a), 4,30 (dd, 1 H, J_{1b,8a} = 6,5 Hz, H-1b), 4,18 (ddd, 1 H, H-8a), 2,63 (ddd, 1 H, ²J_{H,H} = 12,5 Hz, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, SCH₂), 2,49 (ddd, 1 H, SCH₂), 2,11-2,05 (3 s, 9 H, MeCO), 1,68-1,50 (m, 2 H, SCH₂CH₂), 1,42-1,24 (m, 10 H, CH₂), 0,89 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, CH₃). ¹³C NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ 170,0-169,5 (MeCO), 155,3 (CO), 72,6 (C-8), 70,2 (C-6), 69,9 (C-7), 66,2 (C-1), 57,7 (C-5), 51,2 (C-8a), 31,8-22,6 (CH₂), 20,6-20,5 (MeCO), 14,1 (CH₃). ESIMS: m/z 481,8 [M + Na]⁺. Anal. Calcd para C₂₁H₃₃NO₈S: C 54,88, H 7,24, N 3,05, S 6,98. Encontrado: C 54,75, H 7,12, N 2,89, S 6,67.

25

Ejemplo 6

 β -(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-Octiltio-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

- 30 El β -anómero se obtuvo mediante purificación de la mezcla $\alpha:\beta$ del ejemplo 4 mediante columna cromatográfica (2:3 EtOAc-éter de petróleo). Rendimiento: 4 mg (12%). R_f 0,53 (1:1 EtOAc-éter de petróleo). [α]_D -9,0 (c 0,3 en CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,29 (dd, 1 H, J_{8a,8} = 10,5 Hz, J_{7,8} = 7,0 Hz, H-8), 5,23 (t, 1 H, J_{5,6} = J_{6,7} = 4,0 Hz, H-6), 5,12 (dd, 1 H, H-7), 4,72 (d, 1 H, H-5), 4,42 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8,0 Hz, H-1a), 4,17 (t, 1 H, J_{1b,8a} = 9,0 Hz, H-1b), 4,00 (ddd, 1 H, H-8a), 2,96-2,84 (m, 2 H, SCH₂), 2,15-2,10 (3 s, 9 H, MeCO), 1,70-1,20 (m, 12 H, CH₂), 0,90 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, CH₃). ¹³C NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ 169,9-168,7 (MeCO), 156,1 (CO), 73,6 (C-7), 73,3 (C-6), 72,7 (C-8), 67,2 (C-1), 59,1 (C-5), 53,9 (C-8a), 34,3-22,6 (CH₂), 20,9-20,6 (MeCO), 14,1 (CH₃). ESIMS: m/z 482,2 [M + Na]⁺. HRFABMS Calcd para C₂₁H₃₃NO₈SNa [M + Na]⁺ 482,1825, encontrado 482,1830.

40

Ejemplo 7

 α -(5R,6R,7S,8R,8aR)-5-Octiltio-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

- 45 El compuesto titular se obtuvo mediante desacetilación convencional del ejemplo 5 (54 mg, 0,12 mmol) con metóxido sódico en metanol y se purificó mediante columna cromatográfica (EtOAc). Rendimiento: 36 mg (92%). R_f 0,33 (EtOAc). [α]_D +104,2 (c 0,8 en metanol). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 5,28 (d, 1 H, J_{5,6} = 5,5 Hz, H-5), 4,58 (t, 1 H, J_{1a,8a} = J_{1a,1b} = 8,5 Hz, H-1a), 4,30 (dd, 1 H, J_{1b,8a} = 5,5 Hz, H-1b), 3,95 (td, 1 H, J_{8a,8} = 8,5 Hz, H-8a), 3,68 (dd, 1 H, J_{6,7} = 9,5 Hz, H-6), 3,55 (t, 1 H, J_{7,8} = 9,5 Hz, H-7), 3,37-3,31 (m, 1 H, H-8), 2,60 (ddd, 1 H, ²J_{H,H} = 13,0 Hz, ³J_{H,H} = 8,0 Hz, ³J_{H,H} = 6,0 Hz, SCH₂), 2,53 (ddd, 1 H, SCH₂), 1,72-1,56 (m, 2 H, SCH₂CH₂), 1,48-1,28 (m, 10 H, CH₂), 0,92 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, CH₃). ¹³C NMR (125,7 MHz, MeOD) δ 157,0 (CO), 74,3 (C-8), 73,8 (C-7), 71,1 (C-6), 66,9 (C-1), 61,0 (C-5), 53,1 (C-8a), 31,6-22,3 (CH₂), 13,0 (CH₃). ESIMS: m/z 355,8 [M + Na]⁺. Anal. Calcd para C₁₅H₂₇NO₅S: C 54,03, H 8,16, N 4,20, S 9,62. Encontrado: C 53,72, H 7,90, N 4,13, S 9,37.

55

Ejemplo 8

 α,β -(5R y 5S,6R,7S,8R,8aR)-5-octil-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

- 60 Una disolución del ejemplo 3 (300 mg, 0,90 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno anhidro (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se enfría a 0°C. A continuación se añade trioctilaluminio (3,8 mL, 1,80 mmol, 2,0 equiv.) y la reacción se agita durante 3 h (control mediante CCF). Se procesa con una disolución saturada de cloruro amónico (10 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (de 1:5 a 1:3,5 EtOAc-éter de petróleo) para dar el compuesto titular (260 mg, 68% de rendimiento) como una mezcla de los correspondientes α y β anómeros (proporción $\alpha:\beta$ 4:1; integración de H-7).

65

Ejemplo 9

 α -(5R,6S,7R,8R,8aR)-5-Octil-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

5 El compuesto titular se obtuvo a partir del compuesto del ejemplo 8 mediante separación por HPLC (fase móvil EtOAc-hexano, 33:67). Aceite incoloro. Tiempo de retención HPLC: 23,6 min. R_f 0,51 (1:1 EtOAc-éter de petróleo). $[\alpha]_D^{25} +36,1$ (c 1,0 en CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5,34 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9,5$ Hz, H-7), 5,04 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 6,0$ Hz, H-6), 4,96 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 9,5$ Hz, H-8), 4,41 (dd, 1 H, $J_{1a,1b} = 9,0$ Hz, $J_{1a,8a} = 8,0$ Hz, H-1a), 4,27 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 4,5$ Hz, H-1b), 4,31-4,24 (m, 1 H, H-5), 3,82 (ddd, 1 H, H-8a), 2,08-2,04 (3 s, 9 H, MeCO), 1,76-1,53
10 (m, 2 H, CH_2), 1,43-1,22 (m, 12 H, CH_2), 0,90 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ 170,0-169,1 (MeCO), 156,3 (CO), 72,5 (C-8), 69,9 (C-7), 69,7 (C-6), 65,5 (C-1), 52,1 (C-8a), 51,0 (C-5), 31,8-22,6 (CH_2), 20,7-20,6 (MeCO), 14,1 (CH_3). ESIMS: m/z 450,3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. Calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_8$: C 59,00, H 7,78, N 3,28. Encontrado: C 59,11, H 7,81, N 3,21.

15 Ejemplo 10

 β -(5S,6S,7R,8R,8aR)-5-Octil-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

20 El compuesto titular se obtuvo a partir del compuesto del ejemplo 8 mediante separación por HPLC (fase móvil EtOAc-hexano, 33:67). Sólido blanco. Tiempo de retención HPLC: 26,2 min. R_f 0,50 (1:1 EtOAc-éter de petróleo). $[\alpha]_D^{25} -14,7$ (c 1,0 en cloroformo). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5,16 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9,5$ Hz, H-7), 5,08 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 9,5$ Hz, H-8), 5,04 (t, 1 H, $J_{5,6} = 9,5$ Hz, H-6), 4,33 (dd, 1 H, $J_{1a,1b} = 9,0$ Hz, $J_{1a,8a} = 7,0$ Hz, H-1a), 4,12 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 4,0$ Hz, H-1b), 3,70 (ddd, 1 H, H-8a), 3,31 (td, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 4,5$ Hz, H-5), 2,40-2,30 (m, 1 H, CH_2), 2,08-2,04 (3 s, 9 H, MeCO), 1,80-1,50 (m, 2 H, CH_2), 1,40-1,20 (m, 11 H, CH_2), 0,90 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$
25 (125,7 MHz, CDCl_3) δ 170,0-169,2 (MeCO), 155,0 (CO), 74,1 (C-7), 71,1-70,9 (C-6, C-8), 69,4 (C-1), 57,7 (C-8a), 57,4 (C-5), 31,8-22,6 (CH_2), 20,6 (MeCO), 14,1 (CH_3). ESIMS: m/z 450,2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. Calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_8$: C 59,00, H 7,78, N 3,28. Encontrado: C 59,08, H 7,69, N 3,20.

Ejemplo 11

 α -(5R,6S,7R,8R,8aR)-5-Octil-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

30 El compuesto titular se obtuvo mediante desacetilación convencional del compuesto del ejemplo 9 (91 mg, 0,21 mmol) con metóxido sódico en metanol. Rendimiento: 61 mg (95%). R_f 0,75 (9:1 EtOAc-metanol). $[\alpha]_D^{25} +42,3$ (c 1,0 en metanol). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4,47 (dd, 1 H, $J_{1a,1b} = 9,0$ Hz, $J_{1a,8a} = 8,5$ Hz, H-1a), 4,31 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 4,0$ Hz, H-1b), 3,92 (ddd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3,0$ Hz, $J_{5,6} = 5,5$ Hz, H-5), 3,64 (ddd, 1 H, $J_{8,8a} = 9,5$ Hz, H-8a), 3,52-3,44 (m, 2 H, H-6, H-7), 3,25 (bt, 1 H, $J_{7,8} = 9,5$ Hz, H-8), 1,94-1,85 (m, 1 H, CH_2), 1,51-1,24 (m, 13 H, CH_2), 0,92 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (125,7 MHz, MeOD) δ 158,3 (CO), 74,1 (C-8), 73,3 (C-7), 70,9 (C-6), 66,1 (C-1), 54,2 (C-5), 53,9 (C-8a), 31,6-22,3 (CH_2), 13,1 (CH_3). ESIMS: m/z 324,2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C 59,78, H 9,03, N 4,65. Encontrado: C 59,70, H 8,95, N 4,49.

Ejemplo 12

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-Butilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

45 A una disolución de (5S,6S,7S,8R,8aR)-5,6,7,8-tetrahidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina (151 mg, 0,74 mmol) en metanol (1 mL) se añadió n-butilamina (0,74 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de Ar a 65°C durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna. Proporción $\alpha:\beta$ 12:1 (integración de H-5). Purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 20:1 \rightarrow 10:1). Rend.: 133 mg (67%). R_f 0,38 (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1). $[\alpha]_D^{25} +84,1$ (c 1,0, MeOH). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, MeOD) δ 4,65 (d, 1 H, $J_{5,6} = 5,0$ Hz, H-5), 4,50 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8,5$ Hz, H-1a), 4,29 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5,0$ Hz, H-1b), 3,85 (ddd, 1 H, $J_{8a,8} = 9,5$ Hz, H-8a), 3,63 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9,5$ Hz, H-7), 3,49 (dd, 1 H, H-6), 3,28 (t, 1 H, H-8), 2,62 (ddd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 14,5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 11,5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$ Hz, NHCH_2), 2,58 (ddd, 1 H, NHCH_2), 1,51 (m, 2 H, NHCH_2CH_2), 1,45-1,35 (m, 2 H, CH_2CH_3), 0,96 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C RMN}$ (125,7 MHz, MeOD) δ 160,5 (CO), 76,9 (C-8), 75,8 (C-7), 73,6 (C-6), 70,8 (C-5), 69,2 (C-1), 55,9 (C-8a), 48,5 (NHCH_2), 34,0 (CH_2), 22,7 (CH_2), 15,5 (CH_3). ESIMS: m/z 283,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C 50,76, H 7,74, N 10,76. Encontrado: C 50,39, H 7,58, N 10,54.

Ejemplo 13

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(2-Hidroxietilamino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

60 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el procedimiento del ejemplo 14 pero utilizando hidroxietilamina en lugar de n-butilamina se obtuvo el compuesto titular. Proporción $\alpha:\beta$ 7:1 (integración de H-5). Purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 5:1) y GPC (Sephadex G-10, MeOH- H_2O 1:1). Rend.: 90 mg (76%). R_f 0,41 (40:10:1 CH_2Cl_2 -MeOH- H_2O). $[\alpha]_D^{25} -3,3$ (c 0,5, H_2O). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, D_2O) δ 4,65 (d, 1 H, $J_{5,6} = 4,5$ Hz, H-5), 4,54 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9,0$ Hz, H-1a), 4,31 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5,0$ Hz, H-1b), 3,85 (ddd, 1 H, $J_{8a,8} = 9,5$ Hz, H-8a), 3,67 (ddd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 11,0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6,5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4,5$ Hz, CH_2OH), 3,64-3,61 (m, 2 H, H-6, H-7), 3,60 (ddd,

1 H, CH_2OH), 3.44 (bt, 1 H, $J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-8), 2.73 (ddd, 1 H, $NHCH_2$), 2.65 (ddd, 1 H, $NHCH_2$). ^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O) δ 158.8 (CO), 73.5 (C-8), 72.4 (C-7), 70.2 (C-6), 67.4 (C-5), 67.1 (C-1), 59.9 (CH_2OH), 52.9 (C-8a), 47.2 ($NHCH_2$). ESIMS: m/z 271.0 $[M + Na]^+$. Análisis calculado para $C_9H_{16}N_2O_6$: C 43.55, H 6.50, N 11.29. Encontrado: C 43.15, H 6.33, N 11.02.

5

Ejemplo 14

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(4-Hidroxibutilamino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

10 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el procedimiento del ejemplo 14 pero utilizando 4-hidroxibutilamina en lugar de n-butilamina se obtuvo el compuesto titular. Proporción $\alpha:\beta$ 10:1 (integración de H-5). Purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 5:1). Rend.: 24 mg (80%). R_f 0.45 (40:10:1 CH_2Cl_2 -MeOH- H_2O). $[\alpha]_D$ -5.3 (c 1.0, H_2O). 1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 4.63 (d, 1 H, $J_{5,6} = 4.5$ Hz, H-5), 4.53 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.31 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.0$ Hz, H-1b), 3.82 (ddd, 1 H, $J_{8a,8} = 9.5$ Hz, H-8a), 3.65-3.56 (m, 2 H, H-6, H-7), 3.54
15 (ta, 2 H, $^3J_{H,H} = 6.0$ Hz, CH_2OH), 3.43 (ta, 1 H, $J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-8), 2.64-2.48 (m, 2 H, $NHCH_2$), 1.57-1.44 (m, 4 H, CH_2CH_2). ^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O) δ 158.7 (CO), 73.5 (C-8), 72.4 (C-7), 70.1 (C-6), 67.3 (C-5), 67.0 (C-1), 61.5 (CH_2OH), 53.0 (C-8a), 45.5 ($NHCH_2$), 29.2 (CH_2), 24.7 (CH_2). ESIMS: m/z 299.1 $[M + Na]^+$. Análisis calculado para $C_{11}H_{20}N_2O_6$: C 47.82, H 7.30, N 10.14. Encontrado: C 47.49, H 7.05, N 9.85.

20 Ejemplo 15

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Pent-3-il-amino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

25 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el procedimiento del ejemplo 14 pero utilizando 3-pentilamina en lugar de n-butilamina se obtuvo el compuesto titular. Purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 5:1). Rend.: 24 mg (70%). R_f 0.81 (CH_2Cl_2 -MeOH/ H_2O 40:10:1). $[\alpha]_D$ +81.7 (c 0.75, MeOH). 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 4.75 (d, 1 H, $J_{5,6} = 5.0$ Hz, H-5), 4.48 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.29 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.0$ Hz, H-1b), 3.91 (ddd, 1 H, $J_{8a,8} = 9.5$ Hz, H-8a), 3.65 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7), 3.49 (dd, 1 H, H-6), 3.28 (t, 1 H, H-8), 2.42-2.35 (m, 1 H, H-3'), 1.58-1.43 (m, 2 H, H-2'), 1.39-1.28 (m, 2 H, H-4'), 0.95 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH_3), 0.94
30 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH_3). ^{13}C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 157.7 (CO), 74.3 (C-8), 73.2 (C-7), 71.1 (C-6), 66.5 (C-1), 66.4 (C-5), 57.1 (C-3'), 53.3 (C-8a), 26.7 (CH_2), 24.9 (CH_2), 9.5 (CH_3), 8.4 (CH_3). ESIMS: m/z 275.2 $[M + H]^+$. Análisis calculado para $C_{12}H_{22}N_2O_5$: C 52.54, H 8.08, N 10.21. Encontrado: C 52.35, H 7.76, N 10.04.

Ejemplo 16

35

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-Butilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

A una disolución de (5S,6R,7S,8R,8aR)-5,6,7,8-tetrahidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina (151 mg, 0.74 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió n-butilamina (0.74 mmol) y la mezcla de agitó bajo atmósfera de Ar a 50°C durante 24
40 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna. Eluyente CH_2Cl_2 -MeOH- H_2O 70:10:1. Rend.: 72 mg (38%). R_f 0.41 (CH_2Cl_2 -MeOH- H_2O 40:10:1). $[\alpha]_D = 18.3$ (c 1.0, MeOH). 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 4.60 (d, 1 H, $J_{5,6} = 2.5$ Hz, H-1), 4.51 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.31 (dd, 1 H, $J_{8a,1b} = 4.5$ Hz, H-1b), 3.97 (ta, 1 H, $J_{6,7} = 2.5$ Hz, H-6), 3.75 (m, 1 H, H-8a), 3.70 (m, 2 H, H-7, H-8), 2.60 (m, 2 H, CH_2N), 1.48 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 1.38 (m, 2 H, CH_2), 0.95 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, CH_3). ^{13}C RMN (125.7
45 MHz, MeOD) δ 158.9 (CO), 71.7 (C-2), 71.0 (C-4), 70.7 (C-1) 70.6 (C-3), 66.5 (C-6), 54.3 (C-5), 45.4 (CH_2N), 31.2 (CH_2CH_2N), 20.1 (CH_2), 12.9 (CH_3). EM(FAB): m/z 283 (50%, $[M + Na]^+$), 261 (20%, $[M + H]^+$). Análisis calculado para $C_{11}H_{20}N_2O_5$: C, 50.76; H, 7.74; N, 10.76. Encontrado: C, 50.39; H, 7.42; N, 10.44.

Ejemplo 17

50

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-Octilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el procedimiento del ejemplo 16 pero utilizando octilamina en lugar de n-butilamina, a 65°C y durante 24 h se obtuvo el compuesto titular. Eluyente CH_2Cl_2 -MeOH 20:1 \rightarrow 10:1.
55 Rend.: 144 mg (60%). R_f 0.15 (CH_2Cl_2 -MeOH 10:1). $[\alpha]_D = 20.6$ (c 1.0, MeOH). 1H RMN (500 MHz, MeOD, 313 K) δ 4.61 (d, 1 H, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, H-5), 4.50 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.46 (dd, 1 H, $J_{8a,1b} = 4.5$ Hz, H-1b), 3.97 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 2.5$ Hz, H-6), 3.75 (m, 1 H, H-8a), 3.70 (m, 2 H, H-7, H-8), 2.60 (m, 2 H, CH_2N), 1.53 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 1.33 (m, 10 H, CH_2), 0.92 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH_3). ^{13}C RMN (125.7 MHz, MeOD, 313 K) δ 158.9 (CO), 71.8 (C-6), 71.2 (C-7), 70.7 (C-5, C-8), 66.5 (C-1), 54.3 (C-8a), 45.8 (CH_2N), 31.6 (CH_2CH_2N), 29.1, 28.9,
60 27.0, 22.4 (CH_2), 12.9 (CH_3). EM(FAB): m/z 339 (40%, $[M + Na]^+$), 315 (15%, $[M + H]^+$). Análisis calculado para $C_{15}H_{28}N_2O_5$: C, 56.94; H, 8.92; N, 8.85. Encontrado: C, 56.61; H, 8.73; N, 8.50.

Ejemplo 18

65 (5S,6R,7S,8R,8aR)-5-(2-Hidroxietilamino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el procedimiento del ejemplo 16 pero utilizando 2-hidroxietilamina en lugar de n-butilamina, a 65°C y durante 24 h se obtuvo el compuesto titular. Eluyente: 100:10:1 \rightarrow 30:10:1

CH₂Cl₂-MeOH-H₂O. Rend.: 122 mg (67%). $[\alpha]_D$ 6.7 (*c* 1.0, H₂O). R_f 0.17 (40:10:1 CH₂Cl₂-MeOH-H₂O). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 4.64 (d, 1 H, $J_{5,6} = 2.1$ Hz, H-5), 4.54 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 8.7$ Hz, H-1a), 4.33 (dd, 1 H, $J_{8a,1b} = 4.2$ Hz, H-1b), 4.00 (t, 1 H, $J_{6,7} = 2.1$ Hz, H-6), 3.80 (m, 1 H, H-7), 3.67 (m, 4 H, H-3, H-4, CH₂OH), 2.76 (m, 2 H, CH₂NH₂). ¹³C RMN (75.5 MHz, MeOD) δ 158.3 (CO), 73.2 (C-6), 72.5 (C-7), 72.0 (C-8, C-5), 68.0 (C-1), 61.8 (CH₂OH), 54.6 (C-8a), 48.9 (CH₂NH₂), 31.6 (CH₂CH₂N). FABMS: *m/z* 271 (90%, [M + Na]⁺), 249 (12%, [M + H]⁺).

Ejemplo 19

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-(3-Pentilamino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

10 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el procedimiento del ejemplo 16 pero utilizando 3-pentilamino en lugar de n-butilamina, a 65°C y durante 30 h se obtuvo el compuesto titular. Eluyente: 100:10:1 CH₂Cl₂-MeOH-H₂O. Rend.: 133 mg (63%). $[\alpha]_D$ 38.8 (*c* 1.0, MeOH). R_f 0.5 (40:10:1 CH₂Cl₂-MeOH-H₂O). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 4.70 (d, 1 H, $J_{5,6} = 2.1$ Hz, H-5), 4.47 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.28 (dd, 1 H, $J_{8a,1b} = 4.5$ Hz, H-1b), 3.93 (t, 1 H, $J_{6,7} = 2.1$ Hz, H-6), 3.77 (td, 1 H, $J_{8,8a} = 9.0$ Hz, H-8a), 3.72 (dd, 1 H, $J_{7,8} = 9.0$ Hz, H-7), 3.67 (t, 1 H, H-8), 2.38 (m, 1 H, CHNH), 1.50 (m, 2 H, CH₂), 1.32 (m, 2 H, CH₂), 0.93 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, CH₃), 0.89 (t, 3 H, $J_{H,H} = 7.2$ Hz, CH₃). ¹³C RMN (75.5 MHz, CD₃OD) δ 160.2 (CO), 73.5 (C-6), 72.6 (C-7), 72.1 (C-8), 70.1 (C-5), 67.9 (C-1), 57.9 (CHN), 55.8 (C-8a), 27.6, 26.4 (CH₂), 11.0, 9.9 (CH₃). FABMS: *m/z* 297 (75%, [M + Na]⁺), 275 (12%, [M + H]⁺). Análisis calculado para C₁₂H₂₂N₂O₅: C, 52.54; H, 8.08; N, 10.21. Encontrado: C, 52.18; H, 7.71; N, 9.93.

Ejemplo 20

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-Isotiocianato-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

25 A una disolución de (5R,6R,7S,8R,8aR)-3-oxohexahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pyridine-5,6,7,8-tetrayl tetraacetate (60 mg, 0.16 mmol) y SnCl₄ (160 μL, 1 M en CH₂Cl₂) en CH₂Cl₂ (2 mL), agitada bajo atmósfera de Ar durante 5 min, se añadió TMSNCS (25 μL, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (2 x 15 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O (10 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (1:1 AcOEt-éter de petróleo). Rend.: 41 mg (69%). R_f 0.67 (1:1 AcOEt/éter de petróleo). $[\alpha]_D$ +79.6 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.09 (d, 1 H, $J_{5,6} = 4.5$ Hz, H-5), 5.51 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 10.0$ Hz, H-7), 5.02 (dd, 1 H, H-6), 4.95 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 10.0$ Hz, H-8), 4.49 (dd, 1 H, $J_{1a,1b} = 9.5$ Hz, $J_{1a,8a} = 8.0$ Hz, H-1a), 4.30 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 8.0$ Hz, H-1b), 4.03 (dt, 1 H, H-8a), 2.17-2.09 (3 s, 9 H, MeCO). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 170.0-169.5 (MeCO), 154.4 (CO), 145.2 (CS), 71.8 (C-8), 70.2 (C-6), 69.0 (C-7), 66.8 (C-1), 63.3 (C-5), 52.3 (C-8a), 20.5-20.3 (MeCO). ESIMS: *m/z* 394.9 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₆N₂O₈S: C 45.16, H 4.33, N 7.52, S 8.61. Encontrado: C 45.15, H 4.22, N 7.26, S 8.33.

Ejemplo 21

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Octiltioureido)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

40 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 19 (67 mg, 0.18 mmol) y el hidrocloreuro de octilamina (30 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) en DMF (2 mL) se añadió Et₃N (25 μL, 0.18 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna (3:2 AcOEt-éter de petróleo). Rend.: 86 mg (95%). R_f 0.65 (2:1 AcOEt-éter de petróleo). $[\alpha]_D$ +64.0 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (sa, 1 H, NH), 6.43 (d, 1 H, $J_{NH,5} = 5.0$ Hz, NH), 5.69 (t, 1 H, $J_{5,6} = 5.0$ Hz, H-5), 5.45 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 10.0$ Hz, $J_{7,8} = 9.0$ Hz, H-7), 5.07 (dd, 1 H, H-6), 4.96 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 9.0$ Hz, H-8), 4.54 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.39 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 7.5$ Hz, H-1b), 4.06 (m, 1 H, H-8a), 3.61-3.55 (m, 2 H, NHCH₂), 2.16-2.09 (3 s, 9 H, MeCO), 1.75-1.60 (m, 2 H, NHCH₂CH₂), 1.40-1.22 (m, 10 H, CH₂), 0.90 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 181.9 (CS), 170.0-169.4 (MeCO), 157.1 (CO), 72.4 (C-8), 68.4 (C-7), 68.2 (C-6), 67.5 (C-1), 58.4 (C-5), 51.8 (C-8a), 46.9 (NHCH₂), 31.8-22.6 (CH₂), 20.6-20.4 (MeCO), 14.1 (CH₃). ESIMS: *m/z* 524.0 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₂₂H₃₅N₃O₈S: C 52.68, H 7.03, N 8.38, S 6.39. Encontrado: C 52.49, H 6.80, N 8.12, S 6.09.

Ejemplo 22

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Octiltioureido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

60 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación del compuesto obtenido en el ejemplo 21. Rend.: 19 mg (95%). R_f 0.40 (10:1 CH₂Cl₂-MeOH). $[\alpha]_D$ -12.4 (*c* 0.8, DMSO). ¹H RMN (500 MHz, MeOD, 313 K) δ 5.83 (d, 1 H, $J_{5,6} = 5.0$ Hz, H-5), 4.50 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.31 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.0$ Hz, H-1b), 3.70-3.65 (m, 2 H, H-6, H-8a), 3.59-3.52 (m, 3 H, H-7, NHCH₂), 3.37-3.30 (m, 1 H, H-8), 1.65-1.55 (m, 2 H, NHCH₂CH₂), 1.45-1.25 (m, 10 H, CH₂), 0.92 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD, 313 K) δ 183.5 (CS), 157.1 (CO), 73.5 (C-8), 73.3 (C-7), 69.7 (C-6), 66.4 (C-1), 62.5 (C-5), 53.6 (C-8a), 44.7 (NHCH₂), 31.6-22.3 (CH₂), 13.0 (CH₃). ESIMS: *m/z* 398.0 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₆H₂₉N₃O₅S: C 51.18, H 7.78, N 11.19, S 8.54. Encontrado: C 50.84, H 7.48, N 10.82, S 8.20.

Ejemplo 23

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-isotiocianato-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

5 A una disolución de (5S,6R,7S,8R,8aR)-5,6,7,8-tetra-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina (179 mg, 0.48 mmol; preparado de acuerdo con el método descrito por P. Díaz-Pérez *et al.* en Eur. J. Org. Chem., 2005, 2903-2913) y SnCl₄ (477 μL, 0.48 mmol, 1 m en CH₂Cl₂), agitada bajo atmósfera de Ar durante 5 min, se añadió TMSNCS (75 μL, 0.53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadió CH₂Cl₂ (15 mL) y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos se secaron
10 (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1 AcOEt-éter de petróleo). Rend.: 146 mg (78%). [α]_D 39.1 (c 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.76 (2:1 AcOEt-éter de petróleo). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (d, 1 H, J_{5,6} = 2.4 Hz, H-5), 5.36 (m, 2 H, H-6, H-7), 5.21 (t, 1 H, J_{7,8} = J_{8,8a} = 9.6 Hz, H-8), 4.48 (dd, 1 H, J_{1a,1b} = 9.3 Hz, J_{8a,1a} = 8.1 Hz, H-1a), 4.36 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 5.7 Hz, H-1b), 4.00 (ddd, 1 H, H-8a),
15 2.14, 2.09, 2.01 (3 s, 9 H, MeCO). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.6, 169.5 (MeCO), 155.4 (CO carbamato), 144.9 (NCS), 69.6 (C-6), 68.9 (C-8), 68.1 (C-7), 66.6 (C-1), 64.4 (C-5), 53.4 (C-8a), 20.7 (MeCO). FABMS: m/z 395 (20%, [M + Na]⁺), 314 (35%, [M - NCS]⁺). Análisis calculado para C₁₄H₁₆N₂O₈S: C, 45.16; H, 4.33; N, 7.52; S, 8.61. Encontrado: C, 45.01; H, 4.25; N, 7.35; S, 8.37.

Ejemplo 24

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-Tioureido-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 20 (159 mg, 0.43 mmol) y Et₃N (59 μL, 0.43 mmol) en DMF (17 mL) se añadió, bajo atmósfera de Ar y gota a gota, una disolución de 9-fluorenilmetilcarbamato (112 mg,
25 0.47 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 40°C. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna 2:1 AcOEt-éter de petróleo → 45:5:3 AcOEt-EtOH-H₂O. Rend.: 132 mg (79%). [α]_D 9.3 (c 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.08 (2:1 AcOEt-éter de petróleo). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K) δ 7.67 (sa, 1 H, NH), 7.83 (sa, 2 H, NH), 5.47 (t, 1 H, J_{5,6} = J_{1,NH} = 2.0 Hz, H-5), 5.44 (dd, 1 H, J_{7,8} = 9.3 Hz, J_{6,7} = 5.0 Hz, H-7), 5.18 (t, 1 H, J_{8,8a} = 9.3 Hz, H-8), 4.53 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.3 Hz, H-1a), 4.37
30 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 5.5 Hz, H-1b), 4.12 (m, 1 H, H-8a), 2.13, 2.04, 2.02 (3 s, 9 H, MeCO). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃, 313K) δ 183.3 (CS), 170.4, 170.1, 170.0 (MeCO), 157.4 (CO), 69.8 (C-6), 69.3 (C-8), 68.9 (C-7), 67.3 (C-1), 62.9 (C-5), 60.5 (C-8a), 31.8, 29.2, 20.8, 20.7 (MeCO). FABMS: m/z 412 (100%, [M + Na]⁺), 390 (30%, [M H]⁺). Anal. Calcd para C₁₄H₁₉N₃O₈S: C, 43.18; H, 4.92; N, 10.79; S, 8.23. Encontrado: C, 43.35; H, 5.20; N, 10.55; S, 7.94.

Ejemplo 25

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-tioureido-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

40 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación de 1-((5S,6R,7S,8R,8aR)-6,7,8-trihydroxy-3-oxohexahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyridin-5-yl)thiourea (92 mg, 0.24 mmol) en MeOH (4.5 mL) con NaMeO (1 m en MeOH, 0.1 eq por mol de acetato) durante 30 min, seguida de neutralización con CO₂ sólido y purificación por cromatografía en columna (10:1:1 CH₃CN-H₂O-NH₄OH). Rend.: 44 mg (71%). [α]_D 4.44 (c 1.0, H₂O). R_f 0.21 (10:1:1 CH₃CN-H₂O-NH₄OH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD, 313 K) δ 5.82 (sa, 1 H, H-5), 4.52 (dd, 1 H, J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.0 Hz, H-1a), 4.31 (dd, 1 H,
45 J_{8a,1b} = 4.5 Hz, H-1b), 4.13 (t, 1 H, J_{5,6} = J_{6,7} = 2.5 Hz, H-6), 3.74 (t, 1 H, J_{7,8} = J_{8,8a} = 9.0 Hz, H-8), 3.71 (m, 1 H, H-8a), 3.64 (dd, 1 H, H-7). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD, 313 K) δ 184.9 (CS), 159.4 (CO), 72.4 (C-7), 72.1 (C-8), 71.4 (C-6), 68.2 (C-1), 67.2 (C-5), 56.6 (C-8a). Análisis calculado para C₈H₁₃N₃O₅S·H₂O: C, 34.16; H, 5.37; N, 14.94; S, 11.40. Encontrado: C, 34.10; H, 5.402; N, 14.81; S, 11.23.

Ejemplo 26

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-(Octiltioureido)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

55 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 19 (137 mg, 0.37 mmol) y Et₃N (51 μL, 0.37 mmol) en DMF (10 mL) se añadió, bajo atmósfera de Ar y gota a gota, una disolución de octilamina (67 μL, 0.41 mmol) en DMF (14 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 40°C. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (3:2 AcOEt-éter de petróleo). Rend.: 145 mg (79%). [α]_D 16.9 (c 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.56 (2:1 AcOEt-éter de petróleo). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20, 7.09 (2 sa, 2 H, NH), 5.42 (m, 2 H, H-5, H-6), 5.38 (dd, 1 H, J_{7,8} = 9.0 Hz, J_{6,7} = 2.1 Hz, H-7), 5.15 (t, 1 H, J_{8,8a} = 9.0 Hz, H-8), 4.51 (t, 1 H, J_{1a,1b}
60 = J_{8a,1a} = 9.0 Hz, H-1a), 4.40 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 6.0 Hz, H-1b), 4.06 (m, 1 H, H-8a), 3.55 (m, 2 H, CH₂N), 2.15, 2.09, 2.03 (3 s, 9 H, MeCO), 1.61 (m, 2 H, CH₂), 1.26 (m, 10 H, CH₂), 0.86 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, CH₃). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 181.2 (CS), 170.2, 169.8, 169.6 (MeCO), 157.5 (CO), 70.0 (C-6), 68.9 (C-8), 68.4 (C-7), 67.4 (C-1), 61.4 (C-5), 53.1 (C-8a), 46.6 (CH₂N), 31.8, 29.2, 29.1, 28.5, 26.9, 22.6 (CH₂), 20.7, 20.6, 20.5 (MeCO), 14.0 (CH₃). FABMS: m/z 524 (70%, [M + Na]⁺), 502 (50%, [M H]⁺). Análisis calculado para C₂₂H₃₅N₃O₈S: C, 52.68; H, 7.03; N, 8.38; S, 6.39. Encontrado: C, 52.60; H, 6.94; N, 8.19; S, 6.25.

Ejemplo 27

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-(Octiltioureido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

5 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación del ejemplo 26 (92 mg, 0.18 mmol) en MeOH (4 mL) con NaMeO (1 m en MeOH, 0.1 eq por mol de acetato) durante 30 min, seguida de neutralización con CO₂ sólido y purificación por cromatografía en columna (45:5:3 AcOEt-EtOH-H₂O). Rend.: 60 mg (89%). [α]_D 59.2 (c 1.0, MeOH). R_f 0.45 (45:5:3 AcOEt-EtOH-H₂O). ¹H RMN (300 MHz, MeOD, 313 K) δ 5.89 (sa, 1 H, H-5), 4.52 (dd, 1 H, J_{1a,1b} = 9.0 Hz, J_{8a,1a} = 8.1 Hz, H-1a), 4.31 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 4.5 Hz, H-1b), 4.12 (m, 1 H, H-6), 3.74 (t, 1 H, J_{7,8} = J_{8,8a} = 9.3 Hz, H-8), 3.72 (m, 1 H, H-8a), 3.62 (dd, 1 H, J_{6,7} = 2.7 Hz, H-7), 3.51 (ta, 2 H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₂NH), 1.56 (m, 2 H, CH₂), 1.31 (m, 10 H, CH₂), 0.90 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, CH₃). ¹³C RMN (75.5 MHz, MeOD, 313 K) δ 183.7 (CS), 159.5 (CO), 72.4 (C-7), 72.2 (C-8), 71.4 (C-6), 68.2 (C-1), 66.6 (C-5), 56.6 (C-8a), 45.9 (CH₂N), 33.0, 30.4, 30.3, 30.0, 28.0, 23.7 (CH₂), 14.5 (CH₃). FABMS: m/z 398 (100%, [M + Na]⁺), 376 (10%, [M H]⁺). Análisis calculado para C₁₆H₂₉N₃O₅S: C, 51.18; H, 7.78; N, 11.19; S, 8.54. Encontrado: C, 50.92; H, 7.52; N, 11.11; S, 8.32.

Ejemplo 28

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(N'-Octilcarbodiimido)-6,7,8-tri-Q-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

20 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 26 (97 mg, 0.19 mmol) en CH₂Cl₂-H₂O (1:1, 4 mL) se añadió HgO (126 mg, 0.58 mmol, 3.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió CH₂Cl₂ y la fase orgánica se separó. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron sobre Celita, se concentró y el crudo se purificó por cromatografía en columna (2:1 AcOEt-éter de petróleo). Rend.: 76 mg (84%). R_f 0.73 (2:1 AcOEt-éter de petróleo). [α]_D +41.7 (c 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (d, 1 H, J_{5,6} = 4.5 Hz, H-5), 5.53 (t, 1 H, J_{6,7} = J_{7,8} = 9.5 Hz, H-7), 4.97 (dd, 1 H, H-6), 4.92 (t, 1 H, J_{8,8a} = 9.5 Hz, H-8), 4.43 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8.5 Hz, H-1a), 4.25 (t, 1 H, J_{1b,8a} = 8.5 Hz, H-1b), 4.07 (m, 1 H, H-8a), 3.33 (dd, 1 H, ²J_{H,H} = 13.0 Hz, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, NCH₂), 3.28 (dd, 1 H, NCH₂), 2.12-2.06 (3 s, 9 H, MeCO), 1.65-1.58 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 1.41-1.24 (m, 10 H, CH₂), 0.90 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 170.1-169.5 (MeCO), 155.1 (CO), 137.0 (NCN), 72.4 (C-8), 70.9 (C-6), 69.3 (C-7), 66.7 (C-1), 63.0 (C-5), 52.0 (C-8a), 46.4 (NCH₂), 31.8-22.6 (CH₂), 20.6-20.5 (MeCO), 14.1 (CH₃). ESIMS: m/z 490.0 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₂₂H₃₃N₃O₈: C 56.52, H 7.11, N 8.99. Encontrado: C 56.58, H 7.03, N 8.76.

Ejemplo 29

35 Hidrocloruro de (5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(N'-Octil-N''-octilguanidino)-6,7,8-tri-Q-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

40 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 28 (23 mg, 0.049 mmol) en DMF (2 mL), se añadió hidrocloreto de octilamina (46 mg, 0.28 mmol, 5.7 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó con agua (5 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-MeOH 6:1). Rend.: 18 mg (68%); R_f 0.57 (AcOEt-MeOH 3:1). [α]_D +60.7 (c 0.7, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.83 (d, 1 H, J_{5,6} = 6.0 Hz, H-5), 5.83 (t, 1 H, J_{6,7} = J_{7,8} = 9.5 Hz, H-7), 5.30 (dd, 1 H, H-6), 5.16 (t, 1 H, J_{8,8a} = 9.5 Hz, H-8), 4.63 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0 Hz, H-1a), 4.41 (dd, 1 H, J_{1b,8a} = 7.5 Hz, H-1b), 4.23-4.13 (m, 1 H, H-8a), 3.40-3.25 (m, 4 H, NHCH₂), 2.12-2.07 (3 s, 9 H, MeCO), 1.75-1.60 (m, 4 H, CH₂), 1.50-1.25 (m, 20 H, CH₂), 0.93 (t, 6 H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 170.2-169.4 (MeCO), 158.0 (CN), 155.4 (CO), 72.0 (C-8), 68.9 (C-7), 68.6 (C-6), 68.0 (C-1), 58.5 (C-5), 52.2 (C-8a), 42.4 (NHCH₂), 31.6-22.3 (CH₂), 19.2-19.0 (MeCO), 13.0 (CH₃). ESIMS: m/z 597.2 [M - Cl]⁺. Análisis calculado para C₃₀H₅₃ClN₄O₈: C 56.90, H 8.44, N 8.85. Encontrado: C 56.53, H 8.12, N 8.51.

Ejemplo 30

Hidrocloruro de (5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(N'-Octil-N''-octilguanidino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

55 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 29 (17 mg, 0.027 mmol) en MeOH (2 mL), se añadió NaOMe (1 M en MeOH, 0.1 equiv. por mol de acetato). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se neutralizó con CO₂ sólido, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 4:1). El producto se liofilizó a temperatura ambiente de una disolución de HCl 0.1 M. Rend.: 5.5 mg (74%). R_f 0.44 (CH₂Cl₂-MeOH 5:1). [α]_D +31.7 (c 0.4, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.39 (d, 1 H, J_{5,6} = 6.0 Hz, H-5), 4.63 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8.5 Hz, H-1a), 4.31 (ta, 1 H, J_{1b,8a} = 8.5 Hz, H-1b), 3.86 (m, 1 H, J_{8,8a} = 8.5 Hz, H-8a), 3.82 (dd, 1 H, J_{6,7} = 9.0 Hz, H-6), 3.74 (t, 1 H, J_{7,8} = 9.0 Hz, H-7), 3.42 (t, 1 H, H-8), 3.38-3.25 (m, 4 H, NHCH₂), 1.71-1.63 (m, 4 H, CH₂), 1.45-1.27 (m, 20 H, CH₂), 0.93 (t, 6 H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 158.3 (CN), 155.8 (CO), 73.8 (C-8), 72.7 (C-7), 69.6 (C-6), 68.2 (C-1), 61.6 (C-5), 53.8 (C-8a), 42.1 (NHCH₂), 31.6-22.3 (CH₂), 13.0 (CH₃). ESIMS: m/z 471.1 [M - Cl]⁺. HRFABMS Calcd para C₂₄H₄₇N₄O₅ [M - Cl]⁺ 471.3546, Encontrado 471.3528.

Ejemplo 31

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-(N'-Octilcarbodiimido)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

5 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 21 (206 mg, 0.41 mmol) en CH₂Cl₂-H₂O (1:1, 9 mL) se añadió HgO (254 mg, 1.23 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se añadió CH₂Cl₂ (9 mL) y la fase orgánica se separó. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron sobre Celita, se concentró y el crudo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2 → 2:1). Rend.: 154 mg (80%). [α]_D 18.3 (c 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.72 (AcOEt-éter de petróleo 2:1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (d, 1 H, J_{5,6} = 3.0 Hz, H-5), 5.40 (dd, 1 H, J_{7,8} = 10.0 Hz, J_{6,7} = 3.0 Hz, H-7), 5.21 (t, 1 H, H-6), 5.18 (t, 1 H, J_{8,8a} = 10.0 Hz, H-8), 4.39 (dd, 1 H, J_{1a,1b} = 9.5 Hz, J_{5,6a} = 8.0 Hz, H-1a), 4.30 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 6.0 Hz, H-1b), 3.99 (ddd, 1 H, H-8a), 3.30 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₂N), 2.12, 2.07, 2.01 (3 s, 9 H, MeCO), 1.58 (m, 2 H, CH₂), 1.29 (m, 10 H, CH₂), 0.87 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 169.8, 169.7 (MeCO), 156.1 (CO), 136.0 (NCN), 70.9 (C-6), 69.4 (C-8), 68.4 (C-7), 66.4 (C-1), 65.1 (C-5), 53.2 (C-8a), 46.4 (CH₂N), 31.9, 31.1, 29.2, 29.1, 26.8, 22.7 (CH₂), 20.8, 20.7 (MeCO), 14.2 (CH₃). FABMS: m/z 598 (60%, [M + Na + tioglicerol]⁺), 576 (50%, [M H + tioglicerol]⁺). Análisis calculado para C₂₂H₃₃N₃O₈: C, 56.52; H, 7.11; N, 8.99. Encontrado: C, 56.28; H, 6.88; N, 8.73.

Ejemplo 32

Hidrocloruro de (5S,6R,7S,8R,8aR)-5-(N'-octilguanidino)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

20 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 31 (130 mg, 0.28 mmol) en DMF (7 mL), se añadió hidrocloruro de octilamina (182 mg, 3.41 mmol, 12 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 20 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-MeOH 20:1 → 5:1). Rend.: 103 mg (76%). [α]_D 7.7 (c 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.50 (5:1 AcOEt-MeOH). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (bs, 2 H, NH), 5.64 (dd, 1 H, J_{7,8} = 9.0 Hz, J_{6,7} = 3.0 Hz, H-7), 5.40 (sa, 1 H, H-6), 5.33 (bs, 1 H, H-5), 5.14 (t, 1 H, J_{7,8} = 9.0 Hz, H-8), 4.55 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 8.5 Hz, H-1a), 4.43 (m, 1 H, H-8a), 4.37 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 6.0 Hz, H-1b), 3.32 (m, 2 H, CH₂NH), 2.13, 2.07, 2.00 (3 s, 9 H, MeCO), 1.64 (m, 2 H, CH₂), 1.34 (m, 2 H, CH₂), 1.26 (m, 8 H, CH₂), 0.86 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 170.3, 169.5 (MeCO), 157.8 (CO), 156.0 (CN), 69.6 (C-6, C-8), 68.6 (C-7), 67.8 (C-1), 60.4 (C-5), 53.2 (C-8a), 43.0 (CH₂NH), 31.9, 29.3, 29.2, 28.5, 26.8, 22.7 (CH₂), 20.9, 20.8, 20.7 (MeCO), 14.2 (CH₃). FABMS: m/z 507 (5%, [M + Na]⁺), 485 (100%, [M H]⁺). Análisis calculado para C₂₂H₃₇ClN₄O₈: C, 50.72; H, 7.16; N, 10.75. Encontrado: C, 50.60; H, 7.003; N, 10.58.

Ejemplo 33

Hidrocloruro de (5S,6R,7S,8R,8aR)-5-(N'-octilguanidino)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

40 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 32 (50 mg, 0.10 mmol) en MeOH (2.5 mL), se añadió NaOMe (1 M en MeOH, 0.1 equiv. por mol de acetato). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se neutralizó con CO₂ sólido, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeCN-H₂O-NH₄OH 10:1:1). El producto se liofilizó a temperatura ambiente de una disolución de HCl 0.1 M. Rend.: 27 mg (75%). [α]_D 11.79 (c 0.36, H₂O). R_f 0.66 (6:3:1 CH₃CN-H₂O-NH₄OH). ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 5.36 (d, 1 H, J_{1,2} = 1.9 Hz, H-5), 4.70 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.0 Hz, H-1a), 4.46 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 6.0 Hz, H-1b), 4.25 (sa, 1 H, H-6), 3.91 (m, 1 H, H-8a), 3.86 (m, 2 H, H-7, H-8), 3.27 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, CH₂NH), 1.63 (m, 2 H, CH₂), 1.33 (m, 10 H, CH₂), 0.89 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O) δ 159.4 (CO), 155.4 (CN), 70.1 (C-7), 69.9 (C-6, C-8), 68.2 (C-1), 62.9 (C-5), 54.1 (C-8a), 41.9 (CH₂NH), 31.1, 28.4, 28.3, 27.6, 25.8, 22.1 (CH₂), 13.5 (CH₃). FABMS: m/z 381 (10%, [M + Na]⁺), 359 (70%, [M H]⁺). Análisis calculado para C₁₆H₃₁ClN₄O₅: C, 48.66; H, 7.91; N, 14.19. Encontrado: C, 48.32; H, 7.725; N, 13.84.

Ejemplo 34

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Acetamido)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

55 A una disolución de (5R,6R,7S,8R,8aR)-3-oxohexahidro-1H-oxazolo[3,4-a]piridin-5,6,7,8-tetraacetato (75 mg, 0.20 mmol) en acetonitrilo/TfOH (4:1, 0.75 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se puso en hielo y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (25 mL x 3). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (15 mL x 2), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se acetiló por tratamiento con Ac₂O-piridina (1:1, 1 mL) durante 1 h y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (AcOEt). Rend.: 38 mg (51%). R_f 0.51 (9:1 AcOEt-MeOH). [α]_D +25.0 (c 0.5, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 6.18 (d, 1 H, J_{5,6} = 5.5 Hz, H-5), 5.56 (t, 1 H, J_{6,7} = J_{7,8} = 10.0 Hz, H-7), 5.14 (t, 1 H, J_{8,8a} = 10.0 Hz, H-8), 5.11 (dd, 1 H, H-6), 4.48 (dd, 1 H, J_{1a,1b} = 9.0 Hz, J_{1a,8a} = 8.0 Hz, H-1a), 4.31 (dd, 1 H, J_{1b,8a} = 5.5 Hz, H-1b), 4.14 (ddd, 1 H, H-8a), 2.07-2.02 (4 s, 12 H, MeCO). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 172.0 (NHCOMe), 170.2-169.7 (MeCO), 155.9 (CO), 71.7 (C-8), 69.2 (C-7), 68.8 (C-6), 66.3 (C-1), 55.4 (C-5), 52.5 (C-8a), 21.0 (NHCOMe), 19.1-19.0 (MeCO). ESIMS: m/z 394.8 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₅H₂₀N₂O₉: C 48.39, H 5.41, N 7.52. Encontrado: C 48.11, H 5.10, N 7.19.

Ejemplo 35

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Butanamido)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 34 pero utilizando butironitrilo/TfOH(4:1, 2.0 mL) en lugar de acetonitrilo/TfOH se obtuvo el compuesto titular. Se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1). Rend.: 130 mg (61%). R_f 0.28 (3:1 AcOEt-éter de petróleo). $[\alpha]_D^{25} +29.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃-MeOD 7:1) δ 6.03 (d, 1 H, $J_{5,6} = 6.0$ Hz, H-5), 5.39 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7), 4.98 (m, 1 H, H-6), 4.92 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 9.5$ Hz, H-8), 4.34 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.25 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.5$ Hz, H-1b),
 10 4.02 (m, 1 H, H-8a), 2.15 (t, 2 H, NHC(=O)CH₂), 2.00-1.94 (3 s, 9 H, MeCO), 1.58 (m, 2 H, CH₂), 0.88 (t, 3 H, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃-MeOD 7:1) δ 174.5 (NHC(=O)), 170.4-169.5 (MeCO), 155.4 (CO), 71.9 (C-8), 69.5 (C-7), 68.7 (C-6), 66.0 (C-1), 55.6 (C-5), 52.4 (C-8a), 37.6 (NHC(=O)CH₂), 20.3-20.1 (MeCO), 18.9 (CH₂), 13.3 (CH₃). ESIMS: m/z 423.2 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₇H₂₄N₂O₉: C 51.00, H 6.04, N 7.00.

15 Ejemplo 36

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Octanamido)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 34 pero utilizando octanamida/TfOH(4:1, 2.0 mL) en lugar de acetonitrilo/TfOH se obtuvo el compuesto titular. Purificación por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1 → 2:1). Rend.: 40 mg (67%). R_f 0.31 (AcOEt-éter de petróleo 2:1). $[\alpha]_D^{25} +14.5$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K) δ 6.31 (sa, 1 H, NH), 5.97 (t, 1 H, $J_{5,6} = J_{5,NH} = 6.0$ Hz, H-5), 5.53 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7), 5.12 (dd, 1 H, H-6), 5.01 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 9.5$ Hz, H-8), 4.42 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8.5$ Hz, H-1a), 4.25 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.0$ Hz, H-1b), 4.13-4.06 (m, 1 H, H-8a), 2.32-2.24 (m, 2 H, NHC(=O)CH₂), 2.08-
 25 2.06 (3 s, 9 H, MeCO), 1.70-1.61 (m, 2 H, CH₂), 1.38-1.25 (m, 8 H, CH₂), 0.91 (t, 3 H, $J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (NHC(=O)), 170.1-169.1 (MeCO), 155.1 (CO), 72.2 (C-8), 69.9 (C-7), 68.7 (C-6), 66.0 (C-1), 56.6 (C-5), 52.5 (C-8a), 36.4 (NHC(=O)CH₂), 31.7-22.6 (CH₂), 20.6-20.5 (MeCO), 14.1 (CH₃). ESIMS: m/z 478.9 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₂₁H₃₂N₂O₉: C 55.25, H 7.07, N 6.14. Encontrado: C 54.99, H 6.84, N 5.88.

30 Ejemplo 37

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Adamantano-1-carboxamido)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

35 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 34 utilizando adamantano-1-carbonitrilo (445 mg, 2.7 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) y TfOH (0.4 mL) se obtuvo el compuesto titular. Purificación por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2 1:1). Rend.: 190 mg (72%). R_f 0.19 (AcOEt-éter de petróleo 1:1). $[\alpha]_D^{25} +33.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (d, 1 H, NH), 5.87 (t, 1 H, $J_{5,6} = J_{5,NH} = 6.0$ Hz, H-5), 5.57 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9.0$ Hz, H-7), 5.10 (dd, 1 H, H-6), 4.99 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 9.0$ Hz, H-8), 4.40 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8.5$ Hz, H-1a),
 40 4.22 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.5$ Hz, H-1b), 4.12 (m, 1 H, H-8a), 2.07-2.01 (12 H, MeCO, CH), 1.86-1.67 (m, 12 H, CH₂). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 178.6 (NHC(=O)), 170.1-169.2 (MeCO), 155.3 (CO), 72.4 (C-8), 70.3 (C-7), 69.1 (C-6), 66.1 (C-1), 56.9 (C-5), 52.9 (C-8a), 41.2 (C-1 adamantano), 39.3, 36.4 (CH₂), 28.1 (CH) 20.8-20.6 (MeCO). ESIMS: m/z 515.2 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₃₂N₂O₉: C 58.53, H 6.55, N 5.69.

45 Ejemplo 38

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Acetamido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

50 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto del ejemplo 34 (17 mg, 0.046 mmol). Rend.: 11 mg (98%). R_f 0.37 (CH₂Cl₂-MeOH 4:1). $[\alpha]_D^{25} +31.4$ (c 0.7, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.85 (d, 1 H, $J_{5,6} = 5.5$ Hz, H-5), 5.51 (s, 1 H, NH), 4.46 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8.5$ Hz, H-1a), 4.29 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 4.5$ Hz, H-1b), 3.71 (ddd, 1 H, $J_{8,8a} = 9.5$ Hz, H-8a), 3.63 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7), 3.59 (dd, 1 H, H-6), 3.32 (t, 1 H, H-8), 2.04 (s, 3 H, NHC(=O)Me). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 172.6 (NHC(=O)Me), 156.6 (CO), 73.5 (C-8), 73.0 (C-7), 69.9 (C-6), 66.1 (C-1), 58.6 (C-5), 53.8 (C-8a), 21.2 (NHC(=O)Me). ESIMS: m/z 268.8 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₉H₁₄N₂O₆: C 43.90, H 5.73, N 11.38. Encontrado: C 43.56, H 5.39, N 11.01.

Ejemplo 39

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Butanamido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

60 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto del ejemplo 35 (82 mg, 0.20 mmol). Rend.: 56 mg (99%). R_f 0.24 (CH₂Cl₂-MeOH 5:1). $[\alpha]_D^{25} +40.6$ (c 0.7, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.86 (d, 1 H, $J_{5,6} = 5.5$ Hz, H-5), 4.47 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8.5$ Hz, H-1a), 4.30 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 4.0$ Hz, H-1b), 3.71 (ddd, 1 H, H-8a), 3.65 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 10.0$ Hz, H-7), 3.60 (dd, 1 H, H-6), 3.32 (t, 1 H, H-8), 2.30 (d, 2 H, NHC(=O)CH₂),
 65 1.68 (m, 2 H, CH₂), 0.99 (t, 3 H, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 175.6 (NHC(=O)), 156.6 (CO), 73.5 (C-8), 73.0 (C-7), 69.8 (C-6), 66.0 (C-1), 58.6 (C-5), 53.8 (C-8a), 35.3 (NHC(=O)CH₂), 31.5-22.3 (CH₂), 13.0 (CH₃). ESIMS: m/z 297.1 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₁H₁₈N₂O₆: C 48.17, H 6.61, N 10.20.

Ejemplo 40

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Octanamido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

5 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto del ejemplo 36 (20 mg, 0.04 mmol). Rend.: 13 mg (90%). R_f 0.27 (7:1 CH₂Cl₂-MeOH). $[\alpha]_D^{25} +22.1$ (c 0.7, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.84 (d, 1 H, $J_{5,6} = 5.5$ Hz, H-5), 4.47 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8.5$ Hz, H-1a), 4.29 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 4.5$ Hz, H-1b), 3.68 (ddd, 1 H, $J_{8,8a} = 9.5$ Hz, H-8a), 3.63 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7), 3.59 (dd, 1 H, H-6), 3.32 (t, 1 H, H-8), 2.30 (dt, 2 H, $^3J_{H,H} = 7.5$ Hz, $^4J_{H,H} = 2.0$ Hz, NHCOCH₂), 1.69-1.60 (m, 2 H, CH₂), 1.40-1.28 (m, 8 H, CH₂), 0.92 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 175.6 (NHCO), 156.6 (CO), 73.5 (C-8), 73.0 (C-7), 69.8 (C-6), 66.0 (C-1), 58.6 (C-5), 53.8 (C-8a), 35.3 (NHCOCH₂), 31.5-22.3 (CH₂), 13.0 (CH₃). ESIMS: m/z 352.9 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₅H₂₆N₂O₆: C 54.53, H 7.93, N 8.48. Encontrado: C 54.16, H 7.60, N 8.10.

15 Ejemplo 41

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(Adamantano-1-carboxamido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

20 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto del ejemplo 37 (58 mg, 0.12 mmol). Rend.: 43 mg (99%). R_f 0.71 (30:10:1 CH₂Cl₂-MeOH-H₂O). $[\alpha]_D^{25} -1.02$ (c 0.5 in MeOH). ¹H RMN (500 MHz, Me₂SO-d₆) δ 7.13 (d, 1 H, NH), 5.69 (t, 1 H, $J_{5,6} = J_{5,NH} = 6.5$ Hz, H-5), 4.36 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.14 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 3.5$ Hz, H-1b), 3.71 (ddd, 1 H, H-8a), 3.64 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9.0$ Hz, H-7), 3.35 (dd, 1 H, H-6), 3.12 (t, 1 H, H-8), 2.00 (sa, 3 H, CH), 1.84, 1.70 (2 sa, 12 H, CH₂). ¹³C RMN (125.7 MHz, Me₂SO-d₆) δ 178.2 (NHCO), 156.2 (CO), 74.3 (C-8), 73.0 (C-7), 70.9 (C-6), 66.3 (C-1), 59.3 (C-5), 54.2 (C-8a), 41.2 (C-1 adamantano), 25 39.3, 37.0 (CH₂), 28.6 (CH). FABMS: m/z 389 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₈H₂₆N₂O₆: C 59.00, H 7.15, N 7.65.

Ejemplo 42

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(N'-Octilureido)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 28 (129 mg, 0.28 mmol) en acetona-agua (2:1, 6.5 mL), se añadió TFA (50 μ L) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1). Rend.: 93 mg (70%). Rend.: 16 mg (23%). R_f 0.79 (AcOEt-MeOH 6:1). $[\alpha]_D^{25} +39.1$ (c 0.6 in CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K) δ 5.68 (d, 1 H, $J_{5,6} = 6.0$ Hz, H-5), 5.50 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7), 5.07 (dd, 1 H, H-6), 4.96 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 9.5$ Hz, H-8), 4.50 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.34 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 7.0$ Hz, H-1b), 4.12 (bq, 1 H, H-8a), 3.21 (t, 2 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, NHCH₂), 2.12-2.07 (3 s, 9 H, MeCO), 1.60-1.50 (m, 2 H, NHCH₂CH₂), 1.40-1.22 (m, 10 H, CH₂), 0.90 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 170.0-169.3 (MeCO), 157.3 (CO), 40 156.8 (CO), 72.5 (C-8), 68.8-68.7 (C-6, C-7), 67.2 (C-1), 58.1 (C-5), 51.8 (C-8a), 40.8 (NHCH₂), 31.8-22.6 (CH₂), 20.6-20.5 (MeCO), 14.1 (CH₃). ESIMS: m/z 508.0 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₂₂H₃₅N₃O₉: C 54.42, H 7.27, N 8.65. Encontrado: C 54.23, H 7.12, N 8.43.

Ejemplo 43

(5S,6S,7S,8R,8aR)-5-(N'-Octilureido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

45 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto del ejemplo 42 (15 mg, 0.03 mmol). Rend.: 9 mg (81%). R_f 0.17 (AcOEt-MeOH 6:1). $[\alpha]_D^{25} +18.5$ (c 0.7 in MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.58 (d, 1 H, $J_{5,6} = 5.5$ Hz, H-5), 4.46 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 8.5$ Hz, H-1a), 4.29 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 4.0$ Hz, H-1b), 3.67 (ddd, 1 H, $J_{8,8a} = 9.5$ Hz, H-8a), 3.59 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 9.5$ Hz, H-6), 3.51 (t, 1 H, $J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7), 3.31 (t, 1 H, H-8), 3.15 (dd, 1 H, $^2J_{H,H} = 10.5$ Hz, $^3J_{H,H} = 6.5$ Hz, NHCH₂), 3.12 (dd, 1 H, NHCH₂), 1.53-1.46 (m, 2 H, NHCH₂CH₂), 1.39-1.28 (m, 10 H, CH₂), 0.92 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 159.1 (CO), 156.7 (CO), 73.6 (C-8), 73.3 (C-7), 69.8 (C-6), 66.0 (C-1), 60.3 (C-5), 53.4 (C-8a), 39.5 (NHCH₂), 31.6-22.3 (CH₂), 13.0 (CH₃). ESIMS: m/z 382.0 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₆H₂₉N₃O₆: C 53.47, H 8.13, N 11.69. Encontrado: C 53.14, H 7.91, N 11.33.

Ejemplo 44

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-(Octilureido)-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-oxoindolizidina

65 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 33 (129 mg, 0.28 mmol) en acetona-agua (2:1, 6.5 mL), se añadió TFA (50 μ L) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1). Rend.: 110 mg (82%). $[\alpha]_D^{25} 4.3$ (c 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.25 (AcOEt-éter de petróleo 2:1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (sa, 1 H, $J_{5,NH} = 7.0$ Hz, NH), 5.77 (sa, 1 H, NH'), 5.43 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 3.0$ Hz, $J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7), 5.36 (dd, 1 H, H-6), 5.31 (dd, 1 H, H-5), 4.46 (t, 1 H, $J_{8a,1a} = J_{1a,1b} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.35 (dd, 1 H, $J_{8a,1b} = 5.5$ Hz, H-1b), 4.10 (ddd, 1 H, H-8a), 3.16 (m, 2H, CH₂NH), 2.14, 2.07, 2.02 (MeCO), 1.49 (m, 2 H, CH₂), 1.28 (m, 4 H, CH₂), 0.86 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz,

CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.0, 169.9 (MeCO), 157.6 (CO carbamato), 157.3 (CO), 69.8 (C-6, C-8), 68.7 (C-7), 66.9 (C-1), 60.8 (C-5), 53.0 (C-8a), 40.8 (CH₂NH), 31.9, 29.8, 29.4, 29.3, 27.0, 22.8 (CH₂), 20.9, 20.8, 20.7 (MeCO), 14.2 (CH₃). FABMS: *m/z* 508 (100%, [M + Na]⁺), 486 (20%, [M H]⁺). Análisis calculado para C₂₂H₃₅N₃O₉: C, 54.42; H, 7.27; N, 8.65. Encontrado: C, 54.40; H, 7.41; N, 8.47.

5

Ejemplo 45

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-(Octilureido)-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

10 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto del ejemplo 45 (92 mg, 0.19 mmol) con NaMeO (1 m, 0.1 equiv por mol de acetato) en MeOH (4.5 mL) durante 30 min, seguido de neutralización con CO₂ sólido. Purificación por cromatografía en columna (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3). Rend.: 58 mg (86%). [α]_D 6.76 (c 0.42, MeOH). R_f 0.34 (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 5.54 (d, 1 H, J_{5,6} = 2.0 Hz, H-5), 4.49 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.0 Hz, H-1a), 4.31 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 4.0 Hz, H-1b), 3.98 (t, 1 H, J_{6,7} = 9.5 Hz, H-6), 3.73 (t, 1 H, J_{7,8} = 9.5 Hz, H-7), 3.68 (td, 1 H, H-8a), 3.63 (dd, 1 H, H-8), 3.14 (m, 2 H, CH₂NH), 1.50 (m, 2 H, CH₂CH₂NH), 1.34 (sa, 10 H, CH₂), 0.93 (t, 3H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃). ¹³C NMR (125.7 MHz, MeOD) δ 159.4 (CO; carbamate), 159.3 (CO), 72.8 (C-6), 72.3 (C-7), 71.3 (C-8), 67.8 (C-1), 64.0 (C-5), 56.3 (C-8a), 40.9 (CH₂NH), 33.0, 31.2, 30.4, 30.4, 28.0, 23.7 (CH₂), 14.4 (CH₃). FABMS: *m/z* 382 (100%, [M + Na]⁺). Análisis calculado para C₁₆H₂₉N₃O₆: C, 53.47; H, 8.13; N, 11.69. Encontrado: C, 53.22; H, 7.991; N, 11.75.

20

Ejemplo 46

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-Octilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-tioxoindolizidina

25 A una disolución de (5S,6R,7S,8R,8aR)-5,6,7,8-tetrahidroxi-2-oxa-3-tioxoindolizidina (93 mg, 0.42 mmol; preparado de acuerdo con el método descrito por P. Díaz-Pérez *et al.* en Eur. J. Org. Chem., 2005, 2903-2913) en MeOH (2 mL) se añadió octilamina (69 μL, 0.42 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de Ar a 40°C durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH-H₂O 100:10:1). Rend.: 104 mg (75%). [α]_D -7.4 (c 1.0, MeOH). R_f 0.11 (CH₂Cl₂-MeOH-H₂O 70:10:1). UV (CH₂Cl₂) 284 nm (ε_{mM} 15.4). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.23 (d, 1 H, J_{5,6} = 2.1 Hz, H-5), 4.71 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.3 Hz, H-1a), 4.46 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 6.3 Hz, H-1b), 4.00 (m, 2 H, H-2, H-8a), 3.72 (dd, 1 H, J_{7,8} = 9.4 Hz, J_{6,7} = 2.8 Hz, H-7), 3.68 (t, 1 H, J_{8,8a} = 9.4 Hz, H-8), 2.61 (m, 2 H, CH₂N), 1.57, 1.47 (2 m, 2 H, CH₂CH₂N), 1.31 (m, 10 H, CH₂), 0.90 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 189.8 (CS), 75.2 (C-5), 73.3 (C-6), 72.4 (C-7, C-8), 70.1 (C-1), 59.0 (C-8a), 47.2 (CH₂N), 33.0, 30.7, 30.6, 30.4, 28.4 (CH₂), 14.4 (CH₃). ESIMS: *m/z* 355 [M + Na]⁺, 333 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₁₅H₂₈N₂O₄S: C, 54.19; H, 8.49; N, 8.46; S, 9.54. Encontrado: C, 53.90; H, 8.34; N, 8.23; S, 9.40.

Ejemplo 47

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-Octiltio-6,7,8-tri-O-acetil-2-oxa-3-tioxoindolizidina

40 A una disolución de (5S,6R,7S,8R,8aR)-5,6,7,8-tetra-O-acetil-2-oxa-3-tioxoindolizidina (93 mg, 0.42 mmol; preparado de acuerdo con el método descrito por P. Díaz-Pérez *et al.* en Eur. J. Org. Chem., 2005, 2903-2913) en CH₂Cl₂ (7.5 mL) a 0°C y bajo atmósfera de Ar, se añadió octanotiol (86 μL, 0.50 mmol) y BF₃·Et₂O (104 μL, 0.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó CH₂Cl₂ (25 mL), se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) y agua (15 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2 → 1:1). Rend.: 53 mg (46%). [α]_D -33.0 (c 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.62 (AcOEt-éter de petróleo 1:1). UV (CH₂Cl₂) 256 nm (ε_{mM} 18.3). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (d, 1 H, J_{5,6} = 2.2 Hz, H-5), 5.38 (dd, 1 H, J_{6,7} = 2.9 Hz, H-6), 5.36 (dd, 1 H, J_{7,8} = 9.5 Hz, H-7), 5.28 (t, 1 H, J_{8,8a} = 9.5 Hz, H-8), 4.67 (dd, 1 H, J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.5 Hz, H-1a), 4.58 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 6.0 Hz, H-1b), 4.41 (td, 1 H, H-8a), 2.81, 2.67 (2 m, 2 H, CH₂S), 2.14, 2.10, 2.04 (3 s, 9 H, MeCO), 1.68 (m, 2 H, CH₂), 1.38 (m, 2 H, CH₂), 1.29 (m, 8 H, CH₂), 0.90 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 187.7 (CS), 170.1, 169.9, 169.5 (CO), 70.9 (C-6), 70.4 (C-1), 69.6 (C-8), 68.7 (C-7), 61.0 (C-5), 56.0 (C-8a), 32.0 (CH₂S), 31.8, 29.7, 29.1, 29.0, 28.7 22.6 (CH₂), 20.8, 20.6 (MeCO), 14.1 (CH₃). FABMS: *m/z* 498 (67%, [M + Na]⁺), 476 (18%, [M + H]⁺). Análisis calculado para C₂₁H₃₃NO₇S₂: C, 53.03; H, 6.99; N, 2.94; S, 13.48. Encontrado: C, 52.94; H, 6.86; N, 2.69; S, 13.20.

Ejemplo 48

(5S,6R,7S,8R,8aR)-5-Octiltio-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-tioxoindolizidina

60 El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto del ejemplo 47 (50 mg, 0.11 mmol) en MeOH (2.5 mL) con NaMeO (1 m, 0.1 equiv por mol de acetato) durante 30 min. Se neutralizó con CO₂ sólido, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH-H₂O 70:10:1). Rend.: 35 mg (90%). [α]_D -32.0 (c 1.0, MeOH). R_f 0.38 (CH₂Cl₂-MeOH-H₂O 70:10:1). UV (CH₂Cl₂) 213 nm (ε_{mM} 7.57). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.79 (d, 1 H, J_{5,6} = 2.2 Hz, H-5), 4.78 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{8a,1a} = 9.5 Hz, H-1a), 4.46 (dd, 1 H, J_{8a,1b} = 7.0 Hz, H-1b), 4.16 (td, 1 H, J_{8,8a} = 9.5 Hz, H-8a), 4.07 (dd, 1 H, J_{6,7} = 2.9 Hz, H-6), 3.72 (t, 1 H, J_{7,8} = 9.5 Hz, H-8), 3.64 (dd, 1 H, H-7), 2.80, 2.62 (2 m, 2 H, CH₂S), 1.68 (m, 2 H, CH₂CH₂S), 1.37 (m, 10 H, CH₂), 0.90 (t, 3 H, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 189.3 (CS), 73.6 (C-6), 72.6 (C-3, C-8), 72.4 (C-1), 65.3 (C-

5), 58.9 (C-8a), 32.8 (CH₂), 32.1 (CH₂S), 31.2 (CH₂CH₂S), 30.2, 30.1, 29.7, 23.6 (CH₂), 14.3 (CH₃). ESIMS: *m/z* 372 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₅H₂₇NO₄S₂: C, 51.55; H, 7.79; N, 4.01; S, 18.35. Encontrado: C, 51.33; H, 7.62; N, 3.75; S, 18.01.

5 Ejemplo 49

(5R,6R,7S,8R,8aR)-7,8-Dihidroxi-5,6-O-isopropilidén-2-oxa-3-oxoindolizidina

Una mezcla de (5R,6R,7S,8R,8aR)-5,6,7,8-tetrahidroxitetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]piridin-3(5H)-ona (50 mg, 0.24 mmol), acetona (10 mL) y ácido p-toluénsulfónico (53 mg, 0.28 mmol) se agitó a 50°C durante 4 h 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (75 mL) y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 10:1). Rend.: 30 mg (51%). R_f 0.73 (CH₂Cl₂-MeOH 5:1). [α]_D +34.3 (c 1.0, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.72 (d, 1 H, J_{5,6} = 5.5 Hz, H-5), 4.59 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0 Hz, H-1a), 4.31 (dd, 1 H, J_{1b,8a} = 6.5 Hz, H-1b), 4.07 (dd, 1 H, J_{6,7} = 7.0 Hz, H-6), 3.85 (td, 1 H, J_{8,8a} = 9.0 Hz, H-8a), 3.63 (dd, 1 H, J_{7,8} = 9.0 Hz, H-7), 3.35 (t, 1 H, H-8), 1.54, 1.43 (2 s, 6 H, CMe₂). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 157.2 (CO), 108.9 (CMe₂), 79.8 (C-5), 77.0 (C-6), 75.2 (C-7), 72.4 (C-8), 66.9 (C-1), 53.6 (C-8a), 26.9, 25.5 (CMe₂). ESIMS: *m/z* 267.9 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₀H₁₅NO₆: C, 48.98; H, 6.17; N, 5.71. Encontrado: C, 48.82; H, 6.04; N, 5.66.

20 Ejemplo 50

(5R,6R,7S,8R,8aR)-7,8-Di-O-acetil-5,6-O-isopropiliden-2-oxa-3-oxoindolizidina

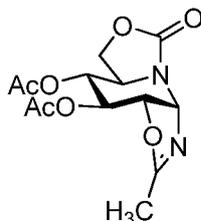
25 El compuesto titular se obtuvo por acetilación convencional del compuesto del ejemplo 49 (200 mg, 0.82 mmol) con Ac₂O-piridina (1:1, 4 mL) a temperatura ambiente durante 2 h y purificación por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1). Rend.: 215 mg (80%). R_f 0.62 (AcOEt-éter de petróleo 2:1). [α]_D +1.8 (c 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (d, 1 H, J_{5,6} = 5.5 Hz, H-5), 5.30 (t, 1 H, J_{6,7} = J_{7,8} = 5.5 Hz, H-7), 4.74 (dd, 1 H, J_{8,8a} = 8.0 Hz, H-8), 4.55 (dd, 1 H, J_{1a,1b} = 9.5 Hz, J_{1a,8a} = 8.0 Hz, H-1a), 4.34 (t, 1 H, H-6), 4.32 (dd, 1 H, J_{1b,8a} = 6.0 Hz, H-1b), 4.01 (td, 1 H, H-8a), 2.12-2.11 (2 s, 6 H, MeCO), 1.58, 1.43 (2 s, 6 H, CMe₂). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) δ 170.2-169.4 (MeCO), 155.9 (CO), 110.3 (CMe₂), 79.0 (C-5), 72.8 (C-6), 72.4 (C-8), 71.1 (C-7), 67.6 (C-1), 52.1 (C-8a), 27.1-25.8 (CMe₂), 20.7-20.6 (MeCO). ESIMS: *m/z* 351.9 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₄H₁₉NO₈: C, 51.06; H, 5.82; N, 4.25. Encontrado: C, 50.78; H, 5.74; N, 4.17.

35 Ejemplo 51

(5R,6R,7R,8R,8aR)-7,8-Di-O-acetil-5,6-dihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina

40 El compuesto titular se obtuvo por tratamiento del compuesto obtenido en el ejemplo 50 (96 mg, 0.29 mmol) con TFA-H₂O (90%, 3.2 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 7:1). Rend.: 82 mg (97%). R_f 0.56 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1). [α]_D +47.3 (c 1.0, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 5.38 (d, 1 H, J_{5,6} = 5.5 Hz, H-5), 5.37 (t, 1 H, J_{6,7} = J_{7,8} = 9.5 Hz, H-7), 4.96 (t, 1 H, J_{8,8a} = 9.0 Hz, H-8), 4.48 (t, 1 H, J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0 Hz, H-1a), 4.25 (dd, 1 H, J_{1b,8a} = 7.5 Hz, H-1b), 4.14 (dt, 1 H, H-8a), 3.72 (dd, 1 H, H-6), 2.08-2.05 (2 s, 6 H, MeCO). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 170.8-170.6 (MeCO), 156.4 (CO), 74.7 (C-5), 72.6 (C-8), 72.0 (C-7), 70.0 (C-6), 66.7 (C-1), 51.8 (C-8a), 19.4-19.2 (MeCO). ESIMS: *m/z* 311.9 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₁H₁₅NO₈: C, 45.68; H, 5.23; N, 4.84. Encontrado: C, 45.44; H, 5.00; N, 4.51.

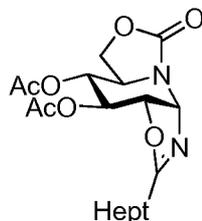
50 Ejemplo 52



65 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 51 (118 mg, 0.41 mmol, 1.0 equiv.) y acetonitrilo (213 μL, 4.1 mmol, 10 equiv.) en CH₂Cl₂ (4 mL) a -40°C y bajo atmósfera de Ar, se añadió TfOH (53 μL, 0.61 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 30 min. Se añadió Et₃N, se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt). Rend.: 106 mg (83%). R_f 0.59 (AcOEt-MeOH 16:1). [α]_D -17.8 (c 1.0, MeOH). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 6.00 (d, 1 H, J_{5,6} = 9.0 Hz, H-5), 5.24

(t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 5.5$ Hz, H-7), 4.91 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 5.5$ Hz, H-8), 4.82 (dd, 1 H, H-6), 4.61 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.36 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.5$ Hz, H-1b), 3.93 (td, 1 H, H-8a), 2.10 (2 s, 9 H, 2 MeCO, CH₃). ¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD) δ 170.3 (CN), 169.5-169.4 (MeCO), 156.9 (CO), 75.1 (C-6), 73.2 (C-5), 70.5 (C-8), 69.7 (C-7), 67.4 (C-1), 52.5 (C-8a), 19.2 (MeCO), 12.6 (CH₃). ESIMS: m/z 334.9 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₃H₁₆N₂O₇: C, 50.00; H, 5.16; N, 8.97. Encontrado: C, 50.12; H, 5.05; N, 8.75.

Ejemplo 53



10

15

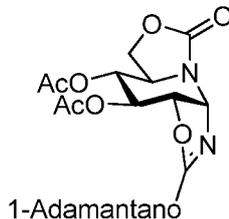
20

25

30

El compuesto titular se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el ejemplo 51 (57 mg, 0.20 mmol) y una disolución de octanonitrilo (300 μ L, 2.0 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y TfOH (26 μ L, 0.30 mmol). Purificación por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:3). Rend.: 51 mg (65%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (d, 1 H, $J_{5,6} = 9.0$ Hz, H-5), 5.19 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 5.5$ Hz, H-7), 4.76 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 6.0$ Hz, H-8), 4.58 (dd, 1 H, H-6), 4.52 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.28 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 4.5$ Hz, H-1b), 3.77 (ddd, 1 H, H-8a), 2.34 (t, 2 H, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, CH₂), 2.11-2.08 (2 s, 6 H, MeCO), 1.73-1.60 (m, 2 H, CH₂), 1.42-1.23 (m, 8 H, CH₂), 0.89 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 6.5$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 171.1-169.2 (MeCO), 155.8 (CO), 74.4 (C-6), 73.7 (C-5), 71.0 (C-8), 70.0 (C-7), 67.0 (C-1), 52.6 (C-8a), 31.6-22.6 (CH₂), 20.7-20.5 (MeCO), 14.0 (Me). ESIMS: m/z 419.0 [M + Na]⁺.

Ejemplo 54



35

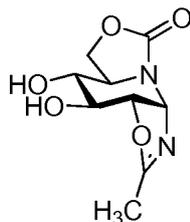
40

45

50

El compuesto titular se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el ejemplo 51 (85 mg, 0.29 mmol) y una disolución de adamantano-1-carbonitrilo (472 mg, 2.9 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y TfOH (39 μ L, 0.44 mmol). Purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 20:1). Rend.: 118 mg (93%). R_f 0.32 (CH₂Cl₂-MeOH 20:1). [α]_D -26.8 (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (d, 1 H, $J_{5,6} = 5.5$ Hz, H-5), 5.10 (t, 1 H, $J_{6,7} = J_{7,8} = 5.5$ Hz, H-7), 4.66 (t, 1 H, $J_{8,8a} = 5.5$ Hz, H-8), 4.47 (dd, 1 H, H-6), 4.43 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.23 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 4.0$ Hz, H-1b), 3.65 (m, 1 H, H-8a), 2.04, 2.00 (2 s, 9 H, 2 MeCO), 1.97 (m, 3 H, CH), 1.84, 1.66 (2 m, 12 H, CH₂). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (CN), 170.0, 169.3 (MeCO), 155.7 (CO), 74.3 (C-6), 73.5 (C-5), 71.2 (C-8), 70.3 (C-7), 67.0 (C-1), 52.5 (C-8a), 39.2 (CH₂), 36.4 (CH), 27.7 (CH₂), 20.7, 20.6 (MeCO). Análisis calculado para C₂₂H₂₈N₂O₇: C, 61.10; H, 6.53; N, 6.48.

Ejemplo 55



55

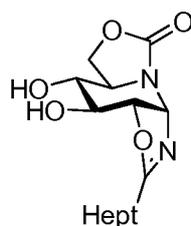
60

65

El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto obtenido en el ejemplo 52 (58 mg, 0.18 mmol). Purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 5:1). Rend.: 30 mg (71%). R_f 0.60 (CH₂Cl₂-

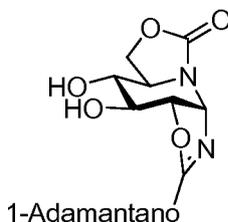
MeOH 4:1). $[\alpha]_D -2.0$ (*c* 0.7, MeOH). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, MeOD) δ 5.88 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, $^5J_{5,\text{Me}} = 1.0$ Hz, H-5), 4.56 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.55 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 7.0$ Hz, H-6), 4.36 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.5$ Hz, H-1b), 3.66 (td, 1 H, $J_{8,8a} = 9.0$ Hz, H-8a), 3.47 (dd, 1 H, $J_{7,8} = 9.0$ Hz, H-7), 3.40-3.30 (m, 1 H, H-8), 2.07 (d, 3 H, Me). $^{13}\text{C RMN}$ (125.7 MHz, MeOD) δ 169.1 (CN), 157.4 (CO), 80.6 (C-6), 75.3 (C-7), 74.0 (C-5), 70.8 (C-8), 66.0 (C-1), 53.9 (C-8a), 12.9 (CH₃). ESIMS: m/z 250.8 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₉H₁₂N₂O₅: C, 47.37; H, 5.30; N, 12.28. Encontrado: C, 47.19; H, 5.12; N, 11.98.

Ejemplo 56



El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto obtenido en el ejemplo 53 (24 mg, 0.06 mmol). Purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 8:1). Rend.: 11 mg (59%). R_f 0.58 (CH₂Cl₂-MeOH 6:1). $[\alpha]_D -1.6$ (*c* 0.7, MeOH). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, MeOD) δ 5.88 (d, 1 H, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, H-5), 4.56 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.54 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 7.0$, H-6), 4.37 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.0$ Hz, H-1b), 3.64 (td, 1 H, $J_{8,8a} = 9.0$ Hz, H-8a), 3.43 (dd, 1 H, $J_{7,8} = 9.5$ Hz, H-7), 3.36-3.30 (m, 1 H, H-8), 2.37 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, CH₂), 1.74-1.63 (m, 2 H, CH₂), 1.44-1.27 (m, 8 H, CH₂), 0.93 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, CH₃). $^{13}\text{C RMN}$ (125.7 MHz, MeOD) δ 171.9 (CN), 157.4 (CO), 80.4 (C-6), 75.5 (C-7), 73.9 (C-5), 70.9 (C-8), 66.0 (C-1), 53.9 (C-8a), 31.4-22.3 (CH₂), 13.0 (CH₃). ESIMS: m/z 334.9 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₁₅H₂₄N₂O₅: C, 57.68; H, 7.74; N, 8.97. Encontrado: C, 57.40; H, 7.62; N, 8.73.

Ejemplo 57



El compuesto titular se obtuvo por desacetilación convencional del compuesto obtenido en el ejemplo 54 (84 mg, 0.19 mmol). Purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 20:1). Rend.: 43 mg (65%). R_f 0.32 (CH₂Cl₂-MeOH 20:1). $[\alpha]_D -7.2$ (*c* 1.0, MeOH). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, MeOD) δ 5.90 (d, 1 H, $J_{5,6} = 9.0$), 4.60 (t, 1 H, $J_{1a,1b} = J_{1a,8a} = 9.0$ Hz, H-1a), 4.55 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 7.0$ Hz, H-6), 4.42 (dd, 1 H, $J_{1b,8a} = 5.5$ Hz, H-1b), 3.67 (dt, 1 H, $J_{8,8a} = 9.0$ Hz, H-8a), 3.38 (m, 2 H, H-7, H-8), 2.10 (m, 3 H, CH), 2.01, 1.85 (2 m, 12 H, CH₂).

Ejemplo 58

Ensayo biológico 1

Inhibición de glicosidasas

En la Tabla 1 se resume la actividad inhibidora de los glicósidos análogos de castanospermina sintetizados (ejemplos 2, 7 y 11) frente a glicosidasas seleccionadas.

TABLA 1

Valores de K_i (μM) para los ejemplos 2, 7, 11 y castanospermina^a

enzima ^b	2	7	11	castanospermina
α -glucosidasa II Neutra (RE, levadura)	0,54	3,4	0,87	>1500
α -glucosidasa Ácida (lisosomial, humana)	n.i.	n.i.	n.i.	0,1
Trehalasa (riñon cerdo)	185	n.i.	n.i.	n.i.
Amiloglucosidasa (<i>Aspergillus niger</i>)	138	328	n.i.	1,5
β -Glucosidasa Neutra (citósol, hígado buey)	21	60	253	40
β -Glucosidasa (almendras)	236	149	682	1,5

^aInhibición competitiva en todos los casos. ^bNo se observa inhibición a concentración 1 mM para ninguno de los nuevos compuestos frente a α -manosidasa (de granos de habichuela Jack y de origen lysosomal humano), β -manosidasa (*Helix pomatia*), α -galactosidasa (granos de café verdes y de origen lysosomal humano) y β -galactosidasa (*E. coli* y de origen lysosomal humano). n.i. = No se observa inhibición a concentración 1 mM.

Los compuestos de los ejemplos 2, 7 y 11 mostraron total selectividad configuracional para glucosidasas (no se observó inhibición para α - y β -manosidasas o α - y β -galactosidasas) y una alta afinidad hacia la enzima α -glucosidasa II neutra (RE). La selectividad α - frente a la β -glucosidasa fue considerablemente mayor para los *S*- y *C*-glicósidos neutros (ejemplos 7 y 11) que para el *N*-glicósido básico (ejemplo 2). Ninguno de los glicósidos *sp*²-iminoazúcares análogos de castanospermina fue activo frente a la α -glucosidasa ácida lisosomial humana, una enzima que pertenece a la misma familia GH31 que la α -glucosidasa II neutra. En comparación, la castanospermina es un inhibidor muy pobre de la α -glucosidasa II de levadura, pero ha mostrado inhibir la α -glucosidasa II RE de hígado humano, con una potencia 100 veces menor en comparación con la enzima lisosomial (K_i 10 frente a 0,1 μM). Además se comporta como un inhibidor potente de β -glucosidasas.

Asimismo, los compuestos de los ejemplos 12, 13, 14, 15, 22, 30, 38, 39, 40, 41, 55, 56 y 57 mostraron valores de K_i (α -glucosidasa de levadura, μM) de 1.20, 23.0, 7.30, 7.90, 5.70, 70.00, 25.00, 16.00, 1.60, 0.68, 34.00, 1.20, y 1.00 respectivamente y los compuestos de los ejemplos 16, 17 y 18 mostraron valores de K_i (α -manosidasa de Jack beans, μM) de 27, 4.5 y 62 respectivamente.

Ejemplo 59

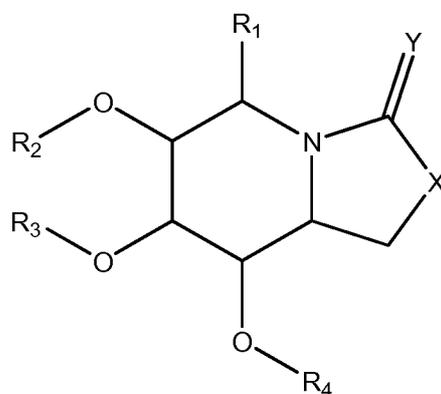
Ensayo biológico 2

Estudio de la actividad citostática y citotóxica frente a la línea celular MCF-7 de carcinoma de mama humano

La actividad citostática y citotóxica de los ejemplos 2, 7 y 11 frente a la línea celular MCF-7 de carcinoma de mama humano se muestra en las Figuras 1A-C (Actividad antiproliferativa y citotóxica de los compuestos de los ejemplos 2, 7 y 11 en células MCF-7 de cáncer de mama (3 experimentos independientes). El *N*-octil derivado 2 disminuyó la proliferación celular a $78,6 \pm 5,7\%$ ($P < 0,05$), y $56,3 \pm 6,6\%$ ($P < 0,01$) a 50 y 100 μM , respectivamente, con un perfil citotóxico muy bajo. Sólo se observó un 2% de mortalidad a 100 μM (Figura 1, ejemplo 2). El glicósido *S*-octilo 7 mostró una actividad antiproliferativa prolongada dependiente de la dosis entre 0-50 μM (IC_{50} 29 μM ; $34,2 \pm 9,5\%$ proliferación a 50 μM ; $P < 0,01$) sin observarse prácticamente mortalidad celular en este rango (Figura 1, ejemplo 7). El *C*-glicósido 11 resultó ser un agente antiproliferativo más potente a bajas concentraciones (IC_{50} 22 μM). A 50 μM la proliferación celular se redujo a $16,7 \pm 5,3\%$ ($P < 0,01$), pero con un 40% de mortalidad celular (Figura 1, ejemplo 11). En comparación, el fármaco anticancerígeno doxorubicina muestra más del 50% de mortalidad a concentraciones necesarias para inhibir la proliferación al 50% en esta línea celular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal del mismo, donde:

X representa O, S o -NR₅;

Y representa O o S;

R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo, C₂₋₁₂alquinilo, -COR₆, -CONR₆R₆, -COCONR₆R₆, -SR₆, -SOR₆, -SO₂R₆, -SO₂NR₆R₆, -SO₂NR₅COR₆, -NR₆R₆, -NR₅COR₆, -NR₅(C=O)NR₆R₆, -NR₅(C=S)NR₆R₆, -NR₅(C=NR₅)NR₆R₆, -NR₅CO₂R₆ o -NR₅SO₂R₆, donde C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo y C₂₋₁₂alquinilo están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R₇;

R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo, C₂₋₁₂alquinilo, -COR₆, -CONR₆R₆, o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo y C₂₋₁₂alquinilo están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

o bien dos grupos R₁ y R₂ están opcionalmente unidos formando un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico en cuyo caso puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, S y O, que puede ser saturado o parcialmente insaturado, y donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂, y que está opcionalmente sustituido por uno o más R₈

R₃ y R₄ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo, C₂₋₁₂alquinilo, -COR₆, -CONR₆R₆, o Cy₁, donde C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenilo y C₂₋₁₂alquinilo están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R₇ y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

cada R₅ representa hidrógeno o C₁₋₁₂ alquilo;

cada R₆ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, haloC₁₋₁₂alquilo, C₁₋₁₂alcoxiC₁₋₁₂alquilo, hidroxyc₁₋₁₂alquilo, cianoC₁₋₁₂alquilo o Cy₁, donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

cada R₇ independientemente representa halógeno, -CN, -NO₂, -COR₉, -CO₂R₉, -CONR₉R₉, -OR₉, -OCOR₉, -OCONR₉R₉, -OCO₂R₉, -SR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -SO₂NR₅COR₉, -NR₉R₉, -NR₅COR₉, -NR₅CONR₉R₉, -NR₅CO₂R₉, -NR₅SO₂R₉ o Cy₁, donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más R₈;

cada R₈ representa independientemente C₁₋₁₂alquilo, hidroxyc₁₋₁₂alquilo, haloC₁₋₁₂alquilo, C₁₋₁₂alcoxiC₁₋₁₂alquilo, halógeno, -CN, -NO₂, -COR₉, -CO₂R₉, -CONR₉R₉, -OR₉, -OCOR₉, -OCONR₉R₉, -OCO₂R₉, -SR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₉, -SO₂NR₅COR₉, -NR₉R₉, -NR₅COR₉, -NR₅CONR₉R₉, -NR₅CO₂R₉ o -NR₅SO₂R₉;

cada R₉ representa independientemente hidrógeno, C₁₋₁₂alquilo, haloC₁₋₁₂alquilo, C₁₋₁₂alcoxiC₁₋₁₂alquilo, hidroxyc₁₋₁₂alquilo o cianoC₁₋₁₂alquilo; y

5 cada Cy_1 representa independientemente un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico en cuyo caso puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, S y O, donde Cy_1 puede ser saturado o parcialmente insaturado, y puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y donde uno o más átomos de C o S del anillo pueden estar opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO_2 ,

con la condición de que los siguientes compuestos están excluidos:

10

15

20

25

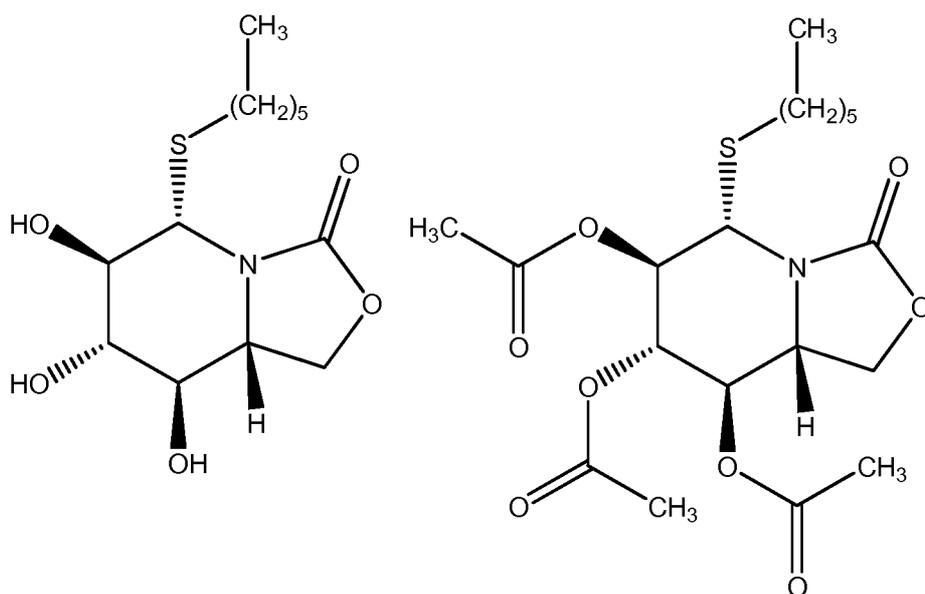
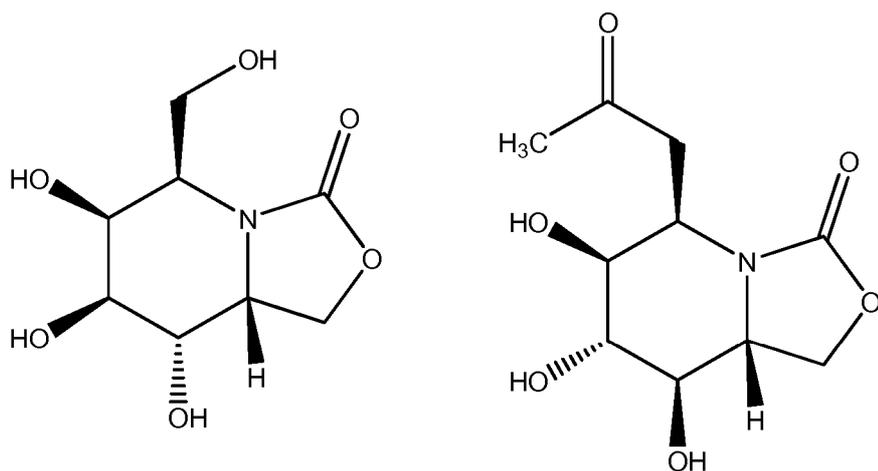
30

35

40

45

50



55

2. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X representa O.

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 donde Y representa O.

60

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 3 donde R_1 representa C_{1-12} alquilo, C_{2-12} alqueno, C_{2-12} alquino, $-SR_6$, $-NR_6R_6$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5(C=O)NR_6R_6$, $-NR_5(C=S)NR_6R_6$ o $-NR_5(C=NR_5)NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, C_{2-12} alqueno y C_{2-12} alquino están independientemente opcionalmente sustituidos por uno o más R_7 .

65

5. Un compuesto según la reivindicación 4 donde R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$, $-NR_6R_6$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5(C=O)NR_6R_6$, $-NR_5(C=S)NR_6R_6$ o $-NR_5(C=NR_5)NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

6. Un compuesto según la reivindicación 5 donde R_1 representa C_{1-12} alquilo, $-SR_6$ o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

7. Un compuesto según la reivindicación 6 donde R_1 representa C_{1-12} alquilo o $-NR_6R_6$, donde C_{1-12} alquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo, $-COR_6$, $-CONR_6R_6$ o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 .

9. Un compuesto según la reivindicación 8 donde R_2 representa hidrógeno, C_{1-12} alquilo o Cy_1 , donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más R_8 .

10. Un compuesto según la reivindicación 9 donde R_2 representa hidrógeno.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno o C_{1-12} alquilo, donde C_{1-12} alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R_7 .

12. Un compuesto según la reivindicación 11 donde R_3 y R_4 independientemente representan hidrógeno.

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 seleccionado de:

(5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-Octilamino-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina;

(5*R*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-5-Octilio-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina; y

(5*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-5-Octil-6,7,8-trihidroxi-2-oxa-3-oxoindolizidina.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

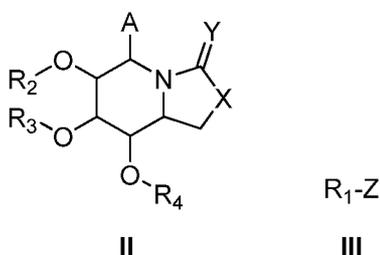
15. Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por las α -glicosidasas.

16. Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada de cáncer, infecciones virales, tuberculosis, diabetes y desórdenes de almacenamiento de glicoesfingolípidos.

17. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 16 donde la enfermedad se selecciona de cáncer; preferiblemente de cáncer de pulmón, páncreas, colon, próstata, piel y mama; y aún más preferiblemente de cáncer de mama.

18. Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que comprende:

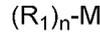
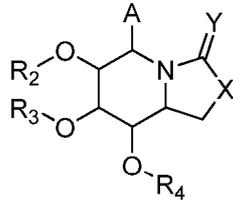
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III:



donde A representa un grupo halógeno; Z representa un grupo nucleófilo; y donde X, Y, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado descrito anteriormente; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IV:

5



II

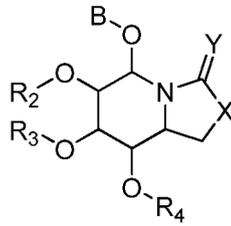
IV

10

15 donde R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenoilo o C₂₋₁₂alquinoilo, donde cada C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenoilo o C₂₋₁₂alquinoilo está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más R₇; A representa un grupo halógeno; M representa un metal, n representa 1 a 4; y donde X, Y, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado descrito anteriormente;

20 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI:

25



V

VI

30

35 donde B representa hidrógeno o -COR₆; C representa -NH₂, -SH o -CN; R₁ representa C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenoilo o C₂₋₁₂alquinoilo, donde cada C₁₋₁₂alquilo, C₂₋₁₂alquenoilo o C₂₋₁₂alquinoilo está independientemente opcionalmente sustituido por uno o más R₇; y donde X, Y, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado descrito anteriormente; o

40 (d) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I.

45

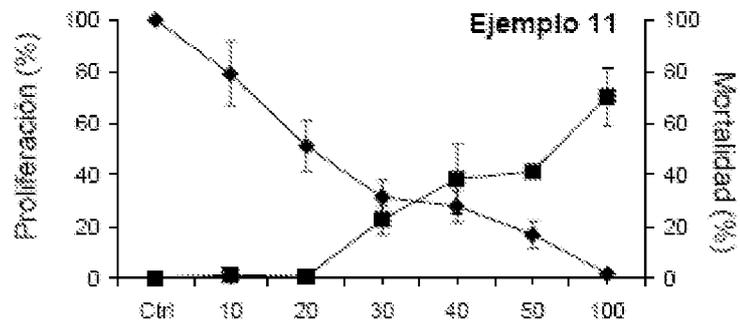
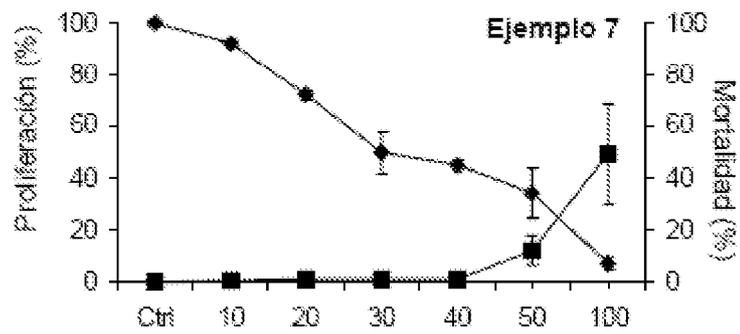
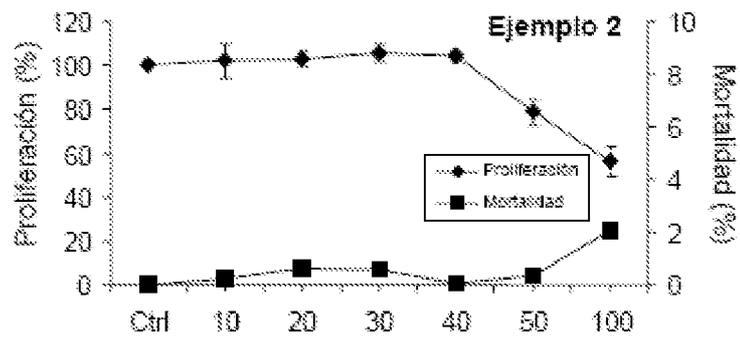
50

55

60

65

FIG. 1





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201030867

22 Fecha de presentación de la solicitud: 04.06.2010

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: **C07H19/044** (2006.01)
A61K31/7056 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2010046517 A1 (CONSEJO SUP DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS, UNIVERSIDAD DE SEVILLA, INT UNIV OF HEALTH AND WELFARE Y TOTTORI UNIVERSITY) 29.04.2010, todo el documento	1-18
A	E SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ et al., Organic Letters 2009, vol 11, págs 3306-3309. "Generalized anomeric effect in gem-diamines: stereoselective synthesis of a-N-linked disaccharide mimics", resumen.	1
A	M I GARCÍA-MORENO et al., Journal Organic Chemistry 2003, vol 68, págs 8890-8901. "Synthesis and evaluation of isourea-type glycomimetics related to the indolizidine and trehazolin glycosidase inhibitor families", resumen.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
04.05.2011

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07H, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.05.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2010046517 A1 (CONSEJO SUP DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS, UNIVERSIDAD DE SEVILLA, INT UNIV OF HEALTH AND WELFARE Y TOTTORI UNIVERSITY)	29.04.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmula (I) (reivindicación 1), un procedimiento para su preparación (reivindicación 18), su uso para la preparación de un medicamento (reivindicaciones 15-17) para el tratamiento de enfermedades mediadas por alfa-glicosidasas y la composición farmacéutica (reivindicación 14) que comprende un compuesto de fórmula (I).

El documento D1 se considera el más representativo del estado de la técnica, divulga compuestos inhibidores de enzimas glicosidasa de fórmula general (I) (ver reivindicación 1 de D1), su preparación y la composición farmacéutica que los contiene. Los compuestos descritos en la solicitud se diferencian de los divulgados en D1 pues llevan un sustituyente en posición contigua al N del ciclohexano, por lo que se consideran nuevos. Por otra parte, un técnico en la materia no podría a priori y sin datos experimentales relacionar esta diferencia con un incremento de la actividad inhibidora y en el estado de la técnica no se ha encontrado divulgada esta posibilidad.

Por tanto se considera que las reivindicaciones 1-18 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.