(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
26 de abril de 2012 (26.04.2012)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/052595 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07H 5/06 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070729

(22) Fecha de presentación internacional:
21 de octubre de 2011 (21.10.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201031553
22 de octubre de 2010 (22.10.2010) ES

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo US)*: **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **LLEBARIA SOLDEVILA, Amadeo** [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña, Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **TRAPERO PUIG, Ana** [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña, Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

— *antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))*

(54) **Title**: BICYCLIC AMINOCYCLITOLS AND USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF LYSOSOMAL DISEASES

(54) **Título** : AMINOCICLITOLES BICÍCLICOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES LISOSOMALES

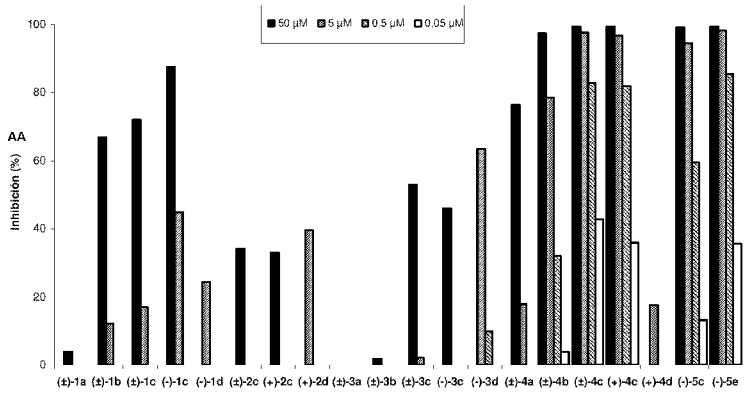


Fig. 1

(57) **Abstract**: The invention relates to bicyclic aminocyclitols and to the use thereof for the treatment of lysosomal diseases, such as Gaucher's disease. The invention also relates to the method for the synthesis of said compounds.

(57) **Resumen**: La presente invención se refiere a aminociclitoles bicíclicos y su uso para el tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la enfermedad de Gaucher. Además en la presente invención se describe el procedimiento de síntesis de dichos compuestos.

WO 2012/052595 A1

AMINOCICLITOLES BICÍCLICOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES LISOSOMALES.

La presente invención se refiere a aminociclitoles bicíclicos y su uso para el tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la enfermedad de Gaucher. Además en la presente invención se describe el procedimiento de síntesis de dichos compuestos.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Las enfermedades causadas por desórdenes de almacenaje lisosomal, son un tipo de enfermedades raras congénitas, causadas por desórdenes metabólicos que provocan que determinados lípidos se acaben acumulando en los lisosomas. Los síntomas de estas enfermedades, varían dependiendo del tipo de desorden, aunque se manifiestan ya en los primeros meses o años de vida de los enfermos, que suelen morir a una edad temprana. Entre los síntomas habituales, destacan retraso en el desarrollo, dificultad en los movimientos, apoplejía, demencia, sordera, ceguera, disfunciones en órganos (hígado, corazón, pulmón etc.) y crecimiento óseo anormal.

Los esfingolípidos, son lípidos complejos derivados de la esfingosina, un alcohol insaturado de 18 carbonos, que son muy abundantes en las membranas biológicas y algunos son precursores de compuestos implicados en procesos de señalización celular. En algunas de las enfermedades lisosomales se produce la acumulación de esfingolípidos, debido a que las enzimas que hidrolizan estas moléculas presentan mutaciones que impiden su correcta función celular.

La enfermedad de Gaucher es una de estas enfermedades clasificadas como desórdenes de almacenaje lisosomal, caracterizada por la acumulación del esfingolípido glucosilceramida (GlcCer) en los lisosomas. La enfermedad es causada por la actividad deficiente de la enzima glucocerebrosidasa, una beta-

glucosidasa que hidroliza GlcCer en glucosa y ceramida, debido a que dicha enzima presenta varias formas mutadas. Los niveles celulares de la enzima mutada y plegada incorrectamente, son anormalmente bajos debido a su degradación prematura por acción de endoproteasas específicas en el retículo endoplásmico. Durante los últimos años se han desarrollado varias estrategias terapéuticas enfocadas a la enfermedad de Gaucher. Entre ellas, el uso de chaperonas farmacológicas, que son inhibidores competitivos de la enzima diana que asisten el plegado y localización correctos de la proteína defectuosa, a concentraciones subinhibitorias, ha llegado a ser un campo de investigación muy activo (Fan, J.-Q. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 355-360).

El documento WO2009/066069, describe el uso de una serie de compuestos, que actúan como chaperonas farmacológicas de ciertas enzimas plegadas incorrectamente, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con desórdenes en el almacenaje lisosomal.

Durante los últimos años, se ha estado trabajando en el desarrollo de nuevos aminociclitoles con aplicabilidad potencial como chaperonas farmacológicas de la enzima glucosilcerebrosidasa (Egido-Gabás, M.; Serrano, P.; Casas, J.; Llebaria, A.; Delgado, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1195-1201 y Egido-Gabás, M.; Canals, D.; Casas, J.; Llebaria, A.; Delgado, A., *ChemMedChem* **2007**, *2*, 992-994). Sin embargo, la exploración de la diversidad química mediante la funcionalización del núcleo de aminociclitol ha presentado ciertas limitaciones (Serrano, P.; Casas, J.; Zucco, M.; Emeric, G.; Egido-Gabás, M.; Llebaria, A.; Delgado, A. *J. Comb. Chem* **2007**, *9*, 43-52). Los resultados más prometedores surgen de la apertura regio- y estereoselectiva del conduritol B epóxido con una serie de aminas alifáticas con diferente longitud de cadena. La presencia de un anillo de triazol en la cadena lateral (Díaz, L.; Bujons, J.; Casas, J.; Llebaria, A.; Delgado, A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5248-5255) produce un incremento en la potencia de los inhibidores.

Hasta el momento, los ciclitoles obtenidos muestran una importante actividad sobre el enzima glucocerebrosidasa actuando como inhibidores del mismo, si bien se han mostrado incapaces de actuar como chaperonas farmacológicas a bajas concentraciones, tanto en células que no presentan mutaciones en el enzima como en células procedentes de pacientes de la enfermedad de Gaucher.

Teniendo en cuenta que los desórdenes en el almacenaje lisosomal están causados por el incorrecto plegamiento o localización intracelular de las enzimas implicadas en el metabolismo de ciertos sustratos como glicolípidos y glicoproteínas, sería deseable obtener compuestos que actuaran como chaperonas farmacológicas y que fueran capaces de conseguir que estas enzimas se plegaran y localizaran correctamente, recuperando así su funcionalidad y evitando la acumulación anormal de estos sustratos en los lisosomas.

Un problema general que existe en el desarrollo de chaperonas farmacológicas, es que los compuestos obtenidos hasta el momento no poseen potencia suficiente para incrementar la actividad enzimática en células en cultivo, y por tanto, se deben dar a dosis muy altas con lo que se reduce la ventana terapéutica entre la recuperación funcional y la inhibición del enzima. La necesidad de utilizar altas concentraciones de chaperonas farmacológicas puede además inducir problemas de toxicidad y selectividad además de aumentar las actividades inespecíficas no deseadas.

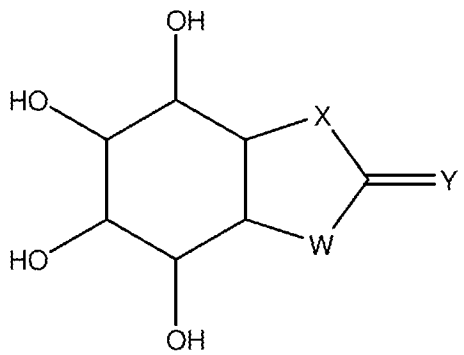
Asimismo, al unirse estos compuestos en el centro activo del enzima, la recuperación funcional de glucocerebrosidasas mutadas en posiciones cercanas al centro activo de la enzima (tales como la N370S) es más probable, mientras que las mutaciones de aminoácidos lejanos al centro activo (tales como la L444P) son mas insensibles a los compuestos.

Sería por tanto deseable obtener nuevos compuestos más potentes y selectivos en ensayos celulares, que actuaran a concentraciones menores, de manera selectiva y que fueran activos sobre mutaciones resistentes al rescate funcional de la actividad enzimática mediante chaperonas farmacológicas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una familia de compuestos de fórmula general (I), mediante los cuales se consiguen mejores eficiencias y mayores resultados frente a la enfermedad de Gaucher. Ello es debido a que con estos compuestos se consigue una mayor potenciación de la enzima β-glucocerebrosidasa (enzima directamente relacionada con la enfermedad de Gaucher) en linfoblastos, frente a compuestos ya descritos en el Estado de la Técnica llegándose a obtener resultados muy prometedores a concentraciones muy bajas (nM) en ensayos celulares, lo cual indica una mayor actividad de estos nuevos compuestos respecto a los descritos anteriormente.

Por lo tanto un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I)



(I)

o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,

donde

X y W son iguales o diferentes y se seleccionan entre -O-, -S- y un grupo $-NR_1$;

Y es un grupo – NR_2;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_{18}, un cicloalquilo y un grupo arilo;

En una realización preferida, X es O.

En otra realización preferida X es un grupo -NR_1.

En otra realización preferida X es un grupo –S-.

En una realización preferida, W es O.

En otra realización preferida, W es un grupo –NR_1.

En otra realización preferida, W es un grupo –S-.

Según una realización preferida, R_1 es H.

Según otra realización preferida, R_1 es un grupo alquilo C_1-C_{18}, preferiblemente C_9. Este grupo alquilo puede estar sustituido por un cicloalquilo o por un grupo arilo, siendo el grupo arilo preferido un fenilo.

Según otra realización preferida, R_1 es un cicloalquilo.

Según otra realización preferida, R_1 es un grupo arilo, preferiblemente un fenilo.

Según una realización preferida, R_2 es H.

Según otra realización preferida, R_2 es un grupo alquilo C_1-C_{18}, preferiblemente C_6-C_9, o un grupo $(CH_2)_3Ph$.

En otra realización preferida, R_2 es un cicloalquilo.

En otra realización preferida, R_2 es un grupo arilo, preferiblemente un fenilo.

Según otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (I), se selecciona de entre la siguiente lista:

((±)-1a):

(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**1b**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**1c**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**1c**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**1d**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**2c**):
(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**+**)-**2c**)
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**+**)-**2d**)
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**3a**)
(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**3b**):
(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**3c**):
(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**3c**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**3d**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**4a**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**4b**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**4c**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**+**)-**4c**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**+**)-**4d**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**5c**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol; y

((**-**)-**5e**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(3-fenilpropilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol.

De manera preferida el compuesto de fórmula general (I), se selecciona de entre:

((**±**)-**4b**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**4c**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**+**)-**4c**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**5c**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol; y

((**-**)-**5e**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(3-fenilpropilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol.

De manera aún más preferida el compuesto de fórmula general (I), se selecciona de entre:

((**+**)-**4c**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**5c**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol; y

((**-**)-**5e**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(3-fenilpropilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol.

Según otra realización preferida comprende el compuesto de fórmula general (I) para su uso como medicamento.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula general (I) o sus sales, solvatos o prodrogas, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.

De manera preferida, la composición farmacéutica además comprende uno o más principios activos.

Según otra realización preferida, la composición farmacéutica se presenta en una forma adaptada a la administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

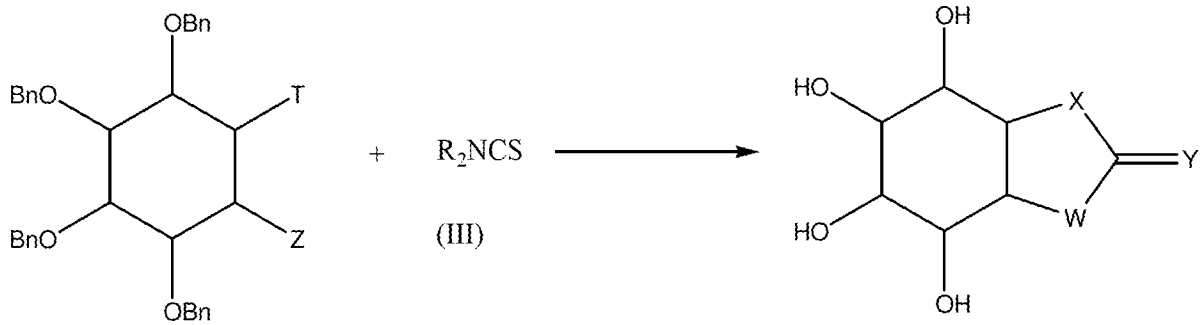
Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) o de la composición farmacéutica para la elaboración de un medicamento.

Según una realización preferida, el uso como medicamento del compuesto de fórmula general (I) o de la composición farmacéutica que lo comprende es para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con trastornos de tipo lisosomal.

De manera preferida el medicamento se usa para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Gaucher.

Además también de manera preferida, el medicamento se presenta en una forma adaptada a la administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (II) con un compuesto de fórmula general (III) para dar el compuesto de fórmula general (I):



(II) (I)

o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,

donde;

T y Z son iguales o diferentes y se selecciona entre un grupo –OH, -SH y un grupo $–NHR_1$.

X se selecciona entre -O-, -S- y un grupo $-NR_1$;

Y es un grupo – NR_2;

W se selecciona entre -O-, -S- y un grupo $–NR_1$;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_{18}, un cicloalquilo y un grupo arilo;

NCS es isoticionato.

De manera preferida, T es un grupo –OH

Según otra realización preferida, T es un grupo $-NHR_1$.

Según otra realización preferida, T es un grupo -SH.

En una realización preferida, Z es un grupo –OH

Según otra realización preferida, Z es un grupo $-NHR_1$.

Según otra realización preferida, Z es un grupo -SH.

En una realización preferida X es -O-.

Según otra realización preferida X es un grupo $-NR_1$;

Según otra realización preferida X es un grupo –S-;

En una realización preferida W es -O-.

Según otra realización preferida W es un grupo $-NR_1$;

Según otra realización preferida W es un grupo –S-;

En una realización preferida R_1 es H.

En otra realización preferida R_1 es alquilo C_1-C_{18}, preferiblemente C_9. Este grupo alquilo puede estar sustituido por un cicloalquilo o por un grupo arilo, siendo el grupo arilo preferido un fenilo.

Según otra realización preferida R_1 es un cicloalquilo.

Según otra realización preferida R_1 es un grupo preferiblemente un fenilo.

Según una realización preferida R_2 es H.

En otra realización preferida R_2 es un grupo alquilo C_1-C_{18}, preferiblemente C_6-C_9, o un grupo $(CH_2)_3Ph$.

En otra realización preferida R_2 es un cicloalquilo.

En otra realización preferida R_2 es un grupo arilo, preferiblemente un fenilo.

En la presente invención el término "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre amino, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, arilo o heteroarilo o combinaciones de estos grupos. Cuando el grupo alquilo está sustituido, lo está preferentemente por uno o varios grupos amina, amida o éter, que a su vez pueden estar o no sustituidos por grupos alquilo, amida, cicloalquilo o éteres y estos a su vez, pueden estar igualmente sustituidos o no. El término cicloalquilo se refiere a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo.

El término arilo se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos sencillos o múltiples, que tienen de entre 5 a 18 eslabones en los que se ha eliminado un protón del anillo. Preferentemente el grupo arilo tiene de 5 a 7 átomos de carbono, aún más preferiblemente es un fenilo. Los grupos arilo son por ejemplo, pero sin limitarse a fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

Por compuestos de la invención, también nos referimos a sus sales, preferiblemente aceptables farmacéuticamente o de forma sustancialmente

pura. Por sal farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otras cosas, compuestos que tengan un nivel de pureza aceptable farmacéuticamente exceptuando aditivos farmacéuticos normalmente considerados como tales como diluyentes, vehículos y que no incluyan material que se considere tóxico en niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para los fármacos son preferiblemente entre un 50% y más preferiblemente un 70% y aún más preferentemente el 90%. En una realización preferente de la presente invención el nivel de pureza está alrededor del 95% de pureza respecto al compuesto de la invención o sus sales.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de de la invención se puede preparar mediante uno o más de estos procedimientos:

(i) hacer reaccionar el compuesto de la invención con el ácido deseado

(ii) convertir una sal del compuesto de la invención en otro, mediante reacción con un ácido apropiado o mediante una columna de intercambio iónica adecuada.

Las dos reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal puede precipitar en solución y se puede recoger mediante filtración o se puede recuperar soluciones del compuesto de la invención y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de una solución y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar entre completamente ionizado a casi no ionizado.

Sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, acido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido

canfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsilfúrico, ácido etan-1,2disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido oleico, ácido cerótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

"Sal por adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de zinc, de cobre, de manganeso, de aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-metilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosalina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

Figura 1. Inhibición (%) sobre la β-glucocerebrosidasa humana en fibroblastos después de 24h de incubación a distintas concentraciones de inhibidor.

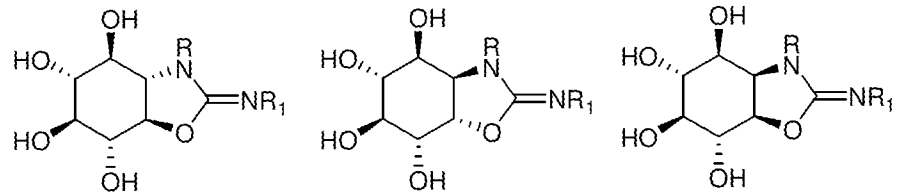
EJEMPLOS

A continuación se ilustra la invención mediante unos ensayos realizados, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención.

EJEMPLO 1. Síntesis de los compuestos de la invención.

1.1 Materiales y procedimientos

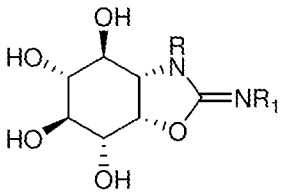
Los ciclitoles bicíclicos **1**-**5** descritos en esta invención:



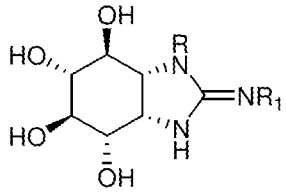
(±)-1a-c
(–)-1c,d

(±)-2c
(+)-2c,d

(±)-3a-c
(–)-3c,d



(±)-4a-c
(+)-4c,d

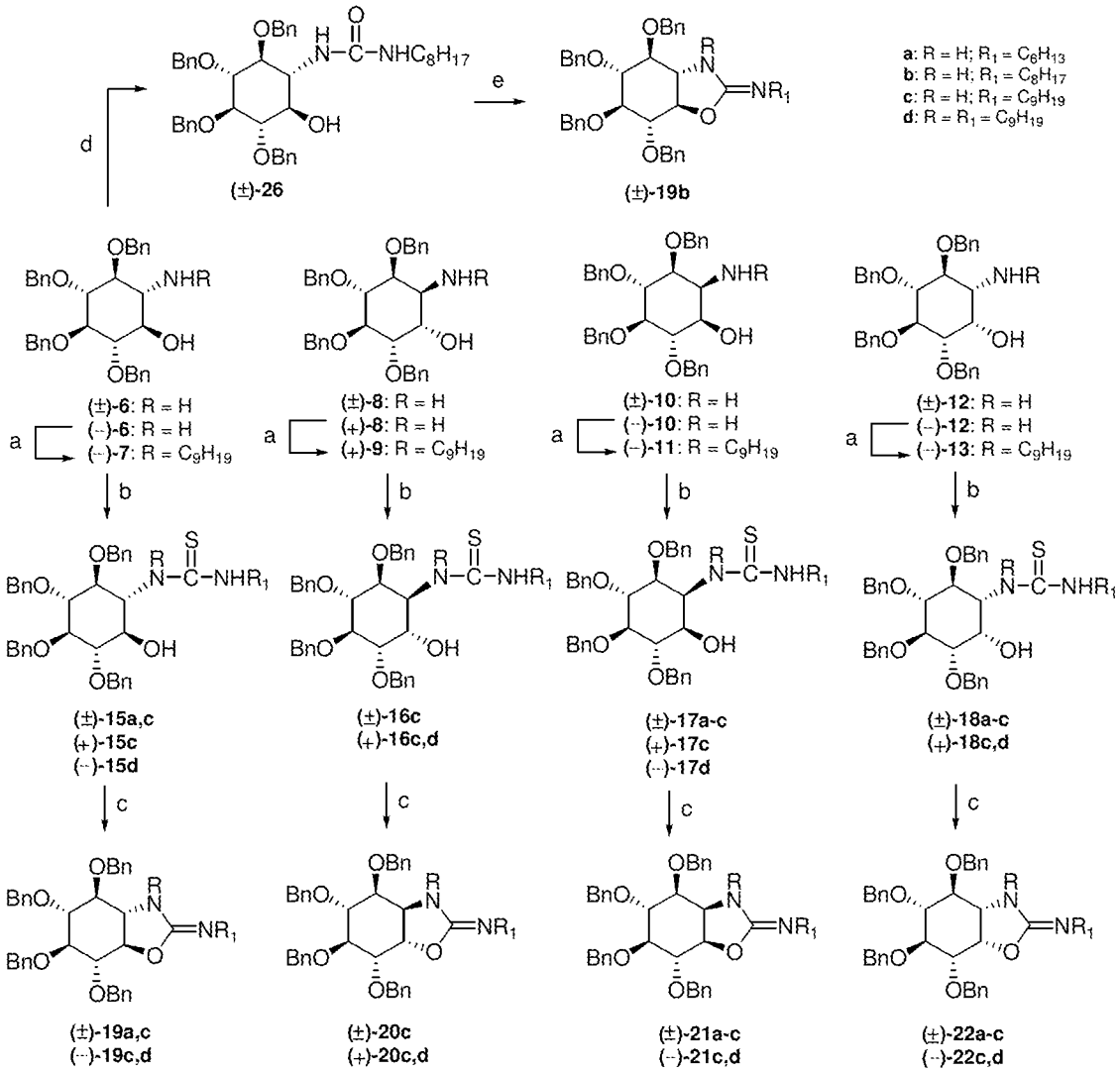


(–)-5c,e

a: R = H; $R_1 = C_6H_{13}$
b: R = H; $R_1 = C_8H_{17}$
c: R = H; $R_1 = C_9H_{19}$
d: R = $R_1 = C_9H_{19}$
e: R = H; $R_1 = (CH_2)_3Ph$

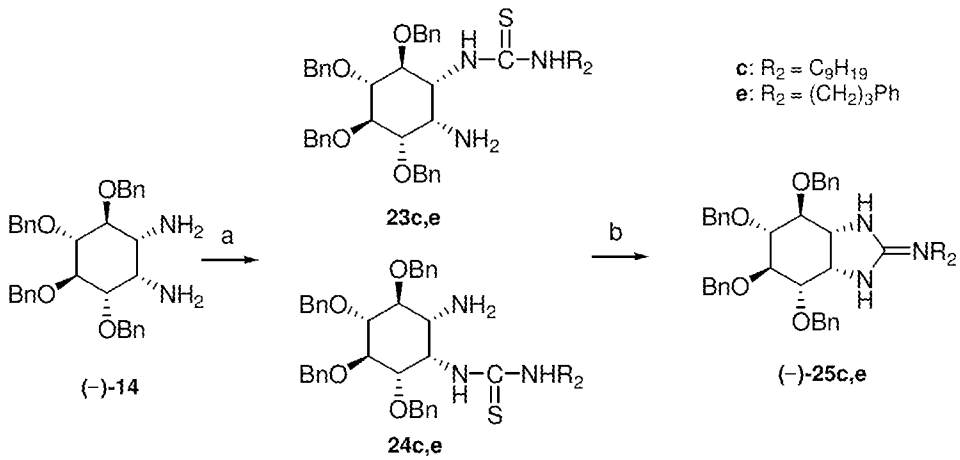
fueron obtenidos por reacción de acoplamiento de los aminociclitoles **6**-**13** (Esquema 1) o el diaminociclitol **14** (Esquema 2) con el isotiocianato apropiado de fórmula general R_2NCS. La posterior ciclación de la tiourea resultante utilizando un exceso de óxido de mercurio (II) proporcionó los precursores de isoureas y guanidinas bicíclicas correspondientes (**19**-**22** y **25**).

Los aminoalcoholes **6**-**8**, **10** y **12** se obtuvieron a partir del epóxido de conduritol B siguiendo procedimientos reseñados anteriormente (González-Bulnes, P. y col. en *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1947-1952 y Serrano, P. y col. en *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7829-7840). Los *N*-nonil aminoalcoholes **9**, **11** y **13** se sintetizaron por aminación reductora de los correspondientes aminoalcoholes (**8**, **10** y **12**) con el aldehído nonanal (Esquema 1).



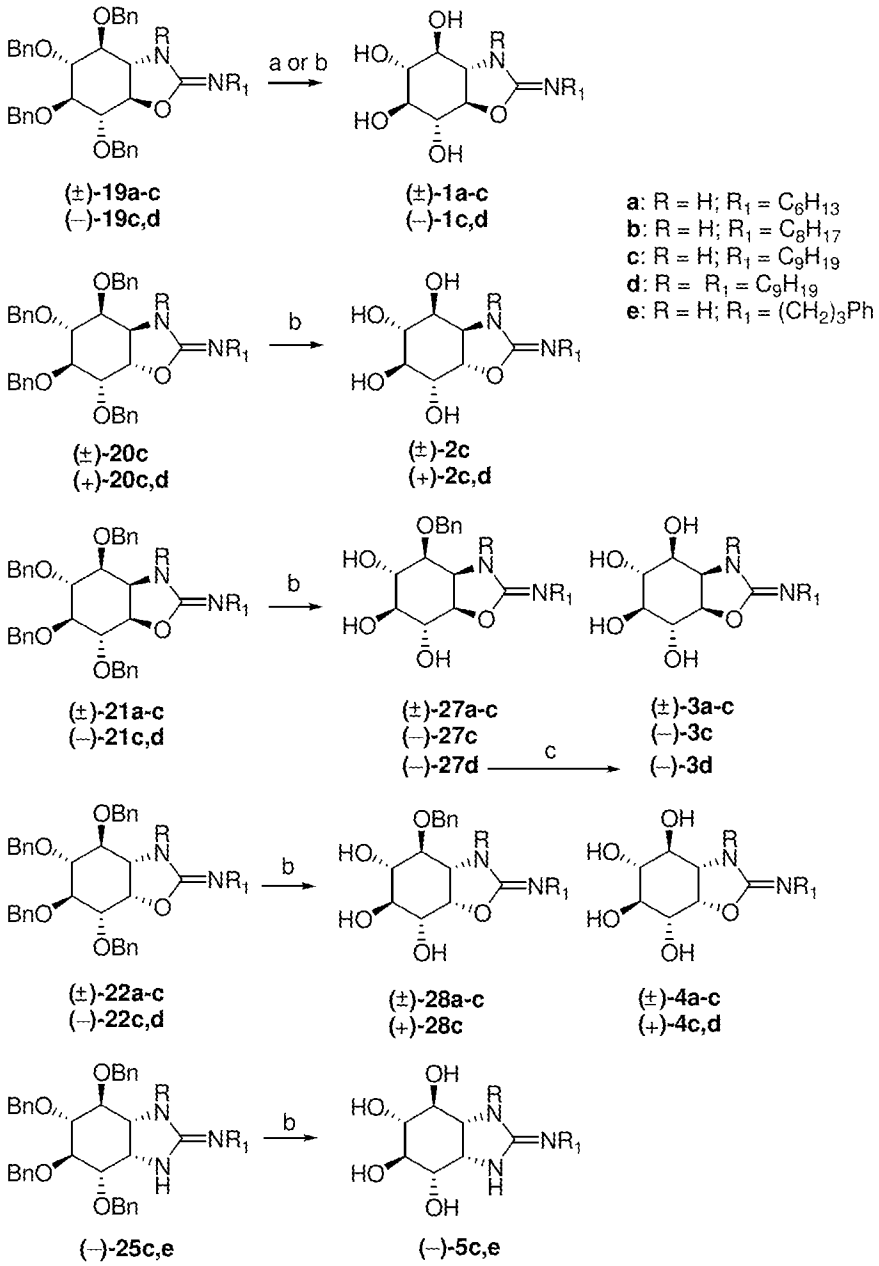
Esquema 1. Reactivos y condiciones: a) $C_8H_{17}CHO$, $NaBH_3CN$, MeOH; b) RNCS, THF, 45 ºC; c) HgO, tolueno, 115 ºC; d) $C_8H_{17}NCO$, CH_2Cl_2; e) Tf_2O, piridina, CH_2Cl_2, -40ºC.

Para la síntesis de la isourea **(±)-19b** se siguió una secuencia de reacción alternativa (Esquema 1). La reacción de acoplamiento del aminoalcohol **(±)-6** con octilisocianato seguida del tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico de la urea resultante **26** permitió obtener la isourea bicíclica **(±)-19b**.



Esquema 2. Reactivos y condiciones: a) RNCS, THF, 45 ºC; b) HgO, tolueno, 115 ºC

El tratamiento de las isoureas **19**-**22** y guanidinas **25** con BCl_3 a baja temperatura o la hidrogenólisis en presencia del catalizador de $Pd(OH)_2$ permitió la obtención de los requeridos ciclitoles bicíclicos **1**-**5** después de la eliminación de los grupos bencilo, junto con los subproductos **27** y **28**, como se describe en el Esquema 3.



Esquema 3. Reactivos y condiciones: a) $Pd(OH)_2$, EtOH, H_2 (2 atm), 60 ºC; b) BCl_3, CH_2Cl_2, -40ºC; c) Pd/C, MeOH, H_2 (2 atm).

1.2. Caracterización estructural.

Se realizó la caracterización estructural de los compuestos preparados y usados en esta invención mediante espectrometría de masas, rotación óptica y espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C. Se presenta a continuación algunos de los resultados:

Método general para la síntesis de **(+)-9**, **(-)-11** y **(-)-13** por aminación reductora.

Una solución del aminoalcohol **(+)-8**, **(+)-10 o (-)-12** (0.14 mmol) en metanol (5 mL) se trata sucesivamente con cianoborohidruro sódico (18 mg, 0.29 mmol), ácido acético (10 µL) y nonanal (0.16 mmol). La reacción se deja bajo atmósfera de argón y en agitación durante 4h. Pasado este tiempo, se añade agua (0.2 mL) y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se resuspende en éter (20 mL) y se lava con agua (15 mL). La fase acuosa se extrae con éter (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de 4:1 a 3:1).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-nonilaminociclohexanol (**(+)-9**).

$[\alpha]_D^{25}$ +28 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3320, 3110, 3097, 2947, 2924, 2853, 1490, 1454, 1362, 1086, 1070, 1028 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.93 (t, 3H, *J*=6.9 Hz), 1.19-1.38 (m, 12H), 1.39-1.47 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 2H), 3.24 (t, 1H, *J*=3.9 Hz), 3.84 (t, 1H, *J*=9.0 Hz), 3.90 (t, 1H, *J*=9.1 Hz), 3.99-4.03 (m, 2H), 4.07 (t, 1H, *J*=3.3 Hz), 4.62-4.91 (m, 8H), 7.27-7.41 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.3, 22.8, 27.4, 29.5, 29.71, 29.75, 29.8, 32.0, 48.7, 58.3, 68.2, 72.7, 73.4, 75.7, 75.8, 79.6, 80.1, 81.7, 81.9, 127.6-128.6, 138.4, 138.6, 139.12, 139.13. HRMS calculado para $C_{43}H_{56}NO_5$: 666.4158 $[M+H]^+$. Encontrado: 666.4175.

(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-nonilaminociclohexanol (**(-)-11**).

$[\alpha]_D^{25}$ -14.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3300, 3085, 3065, 3026, 2947, 2923, 2850, 1496, 1454, 1362, 1086, 1070, 1027 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (t, 3H, *J*=6.8 Hz, CH_3), 1.25-1.38 (m, 12H, 6xCH_2), 1.46-1.55 (m, 2H, CH_2), 2.76-2.88 (m, 2H, N CH_2), 3.33-3.37 (m, 1H, H-6), 3.51-3.55 (m, 2H, H-1, H-3), 3.59-3.61 (m, 1H, H-5), 3.90 (dt, 1H, *J*=1.8, 9.1 Hz, H-2), 3.97 (dt, 1H, *J*=2.0, 9.0 Hz, H-4), 4.65-4.97 (m, 8H, 4xPhCH_2O), 7.26-7.41 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN

(δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.3 (*C*H_3), 22.8 (*C*H_2), 27.4 (*C*H_2), 29.5 (*C*H_2), 29.7 (*C*H_2), 29.8 (*C*H_2), 30.8 (*C*H_2), 32.0 (*C*H_2), 50.8 (N*C*H_2), 57.7 (C6), 72.3 (C1), 72.6 (Ph*C*H_2O), 75.4 (Ph*C*H_2O), 75.6 (Ph*C*H_2O), 75.7 (Ph*C*H_2O), 81.0 (C5), 81.8 (C2), 81.9 (C4), 83.4 (C3), 127.7-128.7 (*C*Har), 138.2 (*C*ar), 138.7 (*C*ar), 138.8 (*C*ar). HRMS calculado para $C_{43}H_{56}NO_5$: 666.4158 $[M+H]^+$. Encontrado: 666.4180.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-nonilaminociclohexanol (**(-)-13**). $[\alpha]_D^{25}$-20.2 (*c* 1,0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3300, 3087, 3058, 3028, 2947, 2924, 2853, 1496, 1454, 1362, 1086, 1070, 1028 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.93 (t, 3H, *J*=7.0 Hz, C*H*$_3$), 1.28-1.44 (m, 14H, 7xC*H*$_2$), 2.41-2.45 (m, 1H, NC*H*$_2$), 2.47 (dd, 1H, *J*=2.4, 10.0 Hz, H-6), 2.61-2.66 (m, 1H, NC*H*$_2$), 3.47 (dd, 1H, *J*=2.8, 9.6 Hz, H-2), 3.59 (t, 1H, *J*=9.4 Hz, H-4), 3.70 (t, 1H, *J*=9.7 Hz, H-5), 4.08 (t, 1H, *J*=9.5 Hz, H-3), 4.15 (t, 1H, *J*=2.5 Hz, H-1), 4.61-5.05 (m, 8H, 4xPhC*H*$_2$O), 7.30-7.46 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.3 (*C*H_3), 22.8 (*C*H_2), 27.3 (*C*H_2), 29.4 (*C*H_2), 29.6 (*C*H_2), 29.7 (*C*H_2), 30.1 (*C*H_2), 32.0 (*C*H_2), 47.3 (N*C*H_2), 60.9 (C6), 65.4 (C1), 72.6 (Ph*C*H_2O), 75.8 (Ph*C*H_2O), 76.1 (Ph*C*H_2O), 80.1 (C5), 81.2 (C2), 81.7 (C3), 85.0 (C4), 127.7-128.7 (*C*Har), 138.4 (*C*ar), 138.5 (*C*ar), 138.7 (*C*ar), 138.9 (*C*ar); HRMS calculado para $C_{43}H_{56}NO_5$: 666.4158 $[M+H]^+$. Encontrado: 666.4175.

<u>Método general para la preparación de las tioureas **15-18**, **23** y **24**.</u>

A una disolución del aminoalcohol (**6-13**) o diamino derivado **14** (0.22 mmol) en THF (6 mL), se añade el isotiocianato apropiado (0.44 mmol para **6-13** y 0.22 para **14**). La mezcla resultante se agita a 45 ºC durante 18 h y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente como eluyente.

1-hexil-3-((1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(±)-15a**).

IR (film): υ=3333, 3030, 2922, 2854, 1558, 1362, 1044 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{41}H_{51}N_2O_5S$: 683.3519 $[M+H]^+$. Encontrado: 683.3527.

1-nonil-3-((1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(±)-15c**).

IR (film): υ=3313, 3092, 3031, 2924, 2854, 1559, 1454, 1360, 1064, 1027, 697 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{44}H_{57}N_2O_5S$: 725.3988 $[M+H]^+$. Encontrado: 725.4000.

1-nonil-3-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(+)-15c**).

$[\alpha]_D^{25}$ +29 (*c* 0.2, $CHCl_3$); Los datos espectroscópicos de IR son idénticos a los **(±)-15c**. HRMS calculado para $C_{44}H_{57}N_2O_5S$: 725.3988 $[M+H]^+$. Encontrado: 725.3993.

1,3-dinonil-1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(-)-15d**).

$[\alpha]_D^{25}$ -13.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3313, 3091, 3064, 3034, 2925, 2854, 1524, 1454, 1357, 1065, 1028, 697 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{53}H_{75}N_2O_5S$: 851.5397 $[M+H]^+$. Encontrado: 851.5375.

1-nonil-3-((1*SR*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*SR*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(±)-16c**).

IR (film): υ=3285, 3091, 3063, 3031, 2925, 2854, 1549, 1455, 1071, 696 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{44}H_{57}N_2O_5S$: 725.3988 $[M+H]^+$. Encontrado: 725.3990.

1-nonil-3-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(+)-16c**).

$[\alpha]_D^{25}$ +3.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Los datos espectroscópicos de IR son idénticos a los de **(±)-16c**. HRMS calculado para $C_{44}H_{57}N_2O_5S$: 725.3988 $[M+H]^+$. Encontrado: 725.3991.

1,3-dinonil-1-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea **((+)-16d)**.

$[\alpha]_D^{25}$ +4.2 (*c* 1.0, $CHCl_3$). IR (film): υ=3288, 3090, 3064, 3034, 2925, 2854, 1525, 1454, 1065, 698 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{53}H_{75}N_2O_5S$: 851.5397 $[M+H]^+$. Encontrado: 851.5383.

1-hexil-3-((1*SR*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea **((±)-17a)**.

IR (film): υ=3276, 3064, 3031, 2926, 2856, 1549, 1071, 696 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{41}H_{51}N_2O_5S$: 683.3519 $[M+H]^+$. Encontrado: 683.3525.

1-octil-3-((1*SR*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea **((±)-17b)**.

IR (film): υ=3270, 3064, 3031, 2925, 2855, 1549, 1071, 696 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{43}H_{55}N_2O_5S$: 711.3832 $[M+H]^+$. Encontrado: 711.3773.

1-nonil-3-((1*SR*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea **((±)-17c)**.

IR (film): υ=3275, 3063, 3031, 2925, 2854, 1549, 1071, 696 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{44}H_{57}N_2O_5S$: 725.3988 $[M+H]^+$. Encontrado: 725.3999.

1-nonil-3-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea **((+)-17c)**.

$[\alpha]_D^{25}$ +25.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$); Los datos espectroscópicos de IR son idénticos a los de **(±)-17c**. HRMS calculado para $C_{44}H_{57}N_2O_5S$: 725.3988 $[M+H]^+$. Encontrado: 725.4003.

1,3-dinonil-1-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea **((-)-17d)**.

$[\alpha]_D^{25}$ -8.4 (*c* 0.8 $CHCl_3$); IR (film): υ=3300, 3090, 3062, 3030, 2925, 2854, 1539, 1072, 1068, 696 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{53}H_{75}N_2O_5S$: 851.5397 $[M+H]^+$. Encontrado: 851.5389.

1-hexil-3-((1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*SR*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(±)-18a**).

IR (film): υ=3318, 3091, 3063, 3031, 2926, 2857, 1550, 1070, 696 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{41}H_{51}N_2O_5S$: 683.3519 $[M+H]^+$. Encontrado: 683.3516.

1-octil-3-((1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*SR*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(±)-18b**).

IR (film): υ=3316, 3088, 3063, 3031, 2925, 2855, 1550, 1086, 1069, 696 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{43}H_{55}N_2O_5S$: 711.3832 $[M+H]^+$. Encontrado: 711.3861.

1-nonil-3-((1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*SR*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(±)-18c**).

IR (film): υ=3305, 3088, 3063, 3030, 2926, 2854, 1549, 1097, 1070, 696 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{44}H_{57}N_2O_5S$: 725.3988 $[M+H]^+$. Encontrado: 725.4016.

1-nonil-3-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(+)-18c**).

$[\alpha]_D^{25}$ +18.6 (*c* 0.6, $CHCl_3$); Los datos espectroscópicos de IR son idénticos a los de **(±)-18c**. HRMS calculado para $C_{44}H_{57}N_2O_5S$: 725.3988 $[M+H]^+$. Encontrado: 725.4008.

1,3-dinonil-1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)tiourea (**(+)-18d**).

$[\alpha]_D^{25}$ +7.7 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3308, 3090, 3064, 3032, 2925, 2854, 1534, 1098, 1068, 696 cm^{-1}. HRMS calculado para $C_{53}H_{75}N_2O_5S$: 851.5397 $[M+H]^+$. Encontrado: 851.5397.

Una mezcla de 1-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-amino-3,4,5,6-tetrabenciloxiciclohexil)-3-noniltiourea (**23c**) y 1-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-amino-3,4,5,6-tetrabenciloxiciclohexil)-3-noniltiourea (**24c**).

HRMS calculado para $C_{44}H_{58}N_3O_4S$: 724.4148 $[M+H]^+$. Encontrado: 724.4127.

Una mezcla de 1-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-amino-3,4,5,6-tetrabenciloxiciclohexil)-3-(3-fenilpropil)tiourea (**23e**) y 1-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-amino-3,4,5,6-tetrabenciloxiciclohexil)-3-(3-fenilpropil)tiourea (**24e**).

HRMS calculado para $C_{44}H_{50}N_3O_4S$: 716.3522 $[M+H]^+$. Encontrado: 716.3539.

Preparación de 1-octil-3-((1*RS*,2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-2,3,4,5-tetrabenciloxi-6-hidroxiciclohexil)urea (**(±)-26**).

A una disolución del aminoalcohol **(±)-6** (115 mg, 0.21 mmol) en diclorometano (4 mL), se añade octilisocianato (73 µL, 0.41 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 h y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente como eluyente (de 2:1 a 1:1).

IR (film): υ=3332, 3085, 3063, 3029, 2925, 2854, 1653, 1629, 1585, 1454, 1067, 1049, 695 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.88 (t, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.19-1.34 (m, 12H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 3H), 3.62 (t, 1H, *J*=8.6 Hz), 4.59-4.97 (m, 8H), 7.23-7.36 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.3, 22.8, 27.0, 29.39, 29.44, 30.0, 32.0, 40.7, 57.1, 74.1, 75.2, 75.7, 75.9, 76.0, 80.9, 82.6, 83.7, 83.9, 127.8-128.8, 138.1, 138.4, 138.6, 138.8, 160.5. HRMS calculado para $C_{43}H_{55}N_2O_6$: 695.4060 $[M+H]^+$. Encontrado: 695.4044.

<u>Método general para la preparación de las isoureas bicíclicas **19**-**22** y **25**.</u>

A una disolución de la tiourea (0.20 mmol) en tolueno se añadió óxido de mercurio (131 mg, 0.60 mmol, 3 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 115 ºC durante 24 h bajo atmósfera de argón. Se controló la reacción por CCF y, si todavía quedaba producto de partida, se añadió HgO (3 equiv) y se calentó de nuevo la mezcla de reacción a 115 ºC durante 24h. Pasado este tiempo, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró sobre Celite y ésta se lavó varias veces con diclorometano. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna

utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente como eluyente.

N-((3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*RS*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)hexan-1-amina (**(±)-19a**).

IR (film): υ=3305, 3090, 3061, 3032, 2925, 2855, 1717, 1654, 1455, 1362, 1274, 1097, 1067, 1027, 697 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.91 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.19-1.38 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 1.55-1.63 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.21-3.30 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.51 (dd, 1H, *J*=10.5, 12.2 Hz, H-3a), 3.63-3.74 (m, 3H, H-4, H5, H-6), 3.84 (dd, 1H, *J*=12.2, 10.3 Hz, H-7a), 3.91-3.96 (m, 1H, H-7), 4.70-4.95 (m, 7H, PhC*H*$_2$O), 5.14 (d, 1H, *J*=11.5 Hz, PhC*H*$_2$O), 7.21-7.47 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2 (*C*H$_3$), 22.7 (*C*H$_2$), 26.6 (*C*H$_2$), 30.0 (*C*H$_2$), 31.6 (*C*H$_2$), 43.1 (N*C*H$_2$), 68.0 (C3a), 73.1 (2xPh*C*H$_2$O), 76.1 (Ph*C*H$_2$O), 76.2 (Ph*C*H$_2$O), 80.6 (C7), 81.4 (C4), 83.5 (C7a), 84.9 (C6 o C5), 85.8 (C6 o C5), 127.5-128.5 (*C*Har), 138.3 (*C*ar), 138.5 (*C*ar), 138.6 (*C*ar), 138.9 (*C*ar), 163.0 (C2). HRMS calculado para $C_{41}H_{49}N_2O_5$: 649.3641 $[M+H]^+$. Encontrado: 649.3648.

N-((3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*RS*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(±)-19c**).

IR (film): υ=3327, 3089, 3063, 3030, 2925, 2855, 1715, 1653, 1454, 1357, 1274, 1066, 1028, 697 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.91 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.25-1.39 (m, 12H, 6xC*H*$_2$), 1.55-1.63 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.23-3.32 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.51 (dd, 1H, *J*=10.5, 12.2 Hz, C-3a), 3.63-3.74 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.84 (dd, 1H, *J*=12.2, 10.3 Hz, H-7a), 3.91-3.96 (m, 1H, H-7), 4.72-4.96 (m, 7H, PhC*H*$_2$O), 5.15 (d, 1H, *J*=11.8 Hz, PhC*H*$_2$O), 7.21-7.47 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.3 (*C*H$_3$), 22.8 (*C*H$_2$), 26.9 (*C*H$_2$), 29.40 (*C*H$_2$), 29.43 (*C*H$_2$), 29.7 (*C*H$_2$), 30.0 (*C*H$_2$), 32.0 (*C*H$_2$), 43.2 (*C*H$_2$), 67.6 (C3a), 73.1 (Ph*C*H$_2$O), 73.2 (Ph*C*H$_2$O), 76.0 (Ph*C*H$_2$O), 76.1 (Ph*C*H$_2$O), 80.5 (C7), 81.3 (C4), 83.7 (C7a), 84.7 (C5 o C6), 85.6 (C5 o C6), 127.6-128.5 (*C*Har), 138.2 (*C*ar), 138.4 (*C*ar), 138.5 (*C*ar), 138.8 (*C*ar), 163.0 (C2). HRMS calculado para $C_{44}H_{55}N_2O_5$: 691.4111 $[M+ H]^+$. Encontrado: 691.4122.

N-((3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(-)-19c**).

$[\alpha]_D^{25}$ -4.6 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Los datos espectroscópicos de IR y RMN son idénticos a los de **(±)-19c**. HRMS calculado para $C_{44}H_{55}N_2O_5$: 691.4111 [M+ H]$^+$. Encontrado: 691.4127.

N-((3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-3-nonil-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina **((-)-19d**).

$[\alpha]_D^{25}$ -19.6 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3089, 3066, 3030, 2924, 2854, 1708, 1454, 1356, 1066, 696 cm^{-1}; ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (dt, 6H, *J*=6.7, 7.1 Hz), 1.25-1.39 (m, 24H), 1.42-1.67 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.17-3.30 (m, 3H), 3.31-3.46 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 3H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.61-5.00 (m, 8H), 7.21-7.46 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2, 22.82, 22.83, 25.9, 27.1, 27.7, 29.4, 29.5, 29.73, 29.75, 29.8, 29.9, 32.06, 32.1, 45.8, 46.7, 59.5, 73.4, 74.3, 75.59, 75.64, 78.7, 80.5, 82.2, 84.0, 85.6, 127.5-128.6, 138.0, 138.2 (2), 138.4, 154.5. HRMS calculado para $C_{53}H_{73}N_2O_5$: 817.5519 [M+ H]$^+$. Encontrado: 817.5547.

N-((3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*SR*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(±)-20c**).

IR (film): υ=3330, 3082, 3064, 3024, 2926, 2854, 1670, 1559, 1087, 1067, 1027, 696 cm^{-1}; ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (t, 3H, *J*=6.8 Hz), 1.16-1.41 (m, 12H), 1.51-1.61 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.86-3.88 (m, 1H), 4.26-4.28 (m, 1H), 4.34-4.50 (m, 6H), 4.63 (d, 2H, *J*=12.2 Hz), 4.72 (d, 1H, *J*=12.1 Hz), 4.82 (d, 1H, *J*=13.2 Hz), 4.90 (d, 1H, *J*=12.1 Hz), 7.15-7.43 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.3, 22.8, 26.9, 29.40, 29.45, 29.6, 29.9, 32.0, 43.0, 61.0, 72.2, 72.3, 72.4, 75.4, 77.0, 77.4, 78.2, 79.5, 127.4-128.5, 137.8, 138.0, 138.4, 138.9, 161.5. HRMS calculado para $C_{44}H_{55}N_2O_5$: 691.4111 [M+H]$^+$. Encontrado: 691.4136.

N-((3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*S*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(+)-20c**).

$[\alpha]_D^{25}$ +4.8 (*c* 1.0, $CHCl_3$); Los datos espectroscópicos de IR y RMN son idénticos a los de **(±)-20c**. HRMS calculado para $C_{44}H_{55}N_2O_5$: 691.4111 $[M+H]^+$. Encontrado: 691.4091.

N-((3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*S*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-3-nonil-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(+)-20d**).
$[\alpha]_D^{25}$ +14.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3082, 3065, 3029, 2925, 2854, 1709, 1455, 1087, 1065, 1027, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.81-0.95 (m, 6H), 1.16-1.39 (m, 24H), 1.45-1.61 (m, 4H), 2.96-3.07 (m, 1H), 3.13-3.33 (m, 3H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 4.31-4.82 (m, 9H), 7.15-7.39 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2, 22.8, 26.7, 27.3, 27.7, 29.46, 29.51, 29.69, 29.72, 29.82, 29.84, 32.06, 32.09, 44.7, 46.6, 56.0, 72.0, 72.40, 72.43, 72.9, 74.5, 75.3, 75.5, 77.8, 127.7-128.6, 137.8, 138.0, 138.6, 161.5. HRMS calculado para $C_{53}H_{73}N_2O_5$: 817.5519 $[M+H]^+$. Encontrado: 817.5546.

N-((3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*RS*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)hexan-1-amina (**(±)-21a**).
IR (film): υ=3330, 3064, 3031, 2924, 2854, 1670, 1560, 1087, 1069, 1027, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.89 (t, 3H, *J*=7.0 Hz, C*H*$_3$), 1.21-1.38 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 1.46-1.51 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.23 (t, 2H, *J*=7.1 Hz, NC*H*$_2$), 3.57 (dd, 1H, *J*=4.5, 10.5 Hz, H-4), 3.78-3.84 (m, 2H, H-5, H-6), 4.30 (dd, 1H, *J*=7.0, 10.4 Hz, H-7), 4.32 (dd, 1H, *J*=2.9, 8.9 Hz, H-3a), 4.40-4.50 (m, 2H, PhC*H*$_2$O), 4.57 (dd, 1H, *J*=7.2, 9.0 Hz, H-7a), 4.60-4.85 (m, 6H, 3xPhC*H*$_2$O), 7.25-7.41 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2 (*C*H_3), 22.7 (*C*H_2), 26.5 (*C*H_2), 29.8 (*C*H_2), 31.5 (*C*H_2), 43.1 (N*C*H_2), 62.3 (C3a), 72.2 (Ph*C*H_2O), 73.4 (Ph*C*H_2O), 73.7 (Ph*C*H_2O), 74.1 (Ph*C*H_2O), 76.4 (C5 o C6), 79.9 (C7), 81.7 (C5 o C6), 82.3 (C4), 84.1 (C7a), 127.7-128.6 (*C*Har), 137.7 (*C*ar), 138.3 (*C*ar), 138.5 (*C*ar), 138.6 (*C*ar), 161.8 (C2). HRMS calculado para $C_{41}H_{49}N_2O_5$: 649.3641 $[M+H]^+$. Encontrado: 641.3640.

N-((3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*RS*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)octan-1-amina (**(±)-21b**).

IR (film): υ=3330, 3082, 3064, 3031, 2925, 2855, 1669, 1560, 1087, 1068, 1027, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.89 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, CH_3), 1.21-1.39 (m, 10H, 5xCH_2), 1.49-1.57 (m, 2H, CH_2), 3.23 (t, 2H, *J*=7.1 Hz, NCH_2), 3.57 (dd, 1H, *J*=4.5, 10.5 Hz, H-4), 3.76-3.84 (m, 2H, H-5, H-6), 4.30 (dd, 1H, *J*=7.1, 10.5 Hz, H-7), 4.32 (dd, 1H, *J*=2.6, 9.1 Hz, H-3a), 4.40-4.50 (m, 2H, PhCH_2O), 4.58 (dd, 1H, *J*=7.6, 8.7 Hz, H-7a), 4.60-4.85 (m, 6H, 3xPhCH_2O), 7.20-7.41 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2 (*C*H_3), 22.8 (*C*H_2), 26.6 (*C*H_2), 29.2 (*C*H_2), 29.26 (*C*H_2), 29.32 (*C*H_2), 31.9 (*C*H_2), 43.1 (N*C*H_2), 58.8 (C3a), 72.3 (Ph*C*H_2O), 73.5 (Ph*C*H_2O), 74.0 (Ph*C*H_2O), 74.1 (Ph*C*H_2O), 75.6 (C5 o C6), 78.8 (C7), 80.6 (C5 o C6), 81.8 (C4), 85.4 (C7a), 127.9-128.7 (*C*Har), 137.3 (*C*ar), 137.5 (*C*ar), 138.1 (2x*C*ar), 161.9 (C2). HRMS calculado para $C_{43}H_{53}N_2O_5$: 677.3954 $[M+H]^+$. Encontrado: 677.4011.

N-((3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*RS*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(±)-21c**).

IR (film): υ=3330, 3082, 3064, 3024, 2924, 2854, 1670, 1560, 1087, 1068, 1027, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, CH_3), 1.19-1.39 (m, 12H, 6xCH_2), 1.48-1.57 (m, 2H, CH_2), 3.23 (t, 2H, *J*=7.1 Hz, NCH_2), 3.57 (dd, 1H, *J*=4.5,10.5 Hz, H-4), 3.78-3.85 (m, 2H, H-5, H-6), 4.31 (dd, 1H, *J*=7.0, 10.4 Hz, H-7), 4.33 (dd, 1H, *J*=2.2, 8.4 Hz, H-3a), 4.40-4.51 (m, 2H, PhCH_2O), 4.58 (dd, 1H, *J*=7.6, 8.7 Hz, H-7a), 4.60-4.84 (m, 6H, 3xPhCH_2O), 7.21-7.43 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 75 MHz, $CDCl_3$): 14.2 (*C*H_3), 22.8 (*C*H_2), 27.0 (*C*H_2), 29.4 (*C*H_2), 29.5 (*C*H_2), 29.7 (*C*H_2), 30.0 (*C*H_2), 32.0 (*C*H_2), 43.3 (N*C*H_2), 64.2 (C3a), 72.2 (Ph*C*H_2O), 73.3 (Ph*C*H_2O), 73.6 (Ph*C*H_2O), 74.1 (Ph*C*H_2O), 75.6 (C5 o C6) 80.4 (C7), 82.1 (C5 o C6), 82.5 (C4), 83.7 (C7a), 127.6-128.6 (*C*Har), 137.9 (*C*ar), 138.68 (*C*ar), 138.72 (*C*ar), 138.9 (*C*ar), 161.5 (C2). HRMS calculado para $C_{44}H_{55}N_2O_5$: 691.4111 $[M+H]^+$. Encontrado: 691.4114.

N-((3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[d]oxazol-2(3H)-ilideno)nonan-1-amina (**(-)-21c**).

$[\alpha]_D^{25}$-17.7 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Los datos espectroscópicos de IR y RMN son idénticos a los de **(±)-21c**. HRMS calculado para $C_{44}H_{55}N_2O_5$: 691.4111 $[M+H]^+$. Encontrado: 691.4117.

N-((3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-3-nonil-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(-)-21d**).

$[\alpha]_D^{25}$-25.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3087, 3061, 3030, 2925, 2852, 1706, 1452, 1359, 1068, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.87-0.94 (m, 6H), 1.14-1.38 (m, 24H), 1.43-1.60 (m, 4H), 1.97-2.11 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 1H), 3.24 (t, 2H, *J*=7.2 Hz), 3.62 (dd, 1H, *J*=10.4, 4.9 Hz), 3.68 (t, 1H, *J*=2.9 Hz), 3.91 (dd, 1H, *J*=3.2, 4.5 Hz), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.38-4.88 (m, 9H), 7.21-7.43 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2, 22.82, 27.5, 29.4, 29.4, 29.5, 29.7, 29.8, 29.8, 32.0, 32.1, 43.3, 46.0, 56.5, 72.5, 73.0, 74.0, 74.4, 77.3, 80.2, 82.0, 127.8-128.7, 137.8, 138.4, 153.2. HRMS calculado para $C_{53}H_{73}N_2O_5$: 817.5519 $[M+H]^+$. Encontrado: 817.5555.

N-((3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*SR*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)hexan-1-amina (**(±)-22a**).

IR (film): υ=3337, 3082, 3061, 3028, 2926, 2856, 1718, 1671, 1455, 1094, 1069, 1024, 697 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.86 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.20-1.34 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 1.43-1.52 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.14 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, NC*H*$_2$), 3.74 (t, 1H, *J*=5.2 Hz, H-5), 3.88 (t, 1H, *J*=5.0 Hz, H-4), 3.90 (dd, 1H, *J*=4.8, 8.2 Hz, H-6), 4.02 (dd, 1H, *J*=3.4, 8.1 Hz, H-7), 4.23 (dd, 1H, *J*=4.5, 8.7 Hz, H-3a), 4.53-4.82 (m, 9H, H-7a, 4xPhC*H*$_2$O), 7.25-7.41 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2 (*C*H_3), 22.7 (*C*H_2), 26.5 (*C*H_2), 29.7 (*C*H_2), 31.6 (*C*H_2), 43.1 (N*C*H_2), 67.1 (C3a), 72.7 (Ph*C*H_2O), 72.8 (Ph*C*H_2O), 73.3 (Ph*C*H_2O), 73.7 (Ph*C*H_2O), 77.1 (C7), 78.8 (C7a), 79.6 (C4), 81.0 (C6), 82.5 (C5), 127.6-128.5 (*C*Har), 138.3 (2x*C*ar), 138.6 (2x*C*ar), 160.9 (C2). HRMS calculado para $C_{41}H_{49}N_2O_5$: 649.3641 $[M+H]^+$. Encontrado: 649.3670.

N-((3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*SR*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)octan-1-amina (**(±)-22b**).

IR (film): υ=3330, 3088, 3063, 3030, 2926, 2855, 1719, 1672, 1454, 1093, 1069, 1028, 697 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.89 (t, 3H, *J*=7.0 Hz, CH_3), 1.19-1.35 (m, 10H, 5xCH_2), 1.43-1.51 (m, 2H, CH_2), 3.14 (t, 2H, *J*=7.1 Hz, NCH_2), 3.73 (t, 1H, *J*=5.2 Hz, H-5), 3.88 (t, 1H, *J*=5.0 Hz, H-4), 3.90 (dd, 1H, *J*=5.0, 8.3 Hz, H-6), 4.01 (dd, 1H, *J*=3.4, 8.2 Hz, H-7), 4.23 (dd, 1H, *J*=4.6, 8.7 Hz, H-3a), 4.53-4.83 (m, 9H, H-7a, 4xPhCH_2O), 7.25-7.37 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2 (*C*H_3), 22.8 (*C*H_2), 26.9 (*C*H_2), 29.4 (2x*C*H_2), 29.8 (*C*H_2), 31.9 (*C*H_2), 43.1 (N*C*H_2), 67.2 (C3a), 72.7 (Ph*C*H_2O), 72.8 (Ph*C*H_2O), 73.3 (Ph*C*H_2O), 73.8 (Ph*C*H_2O), 77.1 (C7), 78.7 (C7a), 79.7 (C4), 81.0 (C6), 82.5 (C5), 127.6-128.5 (*C*Har), 138.3 (*C*ar), 138.58 (*C*ar), 138.60 (*C*ar), 160.9 (*C*ar). HRMS calculado para $C_{43}H_{53}N_2O_5$: 677.3954 $[M+H]^+$. Encontrado: 677.3946.

N-((3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*SR*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(±)-22c**).

IR (film): υ=3330, 3086, 3063, 3030, 2926, 2854, 1718, 1671, 1454, 1092, 1069, 1028, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.89 (t, 3H, *J*=7.0 Hz, CH_3), 1.20-1.34 (m, 12H, 6xCH_2), 1.41-1.51 (m, 2H, CH_2), 3.14 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, NCH_2), 3.73 (t, 1H, *J*=5.2 Hz, H-5), 3.87 (t, 1H, *J*=5.0 Hz, H-4), 3.89 (dd, 1H, *J*=4.9, 8.2 Hz, H-6), 4.01 (dd, 1H, *J*=3.4, 8.2 Hz, H-7), 4.22 (dd, 1H, *J*=4.6, 8.7 Hz, H-3a), 4.52-4.82 (m, 9H, H-7a, 4xPhCH_2O), 7.25-7.41 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2 (*C*H_3), 22.8 (*C*H_2), 26.9 (*C*H_2), 29.37 (*C*H_2), 29.40 (*C*H_2), 29.6 (*C*H_2), 29.8 (*C*H_2), 32.0 (*C*H_2), 43.1 (N*C*H_2), 67.3 (C3a), 72.7 (Ph*C*H_2O), 72.8 (Ph*C*H_2O), 73.2 (Ph*C*H_2O), 73.7 (Ph*C*H_2O), 77.1 (C7), 78.7 (C7a), 79.7 (C4), 81.0 (C6), 82.5 (C5), 127.6-128.5 (*C*Har), 138.3 (*C*ar), 138.57 (*C*ar), 138.59 (*C*ar), 160.8 (C2). HRMS calculado para $C_{44}H_{55}N_2O_5$: 691.4111 $[M+H]^+$. Encontrado: 691.4120.

N-((3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*S*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(-)-22c**).

$[\alpha]_D^{25}$ -2.4 (*c* 0.8, $CHCl_3$). Los datos espectroscópicos de IR y RMN son idénticos a los de **(±)-22c**. HRMS calculado para $C_{44}H_{55}N_2O_5$: 691.4111 $[M+H]^+$. Encontrado: 691.4140.

N-((3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*S*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-3-nonil-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(-)-22d**).

$[\alpha]_D^{25}$ -10.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3087, 3063, 3030, 2924, 2854, 1708, 1454, 1359, 1068, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.87-0.94 (m, 6H), 1.04-1.38 (m, 24H), 1.41-1.61 (m, 4H), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H, *J*=6.0, 7.6 Hz), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.87 (t, 1H, *J*=5.8 Hz), 3.89-3.97 (m, 2H), 4.55-5.01 (m, 9H), 7.21-7.43 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2, 22.82, 22.84, 26.8, 27.0, 29.4, 29.5, 29.67, 29.74, 29.8, 29.9, 32.06, 32.1, 43.9, 46.7, 58.9, 73.1, 73.6, 74.0, 74.1, 77.4, 80.1, 81.0, 83.5, 127.7-128.6, 138.2, 138.3, 153.2. HRMS calculado para $C_{53}H_{73}N_2O_5$: 817.5519 $[M+H]^+$. Encontrado: 817.5549.

N-((3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ilideno)nonan-1-amina (**(-)-25c**).

$[\alpha]_D^{25}$ -21.7 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3330, 3082, 3064, 3030, 2925, 2855, 1682, 1454, 1088, 1068, 1028, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 400 MHz, $CDCl_3$): 0.88 (t, 3H, *J*=6.8 Hz), 1.17-1.36 (m, 12H), 1.41-1.52 (m, 2H), 3.01 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 3.56 (t, 1H, *J*=7.2 Hz), 3.75-3.86 (m, 4H), 4.11 (dd, 1H, *J*=3.8, 7.7 Hz), 4.62-4.83 (m, 8H), 7.18-7.39 (m, 20H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2, 27.8, 27.1, 29.4, 29.5, 29.7, 30.2, 32.0, 43.3, 59.9, 62.8, 73.3, 73.7, 73.9, 74.0, 77.4, 78.3, 81.7, 82.0, 83.6, 127.6-128.5, 138.66, 138.75, 138.8, 139.1, 160.7. HRMS calculado para $C_{44}H_{56}N_3O_4$: 690.4271 $[M+H]^+$. Encontrado: 690.4284.

3-fenil-*N*-((3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ilideno)propan-1-amina (**(-)-25e**).

$[\alpha]_D^{25}$ -16.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): υ=3330, 3082, 3069, 3030, 2924, 2853, 1682, 1454, 1088, 1069, 1027, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 1.83 (p, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.64 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.59 (t, 1H, *J*=6.9 Hz), 3.74-3.91 (m, 4H), 4.13 (d, 1H, *J*=5.2 Hz), 4.62-4.83 (m, 8H), 7.13-7.41 (m,

25H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 31.5, 33.2, 42.7, 59.1, 62.0, 73.4, 73.8, 73.9, 77.4, 78.0, 81.4, 81.6, 83.4, 126.0, 127.6-128.5, 138.5, 138.6, 138.7, 139.0, 141.6, 160.2. HRMS calculado para $C_{44}H_{48}N_3O_4$: 682.3645 $[M+H]^+$. Encontrado: 682.3633.

N-((3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*SR*,7a*RS*)-4,5,6,7-tetrabenciloxi-hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ilideno)octan-1-amina (**(±)-19b**).

A una disolución de **(+)-26** (130 mg, 0.19 mmol) en diclorometano (3 mL) a -40 ºC bajo atmósfera de argón, se añadieron piridina (60 µL, 0.74 mmol) y anhídrido tríflico (42 µL, 0.25 mmol). La mezcla resultante se agitó a -40 ºC durante 1h, se diluyó con diclorometano (15 mL), se lavó con $NaHCO_3$ (15 mL). La fase acuosa resultante se extrae con diclorometano (3 x 15 mL). Los extractos combinados se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de 10:1 a 1:1).

IR (film): υ=3318, 3089, 3063, 3031, 2924, 2854, 1707, 1654, 1454, 1357, 1065, 1027, 696 cm^{-1}; ^1H RMN (δ, 500 MHz, $CDCl_3$): 0.90 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.17-1.42 (m, 10H, 5xC*H*$_2$), 1.51-1.63 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.21-3.30 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.51 (dd, 1H, *J*=10.5, 12.2 Hz, H-3a), 3.62-3.73 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.84 (dd, 1H, *J*=12.2, 10.3 Hz, H-7a), 3.90-3.96 (m, 1H, H-7), 4.71-4.96 (m, 7H, PhC*H*$_2$O), 5.15 (d, 1H, *J*=11.6 Hz, PhC*H*$_2$O), 7.21-7.47 (m, 20H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, $CDCl_3$): 14.2 (*C*H$_3$), 22.8 (*C*H$_2$), 27.0 (*C*H$_2$), 29.37 (*C*H$_2$), 29.43 (*C*H$_2$), 30.2 (*C*H$_2$), 32.0 (*C*H$_2$), 43.3 (N*C*H$_2$), 68.3 (C3a), 73.09 (Ph*C*H$_2$O), 73.14 (Ph*C*H$_2$O), 75.9 (Ph*C*H$_2$O), 76.0 (Ph*C*H$_2$O), 80.9 (C7), 81.7 (C4), 83.7 (C7a), 85.0 (C6 o C5), 85.9 (C6 o C5), 127.5-128.5 (*C*Har), 138.5 (*C*ar), 138.8 (*C*ar), 138.9 (*C*ar), 139.2 (*C*ar), 162.9 (C2). HRMS calculado para $C_{43}H_{53}N_2O_5$: 677.3954 $[M+ H]^+$. Encontrado: 677.3924.

Método general para las reacciones de *O*-desbencilación por hidrogenólisis: Síntesis de **1a-c**

Una disolución de las isoureas **1a-c** (0.12 mmol) en etanol (3 mL) se hidrogenó (2 atm) y 60 ºC en presencia de $Pd(OH)_2$ al 20% (65 mg) durante 18 h. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y ésta se lavó varias veces con metanol. Se eliminaron los disolventes a presión reducida obteniéndose los productos deseados.

(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-1a**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.91 (t, 3H, *J*=6.9 Hz), 1.26-1.41 (m, 6H), 1.48-1.58 (m, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H, *J*=10.3, 12.3 Hz), 3.72-3.76 (m, 1H); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, D_2O): 0.79-0.90 (m, 3H, C*H*$_3$), 1.20-1.38 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 1.51-1.64 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.24-3.49 (m, 4H, NC*H*$_2$, H-5, H-6), 3.71-3.82 (m, 2H, H-4, H-3), 3.96-4.06 (m, 1H, H-7), 4.28-4.43 (m, 1H, H-7a); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (*C*H$_3$), 23.7 (*C*H$_2$), 27.6 (*C*H$_2$), 30.6 (*C*H$_2$), 32.7 (*C*H$_2$), 43.6 (N*C*H$_2$), 68.6 (C3a), 73.8 (C7), 74.8 (C4), 79.0 (C5 o C6), 80.1 (C5 o C6), 84.6 (C7a), 165.4 (C2). HRMS calculado para $C_{13}H_{25}N_2O_5$: 289.1763 $[M+H]^+$. Encontrado: 289.1757.

(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-1b**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 3H, *J*=6.8 Hz, C*H*$_3$), 1.24-1.41 (m, 10H, 5xC*H*$_2$), 1.48-1.58 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.10-3.16 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.20-3.32 (m, 3H, H-3a, H-5, H-6), 3.42-3.46 (m, 1H, H-4), 3.62 (dd, 1H, *J*=10.3, 12.3 Hz, H-2), 3.72-3.76 (m, 1H, H-7); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.5 (*C*H$_3$), 23.7 (*C*H$_2$), 28.0 (*C*H$_2$), 30.4 (*C*H$_2$), 30.5 (*C*H$_2$), 30.7 (*C*H$_2$), 33.0 (*C*H$_2$), 43.6 (N*C*H$_2$), 68.5 (C3a), 73.8 (C7), 74.8 (C4), 79.0 (C5 o C6), 80.1 (C5 o C6), 84.7 (C7a), 165.4 (C2). HRMS calculado para $C_{15}H_{29}N_2O_5$: 317.2076 $[M+ H]^+$. Encontrado: 317.2057.

(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-1c**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.92 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.24-1.41 (m, 12H, 6xC*H*$_2$), 1.50-1.60 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.15-3.19 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.20-3.36 (m, 3H, H-3a, H-5, H-6), 3.44-3.52 (m, 1H, H-4), 3.70-3.80 (m, 2H, H-2, H-7); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.5 (*C*H$_3$), 23.7 (*C*H$_2$), 27.9 (*C*H$_2$), 30.4 (*C*H$_2$), 30.5 (*C*H$_2$), 30.6 (*C*H$_2$), 30.7 (*C*H$_2$), 33.1 (*C*H$_2$), 43.7 (N*C*H$_2$), 68.1 (C3a), 73.7 (C7), 74.6 (C4), 79.0 (C5 o C6), 80.1 (C5 o C6), 84.8 (C7a), 165.5 (C2). HRMS calculado para $C_{16}H_{31}N_2O_5$: 331.2233 [M+ H]$^+$. Encontrado: 331.2223.

(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(-)-1c**).

$[\alpha]_D^{25}$ -17 (*c* 0.5, MeOH); Los datos espectroscópicos de IR y RMN son idénticos a los de **(±)-1c**. HRMS calculado para $C_{16}H_{31}N_2O_5$: 331.2233 [M+H]$^+$. Encontrado: 331.2217.

Método general para las reacciones de *O*-desbencilación con BCl_3: Síntesis de **1d**, **2c**,**d**, **27a-d**, **3a-c**, **28a-c**, **4a-d**, **5c**,**e**

Una disolución de las isoureas o guanidinas *O*-bencilados (0.12 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón a -78 ºC se trató con 10 equivalentes de una disolución 1M de tricloruro de boro en *n*-heptano. La mezcla de reacción se deja a -78 ºC durante 2 h y a -40 ºC durante 5h. A continuación, se vuelve a enfriar a -78 ºC y se adicionan, gota a gota, 2 mL de metanol. Se eliminan los disolventes a presión reducida y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre sílica gel utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol de polaridad creciente (de 15:1 a 8:1) ó se precipita en AcOEt.

(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(-)-1d**).

$[\alpha]_D^{25}$ -12 (*c* 1.0, MeOH); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 6H, *J*=6.5 Hz), 1.22-1.43 (m, 24H), 1.56-1.81 (m, 4H), 3.35 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 3.41 (t, 2H, *J*=7.1 Hz), 3.51-3.70 (m, 2H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 1H), 4.28 (t, 1H, *J*=10.5 Hz); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4, 23.7, 27.6, 28.1, 30.3, 30.4,

30.57, 30.62, 33.0, 44.5, 45.7, 63.5, 72.3, 72.9, 78.2, 79.6, 85.5, 163.5. HRMS calculado para $C_{25}H_{49}N_2O_5$: 457.3641 $[M+H]^+$. Encontrado: 457.3643.

(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-2c**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 3H, *J*=6.9 Hz), 1.23-1.43 (m, 12H), 1.59-1.68 (m, 2H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 4.56 (d, 1H, *J*=12.8 Hz), 5.15 (d, 1H, *J*=12.0 Hz); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, D_2O): 0.88 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.15-1.43 (m, 12H, 6xC*H*$_2$), 1.57-1.71 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.27-3.47 (m, 2H, NC*H*$_2$), 4.02-4.06 (m, 1H, H-5), 4.11-4.15 (m, 1H, H-6), 4.42-4.48 (m, 1H, H-4), 4.52 (d, 1H, *J*=14.2 Hz, H-3a), 4.55-4.60 (m, 1H, H-7), 5.11 (d, 1H, *J*=12.9 Hz, H-7a); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (*C*H$_3$), 23.7 (*C*H$_2$), 27.6 (*C*H$_2$), 30.2 (2x*C*H$_2$), 30.3 (*C*H$_2$), 30.5 (*C*H$_2$), 33.0 (*C*H$_2$), 44.0 (N*C*H$_2$), 56.7 (C3a), 71.1 (C7), 71.9 (C4), 75.3 (C5), 76.4 (C6), 84.5 (C7a), 164.4 (C2). HRMS calculado para $C_{16}H_{31}N_2O_5$: 331.2233 $[M+H]^+$. Encontrado: 331.2229.

(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(+)-2c**).

$[\alpha]_D^{25}$ +8.8 (*c* 1.0, MeOH); Los datos espectroscópicos de IR y RMN son idénticos a los de **(±)-2c**. HRMS calculado para $C_{16}H_{31}N_2O_5$: 331.2233 $[M+H]^+$. Encontrado: 331.2220.

(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(+)-2d**).

$[\alpha]_D^{25}$ +12.5 (*c* 1.0, MeOH); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.83-0.94 (m, 6H), 1.21-1.44 (m, 24H), 1.59-1.75 (m, 4H), 3.38-3.56 (m, 4H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H, *J*=2.2, 13.3 Hz), 5.15 (dd, 1H, *J*=2.3, 13.2 Hz); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4, 23.7, 27.6, 27.8, 30.26, 30.32, 30.39, 30.44, 30.56, 30.58, 33.0, 44.1, 44.4, 59.0, 70.7, 71.1, 75.2, 76.5, 83.4, 162.6. HRMS calculado para $C_{25}H_{49}N_2O_5$: 457.3641 $[M+H]^+$. Encontrado: 457.3626.

(3a*RS*,4*SR*,5*SR*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-4-(benciloxi)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-5,6,7-triol (**(±)-27a**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.89 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.19-1.36 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 1.45-1.55 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.15-3.25 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.38 (dd, 1H, *J*=5.7, 10.6 Hz, H-6), 3.66 (t, 1H, *J*=3.3 Hz, H-4), 3.91 (dd, 1H, *J*=3.5, 5.5 Hz, H-5), 4.09 (dd, 1H, *J*=7.1, 10.6 Hz, H-7), 4.48 (dd, 1H, *J*=3.3, 8.5 Hz, H-3a), 4.56 (d, 1H, *J*=11.6 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.81 (d, 1H, *J*=11.5 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.85-4.90 (m, 1H, H-7a), 7.25-7.38 (m, 5H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.3 (*C*H_3), 23.6 (*C*H_2), 27.3 (*C*H_2), 32.5 (*C*H_2), 44.0 (N*C*H_2), 57.7 (C3a), 72.4 (C7), 73.7 (Ph*C*H_2O), 74.4 (C5), 75.9 (C6), 80.6 (C4), 87.9 (C7a), 128.6 (*C*Har), 128.9 (*C*Har), 129.5 (*C*Har), 139.2 (*C*ar), 163.5 (C2). HRMS calculado para $C_{20}H_{31}N_2O_5$: 379.2233 $[M+H]^+$. Encontrado: 379.2240.

(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-3a**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.92 (t, 3H, *J*=6.8 Hz, C*H*$_3$), 1.25-1.44 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 1.56-1.66 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.26-3.34 (m, 3H, NC*H*$_2$, H-6), 3.66 (t, 1H, *J*=5.6 Hz, H-5), 3.76-3.80 (m, 1H, H-7), 4.00-4.05 (m, 1H, H-4), 4.42-4.43 (m, 1H, H-3a), 4.87-4.95 (m, 1H, H-7a); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (*C*H_3), 23.7 (*C*H_2), 27.6 (*C*H_2), 30.2 (*C*H_2), 32.9 (*C*H_2), 44.0 (N*C*H_2), 58.7 (C3a), 71.7 (C4), 72.9 (C6), 75.6 (C5), 76.5 (C7), 87.8 (C7a), 163.4 (C2). HRMS calculado para $C_{13}H_{25}N_2O_5$: 289.1763 $[M+H]^+$. Encontrado: 289.1764.

(3a*RS*,4*SR*,5*SR*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-4-(benciloxi)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-5,6,7-triol (**(±)-27b**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 3H, *J*=7.0 Hz, C*H*$_3$), 1.20-1.36 (m, 10H, 5xC*H*$_2$), 1.45-1.55 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.15-3.25 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.38 (dd, 1H, *J*=5.6, 10.6 Hz, H-6), 3.68 (t, 1H, *J*=2.9 Hz, H-4), 3.91 (dd, 1H, *J*=3.4, 5.5 Hz, H-5), 4.11 (dd, 1H, *J*=7.1, 10.5 Hz, H-7), 4.50 (dd, 1H, *J*=2.4, 8.4 Hz, H-3a), 4.56 (d, 1H, *J*=11.5 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.82 (d, 1H, *J*=11.5 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.85-4.90 (m, 1H, H-7a), 7.25-7.38 (m, 5H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (*C*H_3), 23.7 (*C*H_2), 27.6 (*C*H_2), 30.2 (*C*H_2), 30.3 (*C*H_2), 32.9 (2x*C*H_2), 44.0 (N*C*H_2), 57.2

(C3a), 72.3 (C7), 73.7 (Ph*C*H_2O), 74.3 (C5), 75.9 (C6), 80.5 (C4), 88.2 (C7a), 128.6 (*C*Har), 128.9 (*C*Har), 129.5 (*C*Har), 139.2 (*C*ar), 163.5 (C2). HRMS calculado para $C_{22}H_{35}N_2O_5$: 407.2546 $[M+H]^+$. Encontrado: 407.2539

(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-3b**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.91 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.23-1.44 (m, 10H, 5xC*H*$_2$), 1.56-1.68 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.26-3.34 (m, 3H, NC*H*$_2$, H-6), 3.67 (t, 1H, *J*=5.5 Hz, H-5), 3.81 (t, 1H, *J*=4.2 Hz, H-7), 4.04 (dd, 1H, *J*=7.2, 9.9 Hz, H-4), 4.44 (d, 1H, *J*=5.7 Hz, H-3a), 4.87-4.95 (m, 1H, H-7a); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, D_2O): 0.88 (t, 3H, *J*=6.7 Hz, C*H*$_3$), 1.19-1.41 (m, 10H, 5xC*H*$_2$), 1.57-1.66 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.29-3.38 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.39-3.45 (m, 1H, H-6), 3.65 (t, 1H, *J*=8.3 Hz, H-5), 3.86 (dd, 1H, *J*=7.7, 10.0 Hz, H-7), 3.93 (dd, 1H, *J*=4.6, 8.1 Hz, H-4), 4.57 (dd, 1H, *J*=4.9, 7.1 Hz, H-3a), 4.95-5.05 (m, 1H, H-7a); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (*C*H_3), 23.7 (*C*H_2), 27.6 (*C*H_2), 30.2 (2x*C*H_2), 30.3 (*C*H_2), 32.9 (*C*H_2), 44.0 (N*C*H_2), 58.7 (C3a), 71.7 (C4), 72.9 (C6), 75.6 (C5), 76.5 (C7), 87.8 (C7a), 163.4 (C2). HRMS calculado para $C_{15}H_{29}N_2O_5$: 317.2076 $[M+H]^+$. Encontrado: 317.2045.

(3a*RS*,4*SR*,5*SR*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-4-(benciloxi)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-5,6,7-triol (**(±)-27c**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 3H, *J*=6.5 Hz, C*H*$_3$), 1.17-1.41 (m, 12H, 6xC*H*$_2$), 1.45-1.55 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.15-3.26 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.40 (dd, 1H, *J*=5.6, 10.4 Hz, H-6), 3.66-3.73 (m, 1H, H-4), 3.88-3.94 (m, 1H, H-5), 4.11 (dd, 1H, *J*=7.1, 10.3 Hz, H-7), 4.50 (d, 1H, *J*=8.6 Hz, H-3a), 4.57 (d, 1H, *J*=11.5 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.82 (d, 1H, *J*=11.5 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.91 (t, 1H, *J*=7.6 Hz, H-7a), 7.25-7.42 (m, 5H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (*C*H_3), 23.7 (*C*H_2), 27.6 (*C*H_2), 30.2 (2x*C*H_2), 30.3 (*C*H_2), 33.0 (2x*C*H_2), 44.0 (N*C*H_2), 57.2 (C3a), 72.3 (C7), 73.7 (Ph*C*H_2O), 74.3 (C5), 75.9 (C6), 80.5 (C4), 88.2 (C7a), 128.6 (*C*Har), 128.9 (*C*Har), 129.5 (*C*Har), 139.2 (*C*ar), 163.5 (C2). HRMS calculado para $C_{23}H_{37}N_2O_5$: 421.2702 $[M+H]^+$. Encontrado: 421.2698.

(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-3c**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.22-1.44 (m, 12H, 6xC*H*$_2$), 1.55-1.68 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.26-3.34 (m, 3H, NC*H*$_2$, H-6), 3.68 (t, 1H, *J*=5.0 Hz, H-5), 3.81 (t, 1H, *J*=4.2 Hz, H-7), 4.05 (dd, 1H, *J*=7.6, 9.4 Hz, H-4), 4.44 (d, 1H, *J*=5.7 Hz, H-3a), 4.87-4.95 (m, 1H, H-7a); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (*C*H$_3$), 23.7 (*C*H$_2$), 27.6 (*C*H$_2$), 30.3 (*C*H$_2$), 30.4 (*C*H$_2$), 30.6 (*C*H$_2$), 33.0 (2x*C*H$_2$), 44.0 (N*C*H$_2$), 58.7 (C3a), 71.7 (C4), 72.8 (C6), 75.6 (C5), 76.5 (C7), 87.8 (C7a), 163.4 (C2). HRMS calculado para $C_{16}H_{31}N_2O_5$: 331.2233 $[M+H]^+$. Encontrado: 331.2214.

(3a*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*,7a*R*)-4-(benciloxi)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-5,6,7-triol (**(-)-27c**).

$[\alpha]_D^{25}$ -4.5 (*c* 1.0, MeOH); Los datos espectroscópicos de RMN son idénticos a los de **(±)-27c**. HRMS calculado para $C_{23}H_{37}N_2O_5$: 421.2702 $[M+H]^+$. Encontrado: 421.2689.

(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(-)-3c**).

$[\alpha]_D^{25}$ -29.6 (*c* 0.6, MeOH); Los datos espectroscópicos de RMN son idénticos a los de **(±)-3c**. HRMS calculado para $C_{16}H_{31}N_2O_5$: 331.2233 $[M+H]^+$. Encontrado: 331.2235.

(3a*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*,7a*R*)-4-(benciloxi)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-5,6,7-triol (**(-)-27d**).

$[\alpha]_D^{25}$ -11.4 (*c* 1.0, MeOH); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 6H, *J*=6.5 Hz), 1.21-1.37 (m, 24H), 1.47-1.63 (m, 4H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.26-3.36 (m, 3H), 3.42 (dd, 1H, *J*=5.1, 10.9 Hz), 3.78-3.81 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H, *J*=7.1, 10.8 Hz), 4.44 (d, 1H, *J*=11.4 Hz), 4.48 (dd, 1H, *J*=2.8, 8.9 Hz), 4.81 (d, 1H, *J*=11.4 Hz), 4.90 (t, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.27-7.42 (m, 5H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4, 23.7, 27.5, 27.8, 30.24, 30.26, 30.30, 30.34, 30.48, 30.53, 30.56, 32.97, 32.99, 43.8, 44.3, 59.6, 71.8, 72.8, 73.8, 76.1, 77.7, 87.2, 129.32,

129.35 (2), 129.7 (2), 138.7, 161.5. HRMS calculado para $C_{32}H_{55}N_2O_5$: 547.4111 $[M+H]^+$. Encontrado: 547.4135.

(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(-)-3d**).

$[\alpha]_D^{25}$ -15.2 (*c* 1.0, MeOH); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 6H, *J*=6.3 Hz), 1.19-1.45 (m, 24H), 1.57-1.79 (m, 4H), 3.34-3.41 (m, 4H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H, *J*=7.3, 10.6 Hz), 4.41 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 4.89 (t, 1H, *J*=8.0 Hz); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4, 23.7, 27.5, 27.7, 27.8, 30.27, 30.33, 30.5, 30.6, 33.0, 44.0, 44.3, 60.5, 70.2, 72.0, 76.3, 77.8, 87.1, 161.6. HRMS calculado para $C_{25}H_{49}N_2O_5$: 457.3641 $[M+H]^+$. Encontrado: 457.3624.

(3a*SR*,4*SR*,5*SR*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-4-(benciloxi)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-5,6,7-triol (**(±)-28a**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.92 (t, 3H, *J*=6.8 Hz, C*H*$_3$), 1.29-1.39 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 1.55-1.60 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.21 (dt, 2H, *J*=1.9, 6.8 Hz, NC*H*$_2$), 3.61-3.67 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.97 (dd, 1H, *J*=3.6, 7.4 Hz, H-7), 4.14 (dd, *J*=5.8, 7.7 Hz, H-3a), 4.74 (d, 1H, *J*=11.4 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.84 (d, 1H, *J*=11.4 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.95-5.01 (m, 1H, H-7a), 7.26-7.43 (m, 5H, Ph); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, D_2O): 0.93 (t, 3H, *J*=6.8 Hz, C*H*$_3$), 1.31-1.43 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 1.58-1.67 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.21-3.31 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.65 (t, 1H, *J*=7.9 Hz, H-4), 3.69 (t, 1H, *J*=8.4 Hz, H-5), 3.73 (t, 1H, *J*=8.3 Hz, H-6), 4.08 (dd, 1H, *J*=3.7, 9.1 Hz, H-7), 4.21 (t, 1H, *J*=6.6 Hz, H-3a), 4.86 (d, 1H, *J*=11.3 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.93 (d, 1H, *J*=11.3 Hz, PhC*H*$_2$O), 5.10-5.16 (m, 1H, H-7a), 7.46-7.58 (m, 5H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (*C*H$_3$), 23.6 (*C*H$_2$), 27.4 (*C*H$_2$), 30.2 (*C*H$_2$), 32.6 (*C*H$_2$), 43.8 (N*C*H$_2$), 62.5 (C3a), 71.1 (C7), 74.3 (C6), 75.3 (C5), 76.5 (Ph*C*H$_2$O), 82.7 (C4), 84.2 (C7a), 128.7 (*C*Har), 129.1 (*C*Har), 129.3 (*C*Har), 139.7 (*C*ar), 163.4 (C2). HRMS calculado para $C_{20}H_{31}N_2O_5$: 379.2233 $[M+H]^+$. Encontrado: 379.2214.

(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-4a**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.92 (t, 3H, *J*=6.7 Hz, C*H*$_3$), 1.25-1.44 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 1.55-1.66 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.23-3.33 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.34-3.38 (m, 1H, H-5), 3.66 (t, 1H, *J*=6.1 Hz, H-6), 3.81 (dd, 1H, *J*=7.5, 9.0 Hz, H-4), 3.95-4.05 (m, 1H, H-7), 4.09-4.12 (m, 1H, H-3a), 5.11-5.24 (m, 1H, H-7a); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.3 (C*H*$_3$), 23.6 (C*H*$_2$), 27.3 (C*H*$_2$), 32.5 (C*H*$_2$), 44.0 (NC*H*$_2$), 61.5 (C3a), 71.4 (C7), 74.5 (C6), 75.8 (C5), 76.6 (C4), 84.5 (C7a), 163.2 (C2). HRMS calculado para $C_{13}H_{25}N_2O_5$: 289.1763 $[M+H]^+$. Encontrado: 289.1739.

(3a*SR*,4*SR*,5*SR*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-4-(benciloxi)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-5,6,7-triol (**(±)-28b**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.91 (t, 3H, *J*=6.8 Hz, C*H*$_3$), 1.24-1.53 (m, 10H, 5xC*H*$_2$), 1.52-1.65 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.24 (t, 2H, *J*=7.0 Hz, NC*H*$_2$), 3.64-3.71 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.98 (dd, 1H, *J*=3.6, 7.2 Hz, H-7), 4.16-4.22 (m, 1H, H-3a), 4.75 (d, 1H, *J*=11.5 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.86 (d, 1H, *J*=11.4 Hz, PhC*H*$_2$O), 4.99-5.06 (m, 1H, H-7a), 7.26-7.43 (m, 5H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (C*H*$_3$), 23.7 (*C*H$_2$), 27.7 (*C*H$_2$), 30.1 (*C*H$_2$), 30.33 (*C*H$_2$), 30.35 (*C*H$_2$), 33.0 (*C*H$_2$), 43.8 (N*C*H$_2$), 61.8 (C3a), 71.0 (C7), 74.3 (C6), 75.5 (C5), 76.5 (Ph*C*H$_2$O), 82.3 (C4), 84.4 (C7a), 128.7 (*C*Har), 129.1 (*C*Har), 129.3 (*C*Har), 139.7 (*C*ar), 163.4 (C2). HRMS calculado para $C_{22}H_{35}N_2O_5$: 407.2546 $[M+H]^+$. Encontrado: 407.2544.

(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-4b**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.91 (t, 3H, *J*=7.0 Hz, C*H*$_3$), 1.24-1.42 (m, 10H, 5xC*H*$_2$), 1.55-1.66 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.19-3.30 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.35 (dd, 1H, *J*=6.0, 9.2 Hz, H-5), 3.65 (t, 1H, *J*=6.1 Hz, H-6), 3.80 (dd, 1H, *J*=7.5, 9.0 Hz, H-4), 3.95-4.02 (m, 1H, H-7), 4.09 (t, 1H, *J*=7.7 Hz, H-3a), 5.11-5.21 (m, 1H, H-7a); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, D_2O): 0.88 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.24-1.40 (m, 10H, 5xC*H*$_2$), 1.58-1.68 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.27-3.38 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.40-3.44 (t, 1H, *J*=9.1 Hz, H-5), 3.61 (dd, 1H, *J*=8.0, 9.6 Hz, H-4), 3.64 (t, 1H, *J*=9.0 Hz, H-6), 4.05 (dd, 1H, *J*=4.3, 9.3 Hz, H-7), 4.12 (t, 1H, *J*=7.5 Hz, H-3a), 5.14-5.23 (m, 1H, H-7a); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.5 (*C*H$_3$), 23.7 (*C*H$_2$), 27.6 (*C*H$_2$),

30.3 (CH_2), 30.4 (CH_2), 33.0 (CH_2), 44.0 (NCH_2), 61.5 (C3a), 71.5 (C7), 74.5 (C6), 75.9 (C5), 76.6 (C4), 84.6 (C7a), 163.3 (C2). HRMS calculado para $C_{15}H_{29}N_2O_5$: 317.2076 $[M+H]^+$. Encontrado: 317.2046.

(3a*SR*,4*SR*,5*SR*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-4-(benciloxi)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-5,6,7-triol (**(±)-28c**).

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 3H, *J*=7.0 Hz, CH_3), 1.20-1.39 (m, 12H, 6xCH_2), 1.54-1.63 (m, 2H, CH_2), 3.22 (t, 2H, *J*=7.0 Hz, NCH_2), 3.61-3.67 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.98 (dd, 1H, *J*=3.6, 7.1 Hz, H-7), 4.14-4.20 (m, 1H, H-3a), 4.74 (d, 1H, *J*=11.4 Hz, PhCH_2O), 4.85 (d, 1H, *J*=11.4 Hz, PhCH_2O), 4.95-5.05 (m, 1H, H-7a), 7.26-7.43 (m, 5H, Ph); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (CH_3), 23.7 (CH_2), 27.7 (CH_2), 30.2 (CH_2), 30.39 (CH_2), 30.42 (CH_2), 30.6 (CH_2), 33.0 (CH_2), 43.8 (NCH_2), 62.0 (C3a), 71.0 (C7), 74.3 (C6), 75.4 (C5), 76.5 (PhCH_2O), 82.5 (C4), 84.3 (C7a), 128.7 (CHar), 129.1 (CHar), 129.3 (CHar), 139.7 (Car), 163.4 (C2). HRMS calculado para $C_{23}H_{37}N_2O_5$: 421.2702 $[M+H]^+$. Encontrado: 421.2682.

(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(±)-4c**)

^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, CH_3), 1.25-1.42 (m, 12H, 6xCH_2), 1.57-1.65 (m, 2H, CH_2), 3.25-3.30 (m, 2H, NCH_2), 3.34-3.38 (m, 1H, H-5), 3.66 (t, 1H, *J*=6.0 Hz, H-6), 3.81 (t, 1H, *J*=8.3 Hz, H-4), 3.97-4.04 (m, 1H, H-7), 4.09-4.14 (m, 1H, H-3a), 5.13-5.24 (m, 1H, H-7a); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (CH_3), 23.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.6 (CH_2), 33.0 (CH_2), 44.0 (NCH_2), 61.4 (C3a), 71.4 (C7), 74.5 (C6), 75.8 (C5), 76.5 (C4), 84.5 (C7a), 163.2 (C2). HRMS calculado para $C_{16}H_{31}N_2O_5$: 331.2233 $[M+H]^+$. Encontrado: 331.2223.

(3a*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*,7a*S*)-4-(benciloxi)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-5,6,7-triol (**(+)-28c**).

$[\alpha]_D^{25}$ +10.7 (*c* 0.9, MeOH); Los datos espectroscópicos de RMN son idénticos a los de **(±)-28c**. HRMS calculado para $C_{23}H_{37}N_2O_5$: 421.2702 $[M+H]^+$. Encontrado: 421.2704.

(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(+)-4c**).

$[\alpha]_D^{25}$ +16.2 (*c* 0.9, MeOH); Los datos espectroscópicos de RMN son idénticos a los de **(±)-4c**. HRMS calculado para $C_{16}H_{31}N_2O_5$: 331.2233 $[M+H]^+$. Encontrado: 331.2235.

(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol (**(+)-4d**).

$[\alpha]_D^{25}$ +8.4 (*c* 1.0, MeOH); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 6H, *J*=6.8 Hz), 1.23-1.42 (m, 24H), 1.57-1.83 (m, 4H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 3.64 (t, 1H, *J*=5.9 Hz), 3.95 (dd, 1H, *J*=7.5, 9.6 Hz), 3.98 (dd, 1H, *J*=3.8, 5.4 Hz), 4.17 (t, 1H, *J*=7.9 Hz), 5.16 (dd, 1H, *J*=3.4, 8.4 Hz); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4, 23.7, 27.5, 27.6, 30.32, 30.34, 30.56, 30.58, 33.0, 44.3, 45.0, 64.0, 71.8, 73.1, 75.8, 76.6, 83.0, 161.1. HRMS calculado para $C_{25}H_{49}N_2O_5$: 457.3641 $[M+H]^+$. Encontrado: 457.3658.

(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol (**(-)-5c**).

$[\alpha]_D^{25}$ -14.5 (*c* 1.0, MeOH); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 0.90 (t, 3H, *J*=6.8 Hz), 1.22-1.42 (m, 12H), 1.55-1.64 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 3H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.71-3.83 (m, 2H), 4.15-4.27 (m, 1H); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, D_2O): 1.05 (t, 3H, *J*=6.9 Hz, C*H*$_3$), 1.40-1.56 (m, 12H, 6xC*H*$_2$), 1.73-1.83 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.44 (t, 2H, *J*=6.9 Hz, NC*H*$_2$), 3.52 (t, 1H, *J*=9.6 Hz, H-5), 3.71 (dd, 1H, *J*=8.6, 9.5 Hz, H-4), 3.76 (t, 1H, *J*=9.3 Hz, H-6), 4.02 (t, 1H, *J*=7.3 Hz, H-3a), 4.07 (dd, 1H, *J*=4.9, 9.3 Hz, H-7), 4.47 (t, 1H, *J*=5.3 Hz, H-7a); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 14.4 (*C*H$_3$), 23.6 (*C*H$_2$), 27.6 (*C*H$_2$), 30.2 (*C*H$_2$), 30.3 (2x*C*H$_2$), 30.5 (*C*H$_2$), 33.0 (*C*H$_2$), 44.0 (N*C*H$_2$), 60.0 (C3a), 60.9 (C7a), 71.6 (C7), 74.9 (C6), 75.2 (C5), 76.1 (C4),

160.9 (C2). HRMS calculado para $C_{16}H_{32}N_3O_4$: 330.2393 $[M+H]^+$. Encontrado: 330.2386.

(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(3-fenilpropilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol (**(-)-5e**).

$[\alpha]_D^{25}$ -8.2 (*c* 1.0, MeOH); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, CD_3OD): 1.90-1.96 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 3.18-3.30 (m, 3H), 3.47-3.59 (m, 2H), 3.73-3.83 (m, 2H), 4.17-4.26 (m, 1H), 7.14-7.34 (m, 5H); ^{1}H RMN (δ, 500 MHz, D_2O): 2.11-2.17 (m, 2H), 2.91 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 3.45 (t, 2H, *J*=6.7 Hz), 3.50 (t, 1H, *J*=9.7 Hz), 3.66 (t, 1H, *J*=9.0 Hz), 3.73 (t, 1H, *J*=9.0 Hz), 3.98 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 4.04 (dd, 1H, *J*=4.9, 8.8 Hz), 4.38-4.48 (m, 1H), 7.42-7.63 (m, 5H); ^{13}C RMN (δ, 100 MHz, CD_3OD): 31.8, 33.6, 43.4, 60.0, 60.9, 71.6, 75.0, 75.2, 76.1, 127.2, 129.39, 129.42, 129.6, 142.3, 160.9. HRMS calculado para $C_{16}H_{24}N_3O_4$: 322.1767 $[M+H]^+$. Encontrado: 322.1771.

EJEMPLO 2. Ensayos biológicos.

2.1. Actividad inhibidora sobre glicosidasas y Glucosilceramida Sintasa (GCS).

Se estudió la selectividad de los compuestos **1-5** y los subproductos **27-28** sobre la β-glucocerebrosidasa (GCase), sobre un panel de glicosidasas comercialmente disponibles y se determinó la actividad sobre la Glucosilceramida Sintasa en homogeneizados de células A549 como se describe en Egido-Gabás, M. y col. en *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1195-1201. Se recoge un resumen de los datos de inhibición (% actividad o los valores de IC_{50}) en la Tabla 1.

Con la excepción de las isoureas **1a**, **1d**, **2c-d**, **3a-d** y **4d** (con valores de IC_{50} superiores a 1.9 μM), los compuestos **1-5** resultaron ser unos inhibidores muy potentes de la GCase, con valores de IC_{50} del orden de nanomolar. Las isoureas **1d-4d** presentaron una menor inhibición sobre esta enzima que las correspondientes isoureas **1c-4c**. Como era de esperar, los subproductos **27** y

28, que tienen uno de los grupos hidroxilo protegido en forma de éter bencílico resultaron ser peores inhibidores que las correspondientes isoureas con todos los grupos hidroxilo desprotegidos. Es destacable que ninguno de los compuestos mencionados arriba presentó una actividad significativa sobre la α-galactosidasa a 100 μM.

Las isoureas bicíclicas **3a-c** resultaron ser inhibidores de las α-glucosidasas testadas, con valores de IC_{50} entre 0.6 y 0.9 μM para la α-glucosidasa de levadura de panadero y entre 6 y 34 μM para la α-glucosidasa de arroz. Sin embargo, estos compuestos mostraron menos de un 6% de inhibición de la α-glucosidasa lisosomal humana en fibroblastos después de 24 h de incubación a 50 μM.

Por otro lado, las isoureas **4a-c** y las guanidinas **5c**,**e** resultaron ser inhibidores tanto de la β-glucosidasa de almendra como de la β-galactosidasa de hígado bovino con valores de IC_{50} del orden de μM e incluso nM. Por el contrario, estos compuestos no inhibieron significativamente la β-galactosidasa lisosomal humana en fibroblastos después de 24 h de incubación a 50 μM.

Cabe destacar que únicamente la isourea **2d** y los subproductos **27c**,**d** y **28**c mostraron una moderada inhibición (entre un 64% y un 90%) sobre la Glucosilceramida Sintasa a 250 μM, indicando esto una selectividad hacia la enzima hidrolítica.

	GCase	α-glucosidasa (levadura de panadero)	α-glucosidasa (arroz)	β-glucosidasa (almendra)	β-galactosidasa (hígado bovino)	GCS
Inhibidor	IC_{50} /μM	IC_{50} /μM	IC_{50} /μM	IC_{50} /μM	IC_{50} /μM	% actividad (250 μM)
(±)-1a	6.44	NI	NI	NI	NI	NI
(±)-1b	0.60	NI	NI	NI	15%[b]	NI
(±)-1c	0.22	NI	NI	NI	NI	NI
(-)-1c	0.12	NI	NI	40%[b]	58%[b]	NI
(-)-1d	11.1	NI	NI	NI	NI	41%
(±)-2c	2.9	NI	NI	NI	63%[b]	43%
(+)-2c	1.86	NI	NI	NI	NI	57%
(+)-2d	160	NI	NI	NI	65%[b]	10%[c]
(±)-3a	12.9	0.9	33.9	NI	48%[b]	NI
(±)-3b	2.46	0.8	22.9	NI	16%[b]	NI
(±)-3c	0.71	0.8	12.9	NI	15%[b]	NI
(-)-3c	6.00	0.6	6.3	NI	53%[b]	65%
(-)-3d	10.4	NI	NI	NI	NI	65%[c]
(±)-4a	0.098	NI	NI	15.7	0.14	56%
(±)-4b	0.017	NI	NI	9.2	0.04	NI
(±)-4c	0.009	NI	NI	9.8	0.02	NI
(+)-4c	0.008	NI	NI	6.9	0.01	NI
(+)-4d	6.8	NI	NI	NI	NI	41%
(-)-5c	0.012	52%[b]	NI	60%[b]	0.06	NI
(-)-5e	0.045	31%[b]	NI	5.2	0.18	NI
(±)-27a	64.4	NI	NI	NI	NI	NI
(±)-27b	6.36	41%[b]	NI	NI	NI	NI
(±)-27c	1.34	1.9	36.2	NI	27%[b]	NI
(-)-27c	17.3	57	NI	NI	NI	33%
(-)-27d	157.4	NI	NI	NI	NI	36%[c]
(±)-28a	3.88	46%[b]	NI	NI	51%[b]	NI
(±)-28b	0.74	NI	NI	NI	19%[b]	NI
(±)-28c	1.74	NI	NI	NI	26%[b]	NI
(+)-28c	0.35	NI[a]	NI	NI	3.7	33%

Tabla 1. Actividad inhibidora sobre glicosidasas[a] y Glucosilceramida Sintasa (GCS).

[a] Ninguno de los compuestos mostró actividad frente a la enzima α-galactosidasa (grano café verde). [b] % actividad a 100 μM. [c] No se detectó inhibición a 50 μM. [d] NI: No se detectó inhibición a 100 μM para α-glucosidasa, β-glucosidasa, α-galactosidasa, β-galactosidasa y a 250 μM para GCS.

2.2 Actividad inhibidora de algunos de los compuestos sobre la β-glucocerebrosidasa humana en fibroblastos

Para estudiar la inhibición de los ciclitoles **1**-**5** sobre la enzima β-glucocerebrosidasa humana, se incubaron fibroblastos durante 24h en ausencia o presencia de los inhibidores a 50 μM y se empleó un "ensayo de enzima intacta" descrito por Sawkar y col. (Sawkar, A. R.; Cheng, W. C.; Beutler, E.; Wong, C. H.; Balch, W. E.; Kelly, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **2002**, *99*, 15428-15433) para determinar la actividad enzimática mediante la adición del sustrato (β-D-glucopiranósido de 4-metilumbeliferilo) a células intactas seguido de la cuantificación de la 4-metilumbeliferona liberada. Previamente se estudiaron la citotoxicidad de los inhibidores. Las isoureas **1d**-**4d** presentaron cierta citotoxicidad, con valores de LD_{50} entre 13 y 15 μM, por lo que fueron testados a 5 μM. Sin embargo, el resto de compuestos no presentaron citotoxicidad a concentraciones inferiores a 300 μM.
Como era de esperar, la capacidad inhibidora aumenta con la lipofilia de la cadena en cada una de las series.

Los *N*-nonil derivados **(+)-2c** y **(-)-3c** mostraron moderada inhibición (33% y 46%, respectivamente) a 50 μM, mientras que la isourea **(-)-1c** presentó una fuerte inhibición (87%) a la misma concentración.

Las isoureas **1b**-**c**, **3c**, **4a**-**c** y las guanidinas **5c**,**e** que mostraron mas de un 46% de inhibición a 50 μM, fueron también testadas a concentraciones más bajas. Es destacable que las isoureas **4b**-**c** y las guanidinas **5c**,**e** mostraron

una potente inhibición de la β-glucocerebrosidasa humana a concentraciones del orden de nM

Se recoge un resumen de la inhibición (%) sobre la β-glucocerebrosidasa humana en la Figura 1.

2.3. Potenciación *in vitro* de la actividad de la β-glucocerebrosidasa en linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S o L444P en presencia de algunas chaperonas farmacológicas.

Se determinaron las actividades de la β-glucocerebrosidasa en lisados celulares después de incubar los linfoblastos en presencia o en ausencia de concentraciones crecientes de los compuestos **1c**-**5c** y **5e** durante 3 días en placas de 12 pocillos. Después de lavar el pellet con PBS, se resuspendió en agua y se lisó mediante sonicación. Brevemente, se incubaron a 37 ºC 10 µL del homogeneizado con 50 µL del sustrato β-D-glucopiranósido de 4-metilumbeliferilo (6 mM) en tampón citrato-fosfato 0.1 M, pH 5.2 suplementado con taurocolato de sodio (0,25%) y Tritón X-100 (0.1%). Se dejó reaccionar durante 2 h y se paró la incubación añadiendo 150 µL de tampón glicina-hidróxido de sodio 0.2 M (pH 10.6). Se determinó la 4-metilumbeliferona liberada mediante fluorometría (excitación 355 nm; emisión 460 nm). La proteína fue cuantificada mediante el kit de ensayo de proteína Micro BCA (Pierce, Thermo Scientific).

En la Tabla 2 se indican las concentraciones de los compuestos a las que se observó un mayor incremento de la actividad sobre la β-glucocerebrosidasa en linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S o L444P.
Los ciclitoles testados demostraron un impacto significativo sobre la potenciación de la actividad enzimática, especialmente frente a la mutación N370S.

La actividad de la β-glucocerebrosidasa en lisados obtenidos a partir de linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S se incrementó hasta 2.1 veces en el caso más favorable (isourea **(+)-4c**). Sin embargo, se observó un débil incremento en la actividad residual hasta 1.5 veces para la mutación L444P en el caso más favorable (isourea **(+)-4c**).

El compuesto **1c**, a pesar de ser un buen inhibidor de la β-glucocerebrosidasa, resultó ser la peor chaperona farmacológica frente a las mutaciones N370S y L444P, con elevaciones de actividad residual de 1.4 y 1.1 veces, respectivamente, a una concentración 1 μM. Por el contrario, el resto de compuestos incrementaron la actividad más de 1.7 y 1.3 veces a alguna concentración testada frente a las mutaciones N370S y L444P, respectivamente. Las isoureas **2c** y **3c** a concentraciones del orden de μM (10 o 5 μM) fueron eficaces frente a la mutación N370S, con elevaciones de actividad residual entre 1.7 y 1.8 veces, mientras que los compuestos **(+)-4c**, **(-)-5c** y **(-)-5e** incrementaron la actividad residual entre 1.7 y 2.1 veces a concentraciones del orden de nM (entre 50 y 200 nM). Es destacable que estos tres últimos compuestos resultaron ser los más eficaces de las series frente a las mutaciones N370S y L444P, con elevaciones de la actividad residual alrededor de 1.4 veces a una concentración de 10 nM en las dos mutaciones. Los resultados anteriores apoyan el concepto terapéutico de los solicitantes que los potentes inhibidores ciclitoles con estructura bicíclica pueden servir como chaperonas farmacológicas eficaces para potenciar la actividad enzimática mutante de pacientes con enfermedad de Gaucher.

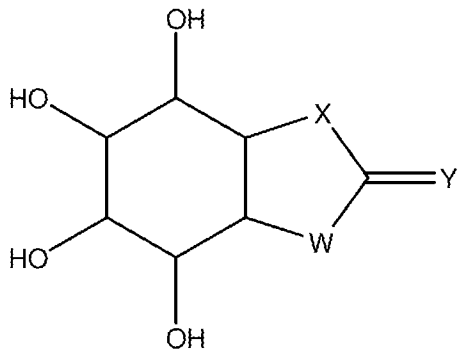
Chaperona farmacológica	N370S (concentración)[a]	L444P (concentración)[a]
(-)-1c	1.4 ± 0.1 (1 μM)	1.1 ± 0.1 (1 μM)
(+)-2c	1.7 ± 0.2 (10 μM)	1.3 ± 0.1 (1 μM)
(±)-3c	1.7 ± 0.1 (5 μM)	ND[b]
(-)-3c	1.8 ± 0.1 (10 μM)	1.4 ± 0.1 (0.1 μM)
(±)-4c	1.7 ± 0.1 (0.2 μM)	ND[b]
(+)-4c	2.1 ± 0.1 (0.2 μM)	1.5 ± 0.1 (0.01 μM)
(-)-5c	1.8 ± 0.1 (0.1 μM)	1.4 ± 0.1 (0.01 μM)
(-)-5e	1.9 ± 0.1 (0.05 μM)	1.4 ± 0.1 (0.01 μM)

Tabla 2. Potenciaciones de actividad sobre la β-glucocerebrosidasa en linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S o L444P en presencia de algunas chaperonas farmacológicas.

[a] Se incubaron los linfoblastos de pacientes de Gaucher con las mutaciones N370S y L444P durante 3 días con las chaperonas farmacológicas antes de determinar la actividad. Se presentan los valores observados para el mayor incremento de la actividad residual de la β-glucocerebrosidasa. Los datos entre paréntesis corresponden a las concentraciones de las chaperonas farmacológicas. [b] ND: No determinado.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



(I)

o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,

donde

X y W son iguales o diferentes y se seleccionan entre -O-, -S- y un grupo -NR_1;

Y es un grupo – NR_2; y

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_{18}, un cicloalquilo y un grupo arilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo –O-.

3. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es -NR_1.

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es –S-,

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde W es un grupo –O-.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde W es un grupo –NR_1.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde W es un grupo –S-.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R_1 es H.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R_1 es un grupo alquilo C_1-C_{18}.

10. El compuesto según la reivindicación 9, donde R_1 es un grupo alquilo C_9.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, donde R_1 está sustituido por un cicloalquilo o por un grupo arilo.

12. El compuesto según la reivindicación 11, donde el grupo arilo es un fenilo.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R_1 es un cicloalquilo o un grupo arilo.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R_2 es H.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R_2 es un grupo alquilo C_1-C_{18}.

16. El compuesto según la reivindicación 15, donde R_2 es un grupo alquilo C_6-C_9, o un grupo $(CH_2)_3Ph$.

17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, donde R_2 está sustituido por un cicloalquilo o un grupo arilo.

18. El compuesto según la reivindicación 17, donde el grupo arilo es un fenilo.

19. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R_2 es un cicloalquilo o un grupo arilo.

20. El compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, que se selecciona de entre la siguiente lista:

((**±**)-**1a**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;
((**±**)-**1b**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**1c**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**1c**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**1d**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**2c**):
(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**+**)-**2c**)
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((+)-2d)
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((±)-3a)
(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((±)-3b):
(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((±)-3c):
(3a*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*RS*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((-)-3c):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((-)-3d):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((±)-4a):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(hexilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((±)-4b):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**4c**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**+**)-**4c**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**+**)-**4d**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-3-nonil-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**5c**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol; y

((**-**)-**5e**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(3-fenilpropilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol.

21. El compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 20, que se selecciona de entre la siguiente lista:

((**±**)-**4b**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(octilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**±**)-**4c**):
(3a*SR*,4*SR*,5*RS*,6*SR*,7*RS*,7a*SR*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**+**)-**4c**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**5c**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol; y

((**-**)-**5e**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(3-fenilpropilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol.

22. El compuesto de fórmula general (I), según cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 21, que se selecciona de entre la siguiente lista:

((**+**)-**4c**):
(3a*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*R*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidrobenzo[*d*]oxazole-4,5,6,7-tetraol;

((**-**)-**5c**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(nonilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol; y

((**-**)-**5e**):
(3a*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*S*)-2-(3-fenilpropilimino)-octahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4,5,6,7-tetraol.

23. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso como medicamento.

24. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula general (I) o sus sales, solvatos o prodrogas, según cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 22, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.

25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, donde además comprende uno o más principios activos.

26. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 24 ó 25, donde dicha composición se presenta en una forma adaptada a la administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

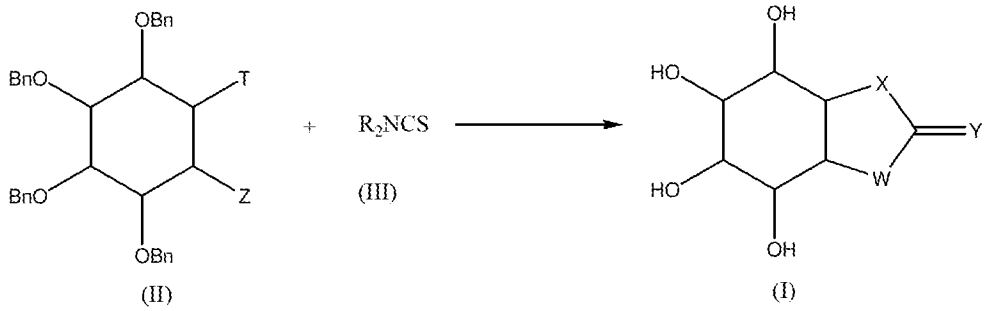
27. Uso del compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, para la elaboración de un medicamento.

28. Uso según la reivindicación 27, donde el medicamento se utiliza para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con trastornos de tipo lisosomal.

29. Uso según la reivindicación 28, donde la enfermedad es la enfermedad de Gaucher.

30. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, donde el medicamento se presenta en una forma adaptada a la administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

31. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (II) con un compuesto de fórmula general (III):



(II) (III) (I)

o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,

donde;

T y Z son iguales o diferentes y se selecciona entre un grupo –OH, -SH o un grupo $–NHR_1$;

Bn es bencilo;

X se selecciona entre -O-, -S- y un grupo $-NR_1$;

Y es un grupo – NR_2;

W se selecciona entre -O-, -S- y un grupo $–NR_1$;

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_{18}, un cicloalquilo y un grupo arilo; y

NCS es isoticionato.

32. El procedimiento según la reivindicación 31, donde T es un grupo –OH.

33. El procedimiento según la reivindicación 31, donde T es un grupo $-NHR_1$.

34. El procedimiento según la reivindicación 31, donde T es un grupo –SH.

35. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34 donde Z es un grupo –OH.

36. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, donde Z es un grupo $-NHR_1$.

37. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, donde Z es un grupo –SH.

38. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 37, donde X es -O-.

39. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 37, donde X es un grupo $-NR_1$.

40. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 37, donde X es un grupo –S-.

41. El procedimiento según la reivindicación 39, donde R_1 es H.

42. El procedimiento según la reivindicación 39, donde R_1 es un grupo alquilo C_1-C_{18}.

43. El procedimiento según la reivindicación 42, donde R_1 es un grupo alquilo C_9.

44. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 42 ó 43, donde R_1 está sustituido por un cicloalquilo o por un grupo arilo.

45. El procedimiento según la reivindicación 44, donde el grupo arilo es un fenilo.

46. El procedimiento según la reivindicación 39, R_1 es un cicloalquilo o un grupo arilo.

47. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 46 donde R_2 es H.

48. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 46, donde R_2 es un grupo alquilo C_1-C_{18}.

49. El procedimiento según la reivindicación 48, donde R_2 es un grupo alquilo C_6-C_9, o un grupo $(CH_2)_3Ph$.

50. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 48 o 49, donde R_2 está sustituido por un cicloalquilo o por un grupo arilo.

51. El procedimiento según la reivindicación 50, donde el grupo arilo es un fenilo.

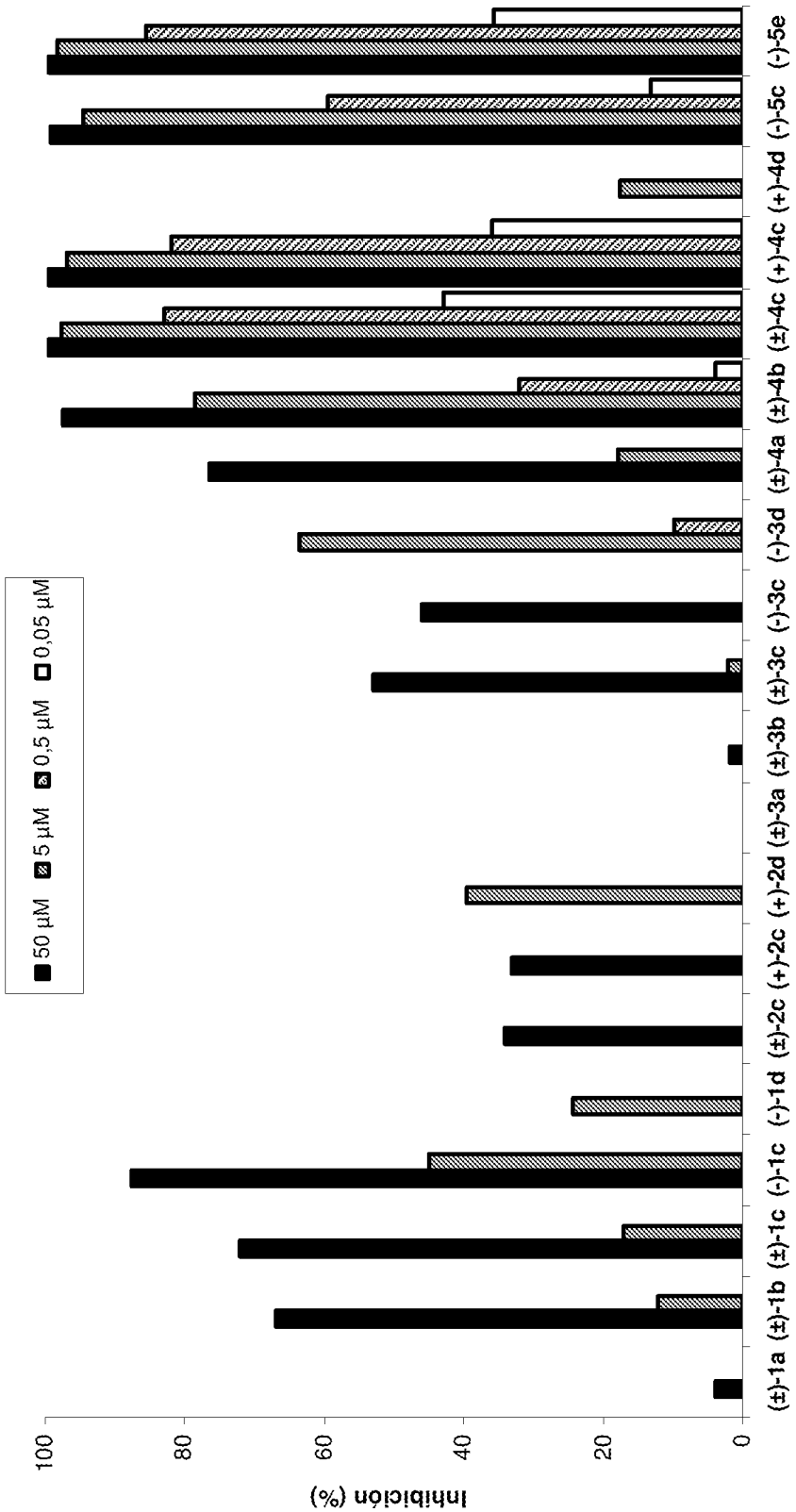
52. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 47 donde R_2 es un cicloalquilo o un grupo arilo.

53. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 52, donde W es -O-.

54. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 52, donde W es un grupo $-NR_1$.

55. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 52, donde X es un grupo –S-.

Fig. 1


50 µM
5 µM
0,5 µM
0,05 µM
Inhibición (%)
0
20
40
60
80
100
(±)-1a
(±)-1b
(±)-1c
(-)-1c
(-)-1d
(±)-2c
(+)-2c
(+)-2d
(±)-3a
(±)-3b
(±)-3c
(-)-3c
(-)-3d
(±)-4a
(±)-4b
(±)-4c
(+)-4c
(+)-4d
(-)-5c
(-)-5e

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/070729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, EMBASE, NPL, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EGIDO-GABAS, M. ET AL.:"Aminocyclitols as pharmacological chaperones for glucocerebrosidase, a defective enzyme in Gaucher disease". Chem. Med. Chem, 2007, vol. 2, pages 992-994, figure 1.	1-55
A	SANCHEZ-OLLE, G. ET AL.: Promising results of the chaperone effect caused by iminosugars and aminocyclitol derivatives on mutant glucoerebrosidases causing Gaucher disease". Blood cells molecules and diseases, 2009, vol. 42, pages 159-166, figure 1, abstract.	1-55
A	EGIDO-GABAS, M. ET AL.:" New aminocyclitols as modulators of glucosylceramide metabolism". Org.Biomol. Chem. 2005, vol. 3, pages 1195-1201, esquemas 1-4.	1-55

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02/03/2012	**(06/03/2012)**
Name and mailing address of the ISA/ OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Facsimile No.: 91 349 53 04	Authorized officer H. Aylagas Cancio Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/070729

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KAMEDA, Y. ET AL.:"Valiolamine, a new alfa-glucosidase inhibitin aminocyclitol produced by streptomyces hygroscopicus". The journal of antibiotics,1984, vol. 37, nº 11, pages 1301-1307, page 1301, fígura 1.	1-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070729

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H5/06 (2006.01)
A61K31/7008 (2006.01)
A61P3/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2011/070729

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
C07H, A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPODOC, INVENES, WPI, EMBASE, NPL, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	EGIDO-GABAS, M. ET AL.:"Aminocyclitols as pharmacological chaperones for glucocerebrosidase, a defective enzyme in Gaucher disease". Chem. Med. Chem, 2007, vol. 2, páginas 992-994, figura 1.	1-55
A	SANCHEZ-OLLE, G. ET AL.: Promising results of the chaperone effect caused by iminosugars and aminocyclitol derivatives on mutant glucoerebrosidases causing Gaucher disease". Blood cells molecules and diseases, 2009, vol. 42, páginas 159-166, figura 1, resumen.	1-55
A	EGIDO-GABAS, M. ET AL.:" New aminocyclitols as modulators of glucosylceramide metabolism". Org.Biomol. Chem. 2005, vol. 3, páginas 1195-1201, esquemas 1-4.	1-55

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
02/03/2012	**06 de marzo de 2012 (06/03/2012)**
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado H. Aylagas Cancio Nº de teléfono 91 3498563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2011/070729

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	KAMEDA, Y. ET AL.:"Valiolamine, a new alfa-glucosidase inhibitin aminocyclitol produced by streptomyces hygroscopicus". The journal of antibiotics,1984, vol. 37, nº 11, páginas 1301-1307, página 1301, fígura 1.	1-55

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070729

CLASIFICACIONES DE INVENCIÓN

C07H5/06 (2006.01)
A61K31/7008 (2006.01)
A61P3/00 (2006.01)