

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 972 509**

51 Int. Cl.:

A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07H 19/056 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2020** **PCT/EP2020/072238**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2021** **WO21028336**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2020** **E 20751158 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2024** **EP 4010076**

54 Título: **Derivados de (hetero)aril-metil-tio-beta-D-galactopiranosidos**

30 Prioridad:

09.08.2019 WO PCT/EP2019/07141645 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.06.2024

73 Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

BOLLI, MARTIN;
BUR, DANIEL;
GATFIELD, JOHN;
GRISOSTOMI, CORINNA;
REMEN, LUBOS y
ZUMBRUNN, CORNELIA

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 972 509 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de (hetero)aril-metil-tio-beta-D-galactopiranosidos

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que son inhibidores de galectina-3 y a su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos que están relacionados con la unión de galectina-3 a ligandos naturales. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), y su uso médico como inhibidores de galectina-3. Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse especialmente como agentes individuales o combinados con uno o más agentes terapéuticos.

Las galectinas se definen como una familia de proteínas basada en sitios conservados de unión a β -galactósidos que se encuentran dentro de sus característicos dominios de reconocimiento de carbohidratos ("carbohydrate recognition domains", CRD) de aproximadamente 130 aminoácidos (aa) (Barondes S.H. *et al.*, Cell, 1994, 76, 597-598). Las secuencias del genoma humano, de ratón y de rata revelan la existencia de al menos 16 galectinas y proteínas similares a las galectinas conservadas en un genoma de mamífero (Leffler H. *et al.*, Glycoconj. J., 2002, 19, 433-440). Hasta el momento, se han identificado tres subclases de galectinas: las galectinas prototípicas que contienen un dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD); la galectina quimera que consiste en repeticiones atípicas en tándem de tramos cortos ricos en prolina y glicina fusionados al CRD; y las galectinas de tipo repetición en tándem, que contienen dos CRD distintos en tándem conectados por un conector (Zhong X., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2019, 46:197-203). Como las galectinas pueden unirse de forma bivalente o multivalente, pueden, por ejemplo, entrecruzar glucoconjugados de la superficie celular para desencadenar acontecimientos de transducción de señales celular. A través de este mecanismo, las galectinas modulan una amplia diversidad de procesos biológicos (Sundblad V. *et al.*, Histol. Histopathol., 2011, 26: 247-265).

La galectina-3 (Gal-3), el único tipo de quimera de la familia de las galectinas, tiene un peso molecular de 32 a 35 kDa y consta de 250 residuos de aminoácidos en seres humanos, un CRD altamente conservado y un dominio N-terminal (ND) atípico. La galectina-3 es monomérica hasta concentraciones elevadas (100 μ M), pero puede agregarse con ligandos a concentraciones mucho más bajas, lo que es facilitado por su región N-terminal que no es CRD a través de un mecanismo de oligomerización que aún no se comprende por completo (Johannes, L. *et al.*, Journal of Cell Science, 2018, 131, jcs208884).

La Gal-3 está ampliamente distribuida en el organismo, pero su nivel de expresión varía entre los distintos órganos. En función de su localización extracelular o intracelular, puede presentar una amplia diversidad de funciones biológicas, incluidas inmunomodulación, interacciones hospedador-patógeno, angiogénesis, migración celular, cicatrización de heridas y apoptosis (Sundblad V. *et al.*, Histol. Histopathol., 2011, 26: 247-265). La Gal-3 se expresa en niveles elevados en muchos tumores y tipos celulares humanos, tales como células mieloides, células inflamatorias (macrófagos, mastocitos, neutrófilos, linfocitos T, eosinófilos, etc.), fibroblastos y cardiomiocitos (Zhong X. *et al.*, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2019, 46:197-203), lo que indica que Gal-3 está implicada en la regulación de los procesos inflamatorios y fibróticos (Henderson N.C. *et al.*, Immunological Reviews, 2009, 230: 160-171; Sano H. *et al.*, J. Immunol., 2000, 165(4):2156-2164). Además, los niveles de expresión de la proteína Gal-3 están regulados al alza en determinadas afecciones patológicas, tales como las neoplasias y la inflamación (Chiariotti L. *et al.*, Glycoconjugate Journal, 2004, 19, 441-449; Farhad M. *et al.*, Oncoimmunology, 2018, 7:6, e1434467).

Existen múltiples líneas de evidencia que apoyan la implicación funcional de Gal-3 en el desarrollo de enfermedades inflamatorias/autoinmunitarias, tales como el asma (Gao P. *et al.*, Respir. Res., 2013, 14:136; Rao S.P. *et al.*, Front. Med. (Lausana), 2017, 4:68), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, psoriasis en placas (Lacina L. *et al.*, Folia Biol. (Praga), 2006, 52(1-2):10-15) dermatitis atópica (Saegusa J. *et al.*, Am. J. Pathol., 2009, 174(3):922-931), endometriosis (Noel J.C. *et al.*, Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol., 2011, 19(3):253-257) o la encefalitis vírica (Liu F.T. *et al.*, Ann. NY Acad. Sci., 2012, 1253:80-91; Henderson N.C., *et al.*, Immunol. Rev., 2009, 230(1):160-171; Li P. *et al.*, Cell, 2016, 167:973-984). Recientemente, Gal-3 se ha revelado como un agente clave de la inflamación crónica y del desarrollo de la fibrogénesis de órganos, por ejemplo, el hígado (Henderson N.C. *et al.*, PNAS, 2006, 103: 5060-5065; Hsu D.K. *et al.*, Int. J. Cancer, 1999, 81(4):519-526), riñón (Henderson N.C. *et al.*, Am. J. Pathol., 2008, 172:288-298; Dang Z. *et al.*, Transplantation, 2012, 93(5):477-484), pulmón (Mackinnon A.C. *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med, 2012, 185: 537-546; Nishi Y. *et al.*, Allergol. Int., 2007, 56(1):57-65), corazón (Thandavarayan R.A. *et al.*, Biochem Pharmacol., 2008, 75(9):1797-1806; Sharma U. *et al.*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2008, 294(3):H1226-32), así como el sistema nervioso (Burguillos M.A. *et al.*, Cell Rep., 2015, 10(9):1626-1638) y en la neovascularización corneal (Chen W.S. *et al.*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2017, vol. 58, 9-20). Además, se descubrió que Gal-3 estaba asociada con el engrosamiento dérmico de los tejidos queloides (Arciniegas E. *et al.*, The American Journal of dermatopathology, 2019, 41(3):193-204) y la esclerosis sistémica ("systemic sclerosis", SSc), especialmente con la fibrosis cutánea y la vasculopatía proliferativa observadas en dicha afección (Taniguchi T. *et al.*, J. Rheumatol., 2012, 39(3):539-1844). Se ha observado que la Gal-3 está regulada al alza en pacientes con insuficiencia renal asociada a la enfermedad renal crónica (ERC), especialmente en los afectados por la diabetes. Curiosamente, los datos obtenidos de esta población de pacientes mostraron una correlación entre la regulación al alza de Gal-3 en los glomerulos y la excreción urinaria de proteínas observada (Kikuchi Y. *et al.*, Nephrol. Dial. Transplant., 2004, 19(3):602-607). Además, un estudio prospectivo reciente de 2018 demostró que los niveles plasmáticos más altos de Gal-3 se asocian con un riesgo elevado de desarrollar ERC incidente, especialmente entre la población que sufre hipertensión

(Rebholz C.M. *et al.*, *Kidney Int.*, enero de 2018, 93(1): 252-259). La Gal-3 se encuentra en niveles elevados en enfermedades cardiovasculares (Zhong X. *et al.*, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2019, 46(3):197-203), tales como la aterosclerosis (Nachtigal M. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1998, 152(5):1199-1208), enfermedad coronaria (Falcone C. *et al.*, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2011, 24(4):905-913), insuficiencia cardíaca y trombosis (Nachtigal M. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1998, 152(5):1199-1208; Gehlken C. *et al.*, *Heart Fail. Clin.*, 2018, 14(1):75-92; DeRoo EP. *et al.*, *Blood*, 2015, 125(11):1813-1821). La concentración de Gal-3 en sangre es elevada en pacientes obesos y diabéticos y se asocia a un mayor riesgo de complicaciones micro- y macrovasculares (tales como insuficiencia cardíaca, nefropatía/retinopatía, arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio) (Qi-hui-Jin *et al.*, *Chin. Med. J. (inglés)*, 2013, 126(11):2109-6015). La Gal-3 influye en la oncogénesis, la progresión del cáncer y la metástasis (Vuong L. *et al.*, *Cancer Res.*, 2019 (79) (7), 1480-1492) y se demostró que desempeña un papel como factor protumoral al actuar dentro del microentorno tumoral para eliminar la vigilancia inmunitaria (Ruvolo P.P. *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, marzo de 2016, 1863(3):427-437; Farhad M. *et al.*, *Oncoimmunology*, 20 de febrero de 2018, 7(6):e1434467). Entre los cánceres que expresan un alto nivel de Gal-3 se encuentran los que afectan a la glándula tiroides, el sistema nervioso central, la lengua, la mama, el cáncer gástrico, las células escamosas de cabeza y cuello, el páncreas, la vejiga, el riñón, el hígado, las paratiroides, las glándulas salivales, pero también el linfoma, el carcinoma, el cáncer de pulmón no microcítico, el melanoma y el neuroblastoma (Sciacchitano S. *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 26 de enero de 2018, 19(2):379).

Asimismo, se ha propuesto que la inhibición de Gal-3 es beneficiosa en el tratamiento de la COVID-19 (Caniglia J.L. *et al.*, *Peer. J.*, 2020, 8:e9392) y la gripe H5N1 (Chen Y.J. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 2018, 188(4), 1031-1042) posiblemente debido a efectos antiinflamatorios.

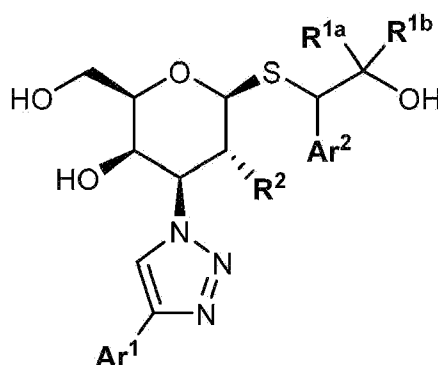
Recientemente, los inhibidores de Gal-3 han demostrado tener efectos positivos cuando se utilizan en inmunoterapia combinada (Galectin Therapeutics, comunicado de prensa, 7 de febrero de 2017) y la fibrosis pulmonar idiopática (Galecto Biotech., comunicado de prensa, 10 de marzo de 2017) y en la cirrosis NASH (5 de diciembre de 2017). Los documentos WO20180209276, WO2018209255 y WO2019089080 divulgan compuestos que tienen afinidad de unión con proteínas de galectina para el tratamiento de trastornos sistémicos de resistencia a la insulina. Así pues, los inhibidores de Gal-3, solos o combinados con otras terapias, pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos, tales como la fibrosis de órganos, enfermedades y trastornos cardiovasculares, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica, enfermedades y trastornos hepáticos, enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales, enfermedades y trastornos oculares, enfermedades proliferativas celulares y cánceres, enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal, enfermedades y trastornos pancreáticos, enfermedades y trastornos asociados a una angiogénesis anómala, enfermedades y trastornos asociados al cerebro, dolor neuropático y neuropatía periférica y/o rechazo de trasplantes.

Varias publicaciones y solicitudes de patente describen inhibidores sintéticos de Gal-3 que se están explorando como agentes antifibróticos (véanse, por ejemplo, los documentos WO2005113568, WO2005113569, WO2014067986, WO2016120403, US20140099319, WO201906770 2, WO2019075045, WO2014078655, WO2020078807, WO2016120403 y WO2020078808).

Verteramo *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.*, 2019, 141, 5, 2012) divulgan un análisis comparativo de la unión del ligando a la galectina-3C utilizando dos ligandos de β -D-galactopiranosido diastereoméricos, que sin embargo se diferencian de los presentes compuestos al menos por la ausencia del presente sustituyente obligatorio Ar². El mismo ligando fue utilizado por Caldararu *et al.* (*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2019, 21, 18149) para estudiar si es posible obtener entropías fiables a partir de factores B cristalográficos.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) que son inhibidores de galectina-3. Los presentes compuestos, por tanto, pueden ser útiles para la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos en los que esté indicada la modulación de la unión de Gal-3 a sus ligandos de carbohidratos naturales.

1) En una primera realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I),



Fórmula (I)

en la que

Ar¹ representa

5 > arilo (especialmente fenilo) mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido (especialmente mono-, di- o trisustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, metilo, ciano y metoxi; [en el que, en concreto, al menos uno de dichos sustituyentes está unido en una posición *meta* o *para* de dicho fenilo; en el que, si está presente, dicho sustituyente en posición *para* se selecciona preferentemente entre halógeno, metilo, ciano y metoxi; y, si está presente, dicho sustituyente en posición *meta* es preferentemente halógeno]; o

10 > heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente piridinilo), en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, metilo, ciano y metoxi;

Ar² representa

15 > fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo o pirazinilo; o, además, pirazolilo, triazolilo o piridazinilo), en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, está mono-, di-, o trisustituido, en el que los sustituyentes independientemente son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ (especialmente ciclopropilo), fluoroalquilo C₁₋₃ (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi C₁₋₃, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₃ (especialmente 2-hidroxietilo), o fenilo [en concreto, en el caso de que **Ar²** representa fenilo, uno de dichos sustituyentes está unido en posición *orto* con respecto al punto de unión de **Ar²** al resto de la molécula y el otro sustituyente o sustituyentes, si están presentes, están unidos en posición *meta* o *para* con respecto al punto de unión del resto de la molécula]; o

> naftilo;

- **R^{1a}** representa hidrógeno; y **R^{1b}** representa

> -alquilo C₂₋₄ (especialmente etilo); o

25 > alquilen C₀₋₁-**Ar^{1b}**, en el que **Ar^{1b}** representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido con metilo;

- o **R^{1a}** y **R^{1b}** representan ambos hidrógeno, metilo, etilo o *n*-propilo;

30 • o **R^{1a}** y **R^{1b}**, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado entre;

> cicloalquilen C₃₋₆, en el que dicho cicloalquilen C₃₋₆ independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes independientemente son metilo o fluoro;

> tetrahydro-2H-piran-4,4-diilo, que no está sustituido, está di- o tetrasustituido con metilo;

> tetrahydro-2H-tiopiran-1,1-dióxido-4,4-diilo; o

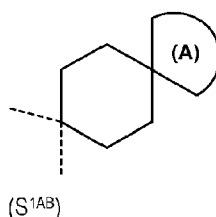
35 > piperidin-4,4-diilo, pirrolidin-3,3-diilo o azetidin-3,3-diilo, en los que el nitrógeno de dicha piperidina, pirrolidina o azetidina independientemente no está sustituido, o está sustituido con -alquilo C₁₋₃, - (alquilen C₀₋₂)-cicloalquilo C₃₋₆, o -L-**R^{N1}**, en el que:

-L- representa -CO-, -SO₂-, *-CO-NH-, *-CO-O- o *-SO₂-NH-, y

40 **R^{N1}** representa -alquilo C₁₋₃ o -(alquilen C₀₋₂)-cicloalquilo C₃₋₆; (especialmente dicha piperidina no está sustituida o está sustituida con metilo, -CO-metilo, -CO-O-metilo, -CO-NH-ciclopropilo, -SO₂-metilo, -SO₂-ciclopropilo o -SO₂-NH-metilo; y dicha azetidina está sustituida con -SO₂-metilo, -CO-O-metilo, o -CO-NH-ciclopropilo);

en los que, en los grupos anteriores, los asteriscos indican el enlace que está conectado al resto de la molécula; o

45 • **R^{1a}** y **R^{1b}**, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un sistema de anillo espiro-bicíclico de estructura (**S^{1AB}**):



- en la que el anillo (A) representa un anillo carbocíclico no aromático de 3 a 6 miembros, en el que dicho anillo carbocíclico no aromático de 3 a 6 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo y en el que dicho anillo carbocíclico no aromático de 3 a 6 miembros no está sustituido o está disustituido con fluoro; y

R^2 representa hidroxilo o alcoxi C_{1-3} (especialmente metoxi).

Los compuestos de fórmula (I) contienen cinco centros estereogénicos o asimétricos, que están situados en la molécula de tetrahidropirano y que están en la configuración absoluta tal como se ha dibujado para la fórmula (I). Además, los compuestos de fórmula (I) contienen al menos uno, y potencialmente más, centros estereogénicos o asimétricos adicionales, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales. Así pues, los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse en forma de mezclas de estereoisómeros o, preferentemente, en forma de estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida por un experto en la materia.

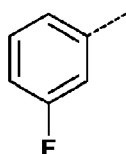
En caso de que se indique que un compuesto concreto (o estructura genérica) está presente en una configuración absoluta determinada, por ejemplo, en forma de (R)- o (S)-enantiómero, tal indicación debe entenderse como referida al compuesto respectivo (o estructura genérica) en forma enantiomérica enriquecida, en especial fundamentalmente pura. Asimismo, en caso de que se indique que un centro asimétrico específico de un compuesto está en la configuración (R)- o (S)- o está en una configuración relativa determinada, tal indicación debe entenderse como referida al compuesto que está en forma enriquecida, en especial fundamentalmente pura, con respecto a la configuración respectiva de dicho centro asimétrico.

El término "enriquecido", cuando se utiliza en el contexto de los estereoisómeros, debe entenderse en el contexto de la presente invención en el sentido de que el estereoisómero respectivo está presente en una proporción de al menos 70:30, especialmente de al menos 90:10 (es decir, en una pureza de al menos el 70 % en peso, especialmente de al menos el 90 % en peso), con respecto al otro estereoisómero respectivo/la totalidad de los otros estereoisómeros respectivos.

La expresión "fundamentalmente puro", cuando se utiliza en el contexto de los estereoisómeros, debe entenderse en el contexto de la presente invención en el sentido de que el estereoisómero respectivo está presente en una pureza de al menos el 95 % en peso, especialmente de al menos el 99 % en peso, con respecto al otro estereoisómero respectivo/la totalidad de los otros estereoisómeros respectivos.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, especialmente compuestos marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I) según las realizaciones 1) a 25), que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto en que uno o más átomos han sido sustituidos por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, en especial los marcados con ^2H (deuterio) y sus sales, están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución del hidrógeno por el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede dar lugar a una mayor estabilidad metabólica, lo que se traduce, por ejemplo, en un aumento de la semivida *in vivo* o en una reducción de los requisitos de dosis, o puede provocar una menor inhibición de las enzimas del citocromo P450, lo que se traduce, por ejemplo, en una mejora del perfil de seguridad. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados sólo con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente en absoluto. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse de forma análoga a los procedimientos descritos a continuación, pero utilizando la variación isotópica adecuada de los reactivos o los materiales de partida adecuados.

En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como una línea de puntos muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación:



es un grupo 3-fluorofenilo.

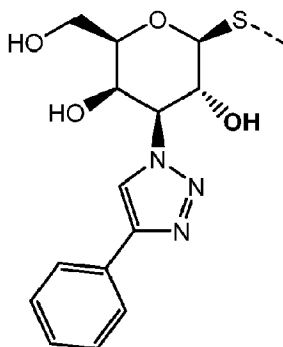
Cuando se utiliza la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se entenderá que también se refiere a un único compuesto, sal o similar.

Cualquier referencia a compuestos de fórmula (I) según las realizaciones 1) a 25) debe entenderse que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea adecuado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos. Dichas sales incluyen sales inorgánicas u orgánicas de adición de ácidos y/o bases en función de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Como referencia, véase, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters y Luc Quéré (eds.), RSC Publishing, 2012.

Las definiciones proporcionadas en el presente documento pretenden aplicarse uniformemente a los compuestos de fórmula (I), tal como se definen en cualquiera de las realizaciones 1) a 18), y, *mutatis mutandis*, en toda la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición establecida expresamente proporcione una definición más amplia o más restringida. Queda bien entendido que una definición o definición preferida de un término o expresión define y puede sustituir al término o expresión respectivo independientemente de cualquier definición o definición preferida (y en combinación con las mismas) de cualquiera o todos los demás términos o expresiones definidos en el presente documento.

En esta solicitud de patente, los compuestos se nombran utilizando la nomenclatura de la IUPAC, pero también pueden nombrarse utilizando la nomenclatura de carbohidratos. Así, el resto:



puede denominarse (2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-tiilo o, como alternativa, 1,3-didesoxi-3-[4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranósido-1-tiilo, en los que la configuración absoluta del átomo de carbono portador del átomo de azufre que es el punto de unión al resto de la molécula está en configuración (2S), respectivamente, beta. Por ejemplo, debe entenderse que el compuesto (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol se refiere también a: 1,3-didesoxi-1-((1-metil-4-hidroxipiperin-4-il)-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil-(R)-tio)-3-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranósido.

Siempre que un sustituyente se indique como opcional, se entiende que dicho sustituyente puede estar ausente (es decir, el residuo respectivo no está sustituido con respecto a dicho sustituyente opcional), en cuyo caso todas las posiciones que tengan una valencia libre (a las que podría haberse unido dicho sustituyente opcional, como, por ejemplo, en un anillo aromático, los átomos de carbono del anillo y/o los átomos de nitrógeno del anillo que tengan una valencia libre) se sustituyen con hidrógeno cuando sea adecuado. Asimismo, en caso de que el término "opcionalmente" se utilice en el contexto de heteroátomo o heteroátomos (del anillo), el término significa que el heteroátomo o heteroátomos opcionales respectivos, o similares, están ausentes (es decir, un determinado resto no contiene heteroátomos/es un carbociclo/o similares) o que el heteroátomo o heteroátomos opcionales respectivos, o similares, están presentes como se define explícitamente. Si no se definen explícitamente de otro modo en la respectiva realización o reivindicación, los grupos definidos en el presente documento no están sustituidos.

El término "halógeno" significa flúor, cloro o bromo, preferentemente flúor o cloro.

El término "alquilo", utilizado solo o combinado, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. La expresión "alquilo C_{x-y}" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de uno a seis átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo y 3,3-dimetilbutilo. Para evitar cualquier duda, en caso de que se haga referencia a un grupo como, por ejemplo, propilo o butilo, se entenderá que se trata de n-propilo, respectivamente n-butilo. Se prefiere metilo.

- La expresión "-alquileo C_{x-y} ", utilizada sola o combinada, se refiere a un grupo alquilo unido bivalentemente como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. La expresión "-alquileo C_{0-y} " se refiere a un enlace directo, o a un -alquileo(C_{1-y})- como se ha definido anteriormente. Preferentemente, los puntos de unión de un grupo -alquileo C_{1-y} están en disposición 1,1-diilo, o en disposición 1,2-diilo, o en disposición 1,3-diilo.
- 5 Preferentemente, los puntos de unión de un grupo -alquileo C_{2-y} están en disposición 1,2-diilo o en disposición 1,3-diilo. En caso de que un grupo alquileo C_{0-y} se utilice combinado con otro sustituyente, la expresión significa que dicho sustituyente está unido a través de un grupo alquileo C_{1-y} al resto de la molécula, o que está unido directamente al resto de la molécula (es decir, un grupo alquileo C_0 representa un enlace directo que une dicho sustituyente al resto de la molécula). El grupo alquileo $-C_2H_4-$ se refiere a $-CH_2-CH_2-$ si no se indica explícitamente lo contrario.
- 10 El término "alqueno", utilizado solo o combinado, se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de dos a cinco átomos de carbono y un doble enlace carbono-carbono. La expresión "alqueno C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alqueno C_{2-5} contiene de dos a cinco átomos de carbono.
- 15 El término "fluoroalquilo", utilizado solo o combinado, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que uno o más (y potencialmente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor. La expresión "fluoroalquilo C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo C_{1-3} contiene de uno a tres átomos de carbono, en los que de uno a siete átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor. Algunos ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo C_1 , tal como trifluorometilo.
- 20 El término "fluoroalcoxi", utilizado solo o combinado, se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que uno o más (y potencialmente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor. La expresión "fluoroalcoxi C_{x-y} " (siendo x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi C_{1-3} contiene de uno a tres átomos de carbono, en los que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido sustituidos por flúor. Algunos ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.
- 25 El término "cicloalquilo", utilizado solo o combinado, se refiere especialmente a un monocíclico saturado, o a un anillo hidrocarbonado fusionado, con puente o espirobicíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono. La expresión "cicloalquilo C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-6} contiene de tres a seis átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 30 La expresión "-cicloalquileo C_{x-y} ", utilizada sola o combinada, se refiere a un grupo cicloalquilo unido bivalentemente como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Preferentemente, los puntos de unión de cualquier grupo cicloalquilo unido bivalentemente están en disposición 1,1-diilo. Algunos ejemplos son ciclopropan-1,1-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo y ciclohexan-1,1-diilo, se prefiere ciclohexan-1,1-diilo. En el caso de " R^{1a} y R^{1b} " junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquileo C_{3-6} , en el que dicho cicloalquileo C_{3-6} independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido", la expresión se refiere especialmente a los grupos enumerados anteriormente que no están sustituidos o están sustituidos como se define explícitamente; algunos ejemplos concretos son ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, 3-metilciclobutan-1,1-diilo, 2,3-dimetilciclobutan-1,1-diilo, 3,3-dimetilciclobutan-1,1-diilo, 3,3-difluorociclobutan-1,1-diilo o 4,4-difluorociclohexan-1,1-diilo; especialmente 4,4-difluorociclohexan-1,1-diilo.
- 35 El término "alcoxi", utilizado solo o combinado, se refiere a un grupo alquilo-O-, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Se prefiere etoxi y especialmente metoxi. En caso de que R^2 represente "alcoxi C_{1-3} ", la expresión significa preferentemente metoxi o etoxi, especialmente metoxi.
- 40 El término "heterociclilo", utilizado solo o combinado, y si no se define explícitamente de una manera más amplia o más restringida, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno (especialmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno). La expresión "heterociclo C_{x-y} " se refiere a un heterociclo de este tipo que contiene de x a y átomos de anillo. Los grupos heterociclilo son está sustituidos o están sustituidos como se define explícitamente.
- 50 El término "arilo", utilizado solo o combinado, significa fenilo o naftilo, preferentemente fenilo, en el que dicho grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente.
- 55

El término "heteroarilo", utilizado solo o combinado, y si no se define explícitamente de forma más amplia o más restringida, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de uno a un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Algunos ejemplos representativos de tales grupos heteroarilo son grupos heteroarilo de 5 miembros, tales como furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo; grupos heteroarilo de 6 miembros, tales como piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo; y grupos heteroarilo bicíclicos de 8 a 10 miembros, tales como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo e imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente no están sustituidos o están sustituidos como se define explícitamente. Para el grupo Ar^2 que representa "heteroarilo de 5 o 6 miembros", la expresión significa especialmente tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo o pirazinilo; o además pirazolilo, triazolilo, piridazinilo; en concreto tiofen-3-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, o pirazin-2-ilo; o además 1*H*-pirazol-5-ilo, 1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo o piridazin-3-ilo. En el contexto de un grupo heteroarilo tal como Ar^2 , la expresión "un sustituyente está unido en posición orto con respecto al punto de unión de Ar^2 con el resto de la molécula" significa que los respectivos sustituyentes están unidos en una disposición relativa 1,2-.

En caso de que Ar^1 represente "heteroarilo de 5 o 6 miembros", la expresión significa los grupos enumerados anteriormente, en especial piridinilo; en concreto piridin-3-ilo; en el que dicho grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente.

En caso de que R^{1a} y R^{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, formen un "sistema de anillo espiro-bicíclico de la estructura (S^{1AB})", dicha estructura (S^{1AB}) se refiere especialmente a 3-oxaspiro[5.5]undecan-9,9-diilo.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

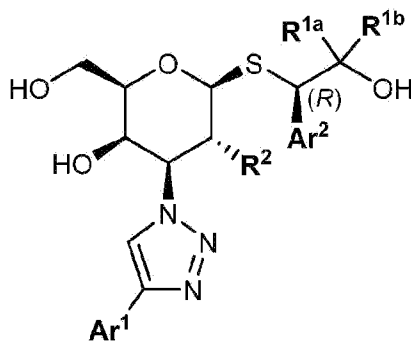
El término "oxo" se refiere a un grupo =O que está unido preferentemente a un átomo de carbono o azufre de una cadena o anillo, como, por ejemplo, en un grupo carbonilo -(CO)-, o un grupo sulfonilo -(SO₂)-.

Siempre que se utilice la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos finales del intervalo indicado se incluyen explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe un intervalo de temperatura entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si se define una variable como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3 o 4.

A menos que se utilice en relación con las temperaturas, el término "aproximadamente" antepuesto a un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso concreto de las temperaturas, el término "aproximadamente" antepuesto a una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, el término "temperatura ambiente" utilizado en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

A continuación se presentan otras realizaciones de la invención:

2) Una segunda realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) según la realización 1) que son también compuestos de fórmula (I_R),



Fórmula (I_R)

en la que el átomo de carbono al que está unido el grupo Ar^2 está en la configuración absoluta tal como se dibuja en la fórmula (I_R) [es decir, está en configuración absoluta (R)-];

en la que R^{1a} , R^{1b} , R^2 , Ar^1 y Ar^2 son como se definen en la realización 1).

3) Otra realización se refiere a compuestos según las realizaciones 1) o 2), en los que **Ar¹** representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, metilo, ciano y metoxi;

en los que al menos uno de dichos sustituyentes está unido en una posición *meta* o para de dicho fenilo,

5 > en los que, si está presente, el sustituyente en la posición para se selecciona preferentemente entre halógeno, metilo, ciano y metoxi; y

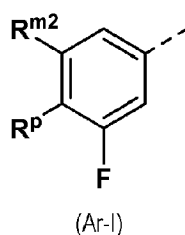
> en los que, si está presente, el sustituyente en la posición meta es preferentemente halógeno.

4) Otra realización se refiere a compuestos según las realizaciones 1) o 2), en los que **Ar¹** representa fenilo que está mono-, di- o trisustituido, en los que:

10 > uno de dichos sustituyentes está unido en la posición meta de dicho fenilo, en el que dicho sustituyente es halógeno; y el sustituyente o sustituyentes restantes, si están presentes, son halógenos (especialmente fluoro); o

15 > uno de dichos sustituyentes está unido en la posición para de dicho fenilo, en el que dicho sustituyente se selecciona independientemente entre metilo, ciano y metoxi; y el sustituyente o sustituyentes restantes, si están presentes, son halógenos (especialmente fluoro).

5) Otra realización se refiere a compuestos según las realizaciones 1) o 2), en los que **Ar¹** representa un grupo fenilo con la estructura:



en la que:

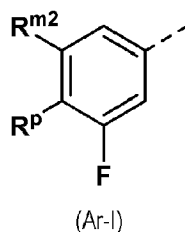
20 > R^{m2} representa hidrógeno o fluoro; y

R_p representa independientemente halógeno (especialmente fluoro o cloro), metilo, ciano o metoxi (en especial, R_p representa fluoro, cloro o metilo); o

> R^{m2} representa hidrógeno o fluoro; y

R_p representa hidrógeno.

25 6) Otra realización se refiere a compuestos según las realizaciones 1) o 2), en los que **Ar¹** representa un grupo fenilo con la estructura:

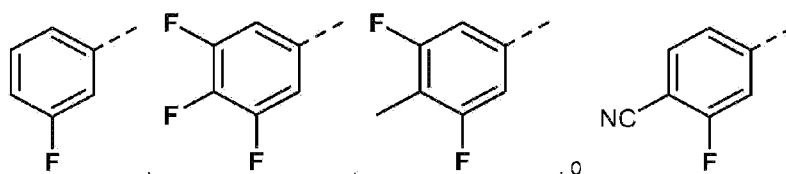


en la que:

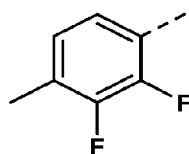
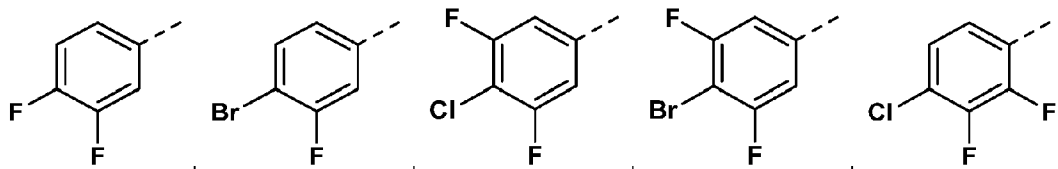
> R^{m2} representa halógeno (especialmente fluoro); y

30 > R_p representa hidrógeno, halógeno (especialmente fluoro o cloro), metilo, ciano o metoxi (en especial, R_p representa fluoro, cloro o metilo).

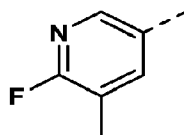
7) Otra realización se refiere a compuestos según las realizaciones 1) o 2), en los que **Ar¹** representa:



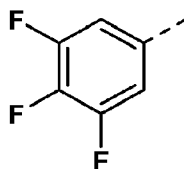
o, además, **Ar¹** representa:



o, además, **Ar¹** representa:



En una subrealización, **Ar¹** representa especialmente:



8) Otra realización se refiere a compuestos una según cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en los que **Ar²** representa:

- fenilo que está mono-, di- o trisustituido (especialmente mono- o disustituido); en los que:
 - un sustituyente está unido en la posición orto con respecto al punto de unión de **Ar²** al resto de la molécula; en el que dicho sustituyente es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ (especialmente ciclopropilo), fluoroalquilo C₁₋₃ (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi C₁₋₃, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₃ (especialmente 2-hidroxietilo) o fenilo;
 - y el otro sustituyente o sustituyentes, si están presentes, están unidos en la posición *meta* y/o para con respecto al punto de unión de **Ar²** al resto de la molécula; en el que el sustituyente o sustituyentes son independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ (especialmente ciclopropilo), fluoroalquilo C₁₋₃ (especialmente trifluorometilo) o halógeno; o
- heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo o pirazinilo; o, además, pirazolilo, triazolilo o piridazinilo), en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está mono-, di- o trisustituido independientemente; en los que:
 - un sustituyente está unido en la posición orto con respecto al punto de unión de **Ar²** al resto de la molécula; en el que dicho sustituyente es alquilo C₁₋₆ (especialmente metilo), cicloalquilo C₃₋₆ (especialmente ciclopropilo) o fluoroalquilo C₁₋₃ (especialmente trifluorometilo) [especialmente dicho sustituyente en orto es metilo o trifluorometilo];

> y el otro sustituyente o sustituyentes, si están presentes, son independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ (especialmente ciclopropilo), fluoroalquilo C₁₋₃ (especialmente trifluorometilo) o halógeno.

5 9) Otra realización se refiere a compuestos una según cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en los que **Ar²** representa:

- fenilo que está mono- o disustituido; en los que:

> un sustituyente está unido en la posición orto con respecto al punto de unión de **Ar²** al resto de la molécula; en el que dicho sustituyente es alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, trifluorometilo, halógeno, 2-hidroxietilo o fenilo;

10 > y el otro sustituyente, si está presente, está unido en la posición meta con respecto al punto de unión de **Ar²** al resto de la molécula; en el que el sustituyente independientemente es alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, trifluorometilo o halógeno; o

- heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo y pirazinilo; o, además, pirazolilo, triazolilo o piridazinilo (especialmente isoxazolilo, piridinilo y pirazinilo), en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está mono-, di- o trisustituido independientemente; en los que:

15 > un sustituyente está unido en la posición orto con respecto al punto de unión de **Ar²** al resto de la molécula; en el que dicho sustituyente es alquilo C₁₋₆ (especialmente metilo), ciclopropilo o trifluorometilo;

> y el otro sustituyente o sustituyentes, si están presentes, independientemente son metilo.

20 10) Otra realización se refiere a compuestos según cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en los que **Ar²** representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo o pirazinilo; o, además, pirazolilo, triazolilo o piridazinilo), en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, está mono-, di- o trisustituido, en los que los sustituyentes son independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ (especialmente ciclopropilo), fluoroalquilo C₁₋₃ (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi C₁₋₃ o halógeno.

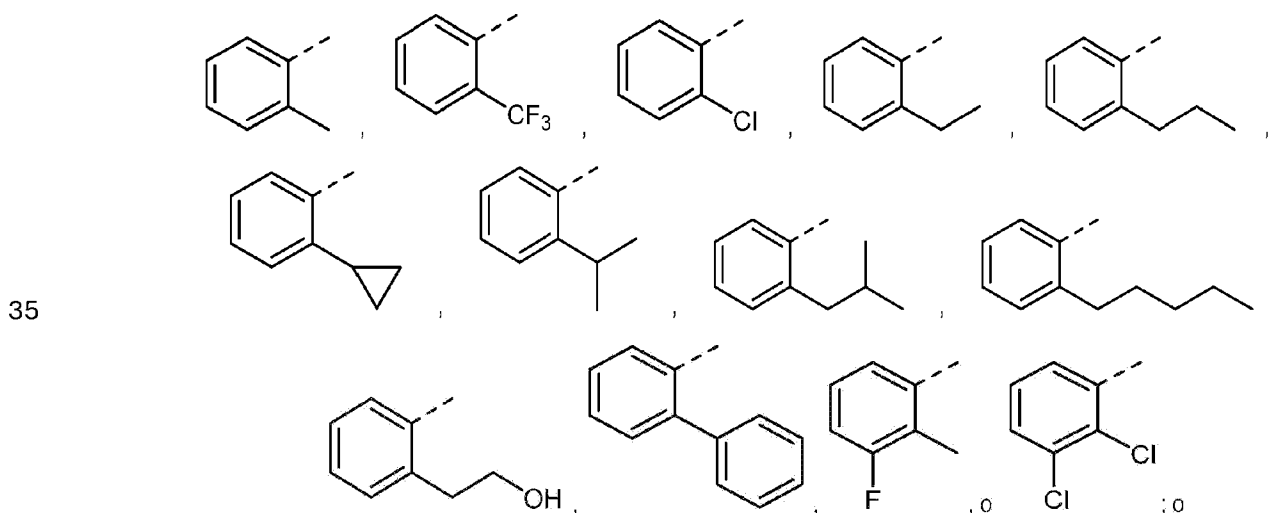
25 En una subrealización, dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros se selecciona de isoxazolilo, piridinilo y pirazinilo, en el que donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está mono-, di- o trisustituido; en el que:

> un sustituyente está unido en la posición orto con respecto al punto de unión de **Ar²** al resto de la molécula; en el que dicho sustituyente es alquilo C₁₋₆ (especialmente metilo), ciclopropilo o trifluorometilo;

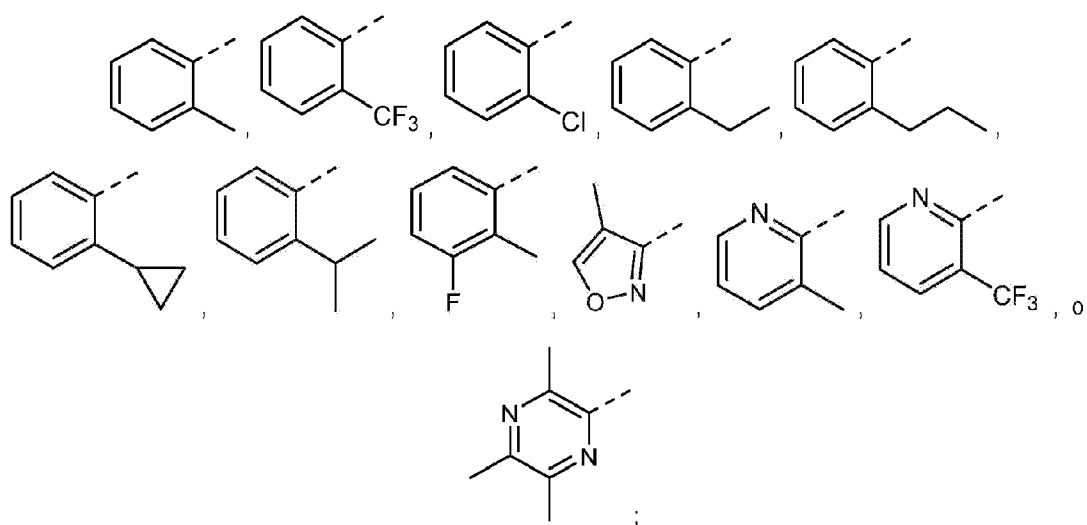
30 > y el otro sustituyente o sustituyentes, si están presentes, independientemente son metilo.

11) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en los que **Ar²** representa:

A)



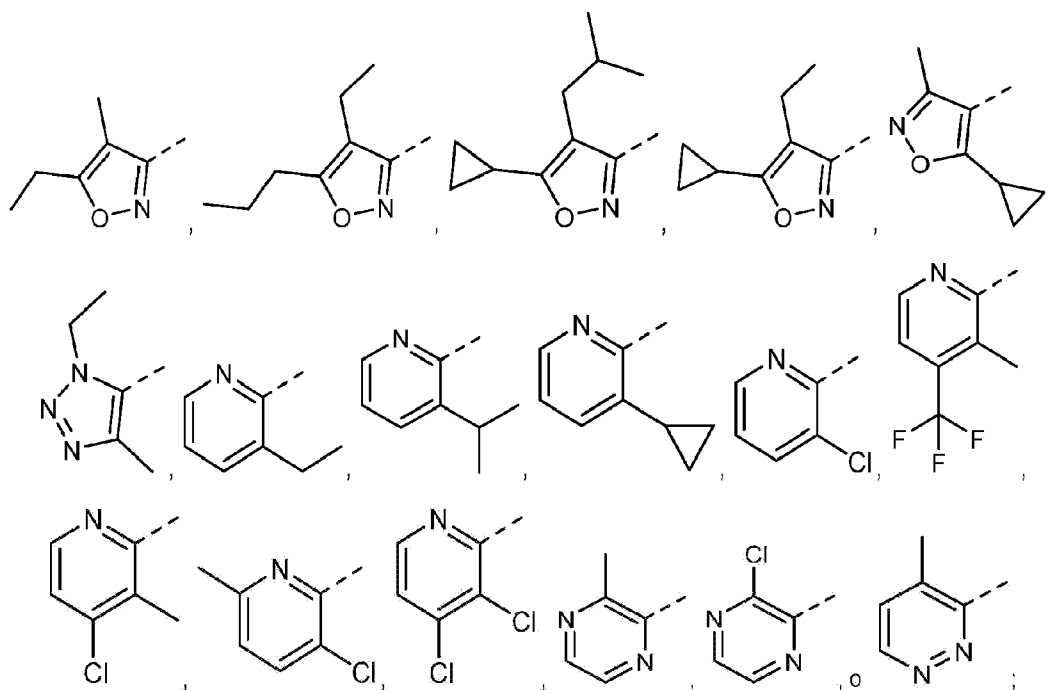
A)



5

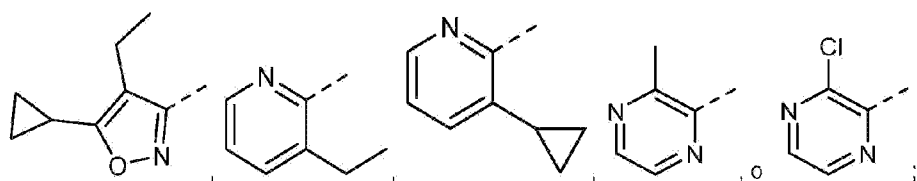
o

B)



10

especialmente



en los que cada uno de los grupos A) y B) forma una subrealización concreta.

13) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que:

- R^{1a} representa hidrógeno; y R^{1b} representa

> -alquilo C₂₋₄ (especialmente etilo);

> fenilo que no está sustituido, está mono- o disustituido con metilo;

- o R^{1a} y R^{1b} representan ambos metilo, etilo o n-propilo;
- o R^{1a} y R^{1b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado entre;

> cicloalquileo C₄₋₆, en el que dicho cicloalquileo C₄₋₆ independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes independientemente son metilo o fluoro (especialmente ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, 3-metilciclobutan-1,1-diilo, 2,3-dimetilciclobutan-1,1-diilo, 3,3-dimetilciclobutan-1,1-diilo, 3,3-difluorociclobutan-1,1-diilo o 4,4-difluorociclohexan-1,1-diilo);

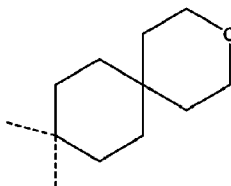
> tetrahydro-2H-piran-4,4-diilo; 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4,4-diilo o 2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4,4-diilo;

> tetrahydro-2H-tiopiran-1,1-dióxido-4,4-diilo;

> piperidin-4,4-diilo, en la que el nitrógeno de dicha piperidina no está sustituido, o está sustituido con -alquilo C₁₋₃, -CO-alquilo C₁₋₃, -CO-O-alquilo C₁₋₃, -CO-NH-ciclopropilo, -SO₂-alquilo C₁₋₃, -SO₂-ciclopropilo o -SO₂-NH-alquilo C₁₋₃ (especialmente dicha piperidina no está sustituida o está sustituida con metilo, -CO-metilo, -CO-metoxi, -CO-NH-ciclopropilo, -SO₂-metilo, -SO₂-ciclopropilo o -SO₂-NH-metilo); o

> azetidin-3,3-diilo, en el que el nitrógeno de dicha azetidina no está sustituido, o está sustituido con -SO₂-alquilo C₁₋₃, -CO-O-alquilo C₁₋₃, o -CO-NH-ciclopropilo; o

- R^{1a} y R^{1b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un sistema de anillo espiro-bicíclico con la estructura:



14) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que R^{1a} representa hidrógeno; y R^{1b} representa:

- -alquilo C₂₋₄ (especialmente etilo), o
- fenilo que no está sustituido, está mono- o disustituido con metilo.

15) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que R^{1a} y R^{1b} representan ambos metilo, etilo, o n-propilo (especialmente metilo).

16) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que R^{1a} y R^{1b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros seleccionado entre:

> cicloalquileo C₄₋₆, en el que dicho cicloalquileo C₄₋₆ independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes independientemente son metilo o fluoro (especialmente ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, 3-metilciclobutan-1,1-diilo, 2,3-dimetilciclobutan-1,1-diilo, 3,3-dimetilciclobutan-1,1-diilo, 3,3-difluorociclobutan-1,1-diilo o 4,4-difluorociclohexan-1,1-diilo);

> tetrahydro-2H-piran-4,4-diilo, 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4,4-diilo o 2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4,4-diilo; o

> piperidin-4,4-diilo, en el que el nitrógeno de dicha piperidina no está sustituido o está sustituido con -alquilo C₁₋₃, -CO-alquilo C₁₋₃, -CO-O-alquilo C₁₋₃, -CO-NH-ciclopropilo, -SO₂-alquilo C₁₋₃, -SO₂-ciclopropilo o -SO₂-NH-alquilo C₁₋₃ (especialmente dicha piperidina no está sustituida o está sustituida con metilo, -CO-metilo, -CO-metoxi, -CO-NH-ciclopropilo, -SO₂-metilo, -SO₂-ciclopropilo o -SO₂-NH-metilo).

17) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 16), en los que R² representa metoxi.

18) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 16), en los que R² representa hidroxilo.

19) La invención, así, se refiere a compuestos de la fórmula (I) tal como se definido en la realización 1), o a tales compuestos limitados además por las características de una cualquiera de las realizaciones 2) a 18), teniendo en cuenta sus dependencias respectivas; a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al uso de tales compuestos como se descrito más en detalle a continuación. Para evitar cualquier duda, especialmente son posibles y están previstas las siguientes realizaciones que se refieren a los compuestos de fórmula (I) y, a continuación, se describen específicamente en forma individualizada:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 5+1, 5+2+1, 6+1, 6+2+1, 7+1, 7+2+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+3+2+1, 8+4+1, 8+4+2+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+6+1, 8+6+2+1, 8+7+1, 8+7+2+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+3+2+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+6+1, 9+6+2+1, 9+7+1, 9+7+2+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+3+2+1, 10+4+1, 10+4+2+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+3+2+1, 11+4+1, 11+4+2+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+6+1, 11+6+2+1, 11+7+1, 11+7+2+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+3+2+1, 12+4+1, 12+4+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+7+1, 12+7+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+3+2+1, 13+4+1, 13+4+2+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+6+1, 13+6+2+1, 13+7+1, 13+7+2+1, 13+8+1, 13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+8+3+2+1, 13+8+4+1, 13+8+4+2+1, 13+8+5+1, 13+8+5+2+1, 13+8+6+1, 13+8+6+2+1, 13+8+7+1, 13+8+7+2+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 13+9+3+1, 13+9+3+2+1, 13+9+4+1, 13+9+4+2+1, 13+9+5+1, 13+9+5+2+1, 13+9+6+1, 13+9+6+2+1, 13+9+7+1, 13+9+7+2+1, 13+10+1, 13+10+2+1, 13+10+3+1, 13+10+3+2+1, 13+10+4+1, 13+10+4+2+1, 13+10+5+1, 13+10+5+2+1, 13+10+6+1, 13+10+6+2+1, 13+10+7+1, 13+10+7+2+1, 13+11+1, 13+11+2+1, 13+11+3+1, 13+11+3+2+1, 13+11+4+1, 13+11+4+2+1, 13+11+5+1, 13+11+5+2+1, 13+11+6+1, 13+11+6+2+1, 13+11+7+1, 13+11+7+2+1, 13+12+1, 13+12+2+1, 13+12+3+1, 13+12+3+2+1, 13+12+4+1, 13+12+4+2+1, 13+12+5+1, 13+12+5+2+1, 13+12+6+1, 13+12+6+2+1, 13+12+7+1, 13+12+7+2+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+3+2+1, 14+4+1, 14+4+2+1, 14+5+1, 14+5+2+1, 14+6+1, 14+6+2+1, 14+7+1, 14+7+2+1, 14+8+1, 14+8+2+1, 14+8+3+1, 14+8+3+2+1, 14+8+4+1, 14+8+4+2+1, 14+8+5+1, 14+8+5+2+1, 14+8+6+1, 14+8+6+2+1, 14+8+7+1, 14+8+7+2+1, 14+9+1, 14+9+2+1, 14+9+3+1, 14+9+3+2+1, 14+9+4+1, 14+9+4+2+1, 14+9+5+1, 14+9+5+2+1, 14+9+6+1, 14+9+6+2+1, 14+9+7+1, 14+9+7+2+1, 14+10+1, 14+10+2+1, 14+10+3+1, 14+10+3+2+1, 14+10+4+1, 14+10+4+2+1, 14+10+5+1, 14+10+5+2+1, 14+10+6+1, 14+10+6+2+1, 14+10+7+1, 14+10+7+2+1, 14+11+1, 14+11+2+1, 14+11+3+1, 14+11+3+2+1, 14+11+4+1, 14+11+4+2+1, 14+11+5+1, 14+11+5+2+1, 14+11+6+1, 14+11+6+2+1, 14+11+7+1, 14+11+7+2+1, 14+12+1, 14+12+2+1, 14+12+3+1, 14+12+3+2+1, 14+12+4+1, 14+12+4+2+1, 14+12+5+1, 14+12+5+2+1, 14+12+6+1, 14+12+6+2+1, 14+12+7+1, 14+12+7+2+1, 15+1, 15+2+1, 15+3+1, 15+3+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+1, 15+5+2+1, 15+6+1, 15+6+2+1, 15+7+1, 15+7+2+1, 15+8+1, 15+8+2+1, 15+8+3+1, 15+8+3+2+1, 15+8+4+1, 15+8+4+2+1, 15+8+5+1, 15+8+5+2+1, 15+8+6+1, 15+8+6+2+1, 15+8+7+1, 15+8+7+2+1, 15+9+1, 15+9+2+1, 15+9+3+1, 15+9+3+2+1, 15+9+4+1, 15+9+4+2+1, 15+9+5+1, 15+9+5+2+1, 15+9+6+1, 15+9+6+2+1, 15+9+7+1, 15+9+7+2+1, 15+10+1, 15+10+2+1, 15+10+3+1, 15+10+3+2+1, 15+10+4+1, 15+10+4+2+1, 15+10+5+1, 15+10+5+2+1, 15+10+6+1, 15+10+6+2+1, 15+10+7+1, 15+10+7+2+1, 15+11+1, 15+11+2+1, 15+11+3+1, 15+11+3+2+1, 15+11+4+1, 15+11+4+2+1, 15+11+5+1, 15+11+5+2+1, 15+11+6+1, 15+11+6+2+1, 15+11+7+1, 15+11+7+2+1, 15+12+1, 15+12+2+1, 15+12+3+1, 15+12+3+2+1, 15+12+4+1, 15+12+4+2+1, 15+12+5+1, 15+12+5+2+1, 15+12+6+1, 15+12+6+2+1, 15+12+7+1, 15+12+7+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+3+2+1, 16+4+1, 16+4+2+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+6+1, 16+6+2+1, 16+7+1, 16+7+2+1, 16+8+1, 16+8+2+1, 16+8+3+1, 16+8+3+2+1, 16+8+4+1, 16+8+4+2+1, 16+8+5+1, 16+8+5+2+1, 16+8+6+1, 16+8+6+2+1, 16+8+7+1, 16+8+7+2+1, 16+9+1, 16+9+2+1, 16+9+3+1, 16+9+3+2+1, 16+9+4+1, 16+9+4+2+1, 16+9+5+1, 16+9+5+2+1, 16+9+6+1, 16+9+6+2+1, 16+9+7+1, 16+9+7+2+1, 16+10+1, 16+10+2+1, 16+10+3+1, 16+10+3+2+1, 16+10+4+1, 16+10+4+2+1, 16+10+5+1, 16+10+5+2+1, 16+10+6+1, 16+10+6+2+1, 16+10+7+1, 16+10+7+2+1, 16+11+1, 16+11+2+1, 16+11+3+1, 16+11+3+2+1, 16+11+4+1, 16+11+4+2+1, 16+11+5+1, 16+11+5+2+1, 16+11+6+1, 16+11+6+2+1, 16+11+7+1, 16+11+7+2+1, 16+12+1, 16+12+2+1, 16+12+3+1, 16+12+3+2+1, 16+12+4+1, 16+12+4+2+1, 16+12+5+1, 16+12+5+2+1, 16+12+6+1, 16+12+6+2+1, 16+12+7+1, 16+12+7+2+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1, 17+3+2+1, 17+4+1, 17+4+2+1, 17+5+1, 17+5+2+1, 17+6+1, 17+6+2+1, 17+7+1, 17+7+2+1, 17+8+1, 17+8+2+1, 17+8+3+1, 17+8+3+2+1, 17+8+4+1, 17+8+4+2+1, 17+8+5+1, 17+8+5+2+1, 17+8+6+1, 17+8+6+2+1, 17+8+7+1, 17+8+7+2+1, 17+9+1, 17+9+2+1, 17+9+3+1, 17+9+3+2+1, 17+9+4+1, 17+9+4+2+1, 17+9+5+1, 17+9+5+2+1, 17+9+6+1, 17+9+6+2+1, 17+9+7+1, 17+9+7+2+1, 17+10+1, 17+10+2+1, 17+10+3+1, 17+10+3+2+1, 17+10+4+1, 17+10+4+2+1, 17+10+5+1, 17+10+5+2+1, 17+10+6+1, 17+10+6+2+1, 17+10+7+1, 17+10+7+2+1, 17+11+1, 17+11+2+1, 17+11+3+1, 17+11+3+2+1, 17+11+4+1, 17+11+4+2+1, 17+11+5+1, 17+11+5+2+1, 17+11+6+1, 17+11+6+2+1, 17+11+7+1, 17+11+7+2+1, 17+12+1, 17+12+2+1, 17+12+3+1, 17+12+3+2+1, 17+12+4+1, 17+12+4+2+1, 17+12+5+1, 17+12+5+2+1, 17+12+6+1, 17+12+6+2+1, 17+12+7+1, 17+12+7+2+1, 17+13+1, 17+13+2+1, 17+13+3+1, 17+13+3+2+1, 17+13+4+1, 17+13+4+2+1, 17+13+5+1, 17+13+5+2+1, 17+13+6+1, 17+13+6+2+1, 17+13+7+1, 17+13+7+2+1, 17+13+8+1, 17+13+8+2+1, 17+13+8+3+1, 17+13+8+3+2+1, 17+13+8+4+1, 17+13+8+4+2+1, 17+13+8+5+1, 17+13+8+5+2+1, 17+13+8+6+1, 17+13+8+6+2+1, 17+13+8+7+1, 17+13+8+7+2+1, 17+13+9+1, 17+13+9+2+1, 17+13+9+3+1, 17+13+9+3+2+1, 17+13+9+4+1, 17+13+9+4+2+1, 17+13+9+5+1, 17+13+9+5+2+1, 17+13+9+6+1, 17+13+9+6+2+1, 17+13+9+7+1, 17+13+9+7+2+1, 17+13+10+1, 17+13+10+2+1, 17+13+10+3+1, 17+13+10+3+2+1, 17+13+10+4+1, 17+13+10+4+2+1, 17+13+10+5+1, 17+13+10+5+2+1, 17+13+10+6+1, 17+13+10+6+2+1, 17+13+10+7+1, 17+13+10+7+2+1, 17+13+11+1,

- | | |
|----|---|
| 5 | 17+13+11+2+1, 17+13+11+3+1, 17+13+11+3+2+1, 17+13+11+4+1, 17+13+11+4+2+1, 17+13+11+5+1, 17+13+11+5+2+1, 17+13+11+6+1, 17+13+11+6+2+1, 17+13+11+7+1, 17+13+11+7+2+1, 17+13+12+1, 17+13+12+2+1, 17+13+12+3+1, 17+13+12+3+2+1, 17+13+12+4+1, 17+13+12+4+2+1, 17+13+12+5+1, 17+13+12+5+2+1, 17+13+12+6+1, 17+13+12+6+2+1, 17+13+12+7+1, 17+13+12+7+2+1, 17+14+1, 17+14+2+1, 17+14+3+1, 17+14+3+2+1, 17+14+4+1, 17+14+4+2+1, 17+14+5+1, 17+14+5+2+1, 17+14+6+1, 17+14+6+2+1, 17+14+7+1, 17+14+7+2+1, 17+14+8+1, 17+14+8+2+1, 17+14+8+3+1, 17+14+8+3+2+1, 17+14+8+4+1, 17+14+8+4+2+1, 17+14+8+5+1, 17+14+8+5+2+1, 17+14+8+6+1, 17+14+8+6+2+1, 17+14+8+7+1, 17+14+8+7+2+1, 17+14+9+1, 17+14+9+2+1, 17+14+9+3+1, 17+14+9+3+2+1, 17+14+9+4+1, 17+14+9+4+2+1, 17+14+9+5+1, 17+14+9+5+2+1, 17+14+9+6+1, 17+14+9+6+2+1, 17+14+9+7+1, 17+14+9+7+2+1, 17+14+10+1, 17+14+10+2+1, 17+14+10+3+1, 17+14+10+3+2+1, 17+14+10+4+1, 17+14+10+4+2+1, 17+14+10+5+1, 17+14+10+5+2+1, 17+14+10+6+1, 17+14+10+6+2+1, 17+14+10+7+1, 17+14+10+7+2+1, 17+14+11+1, 17+14+11+2+1, 17+14+11+3+1, 17+14+11+3+2+1, 17+14+11+4+1, 17+14+11+4+2+1, 17+14+11+5+1, 17+14+11+5+2+1, 17+14+11+6+1, 17+14+11+6+2+1, 17+14+11+7+1, 17+14+11+7+2+1, 17+14+12+1, 17+14+12+2+1, 17+14+12+3+1, 17+14+12+3+2+1, 17+14+12+4+1, 17+14+12+4+2+1, 17+14+12+5+1, 17+14+12+5+2+1, 17+14+12+6+1, 17+14+12+6+2+1, 17+14+12+7+1, 17+14+12+7+2+1, 17+15+1, 17+15+2+1, 17+15+3+1, 17+15+3+2+1, 17+15+4+1, 17+15+4+2+1, 17+15+5+1, 17+15+5+2+1, 17+15+6+1, 17+15+6+2+1, 17+15+7+1, 17+15+7+2+1, 17+15+8+1, 17+15+8+2+1, 17+15+8+3+1, 17+15+8+3+2+1, 17+15+8+4+1, 17+15+8+4+2+1, 17+15+8+5+1, 17+15+8+5+2+1, 17+15+8+6+1, 17+15+8+6+2+1, 17+15+8+7+1, 17+15+8+7+2+1, 17+15+9+1, 17+15+9+2+1, 17+15+9+3+1, 17+15+9+3+2+1, 17+15+9+4+1, 17+15+9+4+2+1, 17+15+9+5+1, 17+15+9+5+2+1, 17+15+9+6+1, 17+15+9+6+2+1, 17+15+9+7+1, 17+15+9+7+2+1, 17+15+10+1, 17+15+10+2+1, 17+15+10+3+1, 17+15+10+3+2+1, 17+15+10+4+1, 17+15+10+4+2+1, 17+15+10+5+1, 17+15+10+5+2+1, 17+15+10+6+1, 17+15+10+6+2+1, 17+15+10+7+1, 17+15+10+7+2+1, 17+15+11+1, 17+15+11+2+1, 17+15+11+3+1, 17+15+11+3+2+1, 17+15+11+4+1, 17+15+11+4+2+1, 17+15+11+5+1, 17+15+11+5+2+1, 17+15+11+6+1, 17+15+11+6+2+1, 17+15+11+7+1, 17+15+11+7+2+1, 17+15+12+1, 17+15+12+2+1, 17+15+12+3+1, 17+15+12+3+2+1, 17+15+12+4+1, 17+15+12+4+2+1, 17+15+12+5+1, 17+15+12+5+2+1, 17+15+12+6+1, 17+15+12+6+2+1, 17+15+12+7+1, 17+15+12+7+2+1, 17+16+1, 17+16+2+1, 17+16+3+1, 17+16+3+2+1, 17+16+4+1, 17+16+4+2+1, 17+16+5+1, 17+16+5+2+1, 17+16+6+1, 17+16+6+2+1, 17+16+7+1, 17+16+7+2+1, 17+16+8+1, 17+16+8+2+1, 17+16+8+3+1, 17+16+8+3+2+1, 17+16+8+4+1, 17+16+8+4+2+1, 17+16+8+5+1, 17+16+8+5+2+1, 17+16+8+6+1, 17+16+8+6+2+1, 17+16+8+7+1, 17+16+8+7+2+1, 17+16+9+1, 17+16+9+2+1, 17+16+9+3+1, 17+16+9+3+2+1, 17+16+9+4+1, 17+16+9+4+2+1, 17+16+9+5+1, 17+16+9+5+2+1, 17+16+9+6+1, 17+16+9+6+2+1, 17+16+9+7+1, 17+16+9+7+2+1, 17+16+10+1, 17+16+10+2+1, 17+16+10+3+1, 17+16+10+3+2+1, 17+16+10+4+1, 17+16+10+4+2+1, 17+16+10+5+1, 17+16+10+5+2+1, 17+16+10+6+1, 17+16+10+6+2+1, 17+16+10+7+1, 17+16+10+7+2+1, 17+16+11+1, 17+16+11+2+1, 17+16+11+3+1, 17+16+11+3+2+1, 17+16+11+4+1, 17+16+11+4+2+1, 17+16+11+5+1, 17+16+11+5+2+1, 17+16+11+6+1, 17+16+11+6+2+1, 17+16+11+7+1, 17+16+11+7+2+1, 17+16+12+1, 17+16+12+2+1, 17+16+12+3+1, 17+16+12+3+2+1, 17+16+12+4+1, 17+16+12+4+2+1, 17+16+12+5+1, 17+16+12+5+2+1, 17+16+12+6+1, 17+16+12+6+2+1, 17+16+12+7+1, 17+16+12+7+2+1. |
| 40 | En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones según su numeración, mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "13+11+5+1", por ejemplo, se refiere a la realización 13) que depende de la realización 11), que depende de la realización 5), que depende de la realización 1), es decir, la realización "13+11+5+1" corresponde a los compuestos de fórmula (I) según la realización 1) limitados además por todas las características de las realizaciones 5), 11) y 13). |
| 45 | 20) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) según la realización 1), que se seleccionan de los siguientes compuestos: |
| 50 | (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-(2-etilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-hidroxi-2-metil-1-(2-propilfenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-hidroxi-1-(2-isopropilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol; |
| 55 | (2S, 3R,4S, 5R, 6R)-2-(((1-(2-ciclopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3, |

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-([1,1'-bifenil]-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(naftalen-1-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-hidroxi-2-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-dimetiltiazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-hidroxi-1-(2-(trifluorometil)fenil)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclopentil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 25 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 35 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 40 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 45 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-clorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclopentil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 4-((((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-N-metilpiperidin-1-sulfonamida;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 1-(4-((((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona;
- 25 N-ciclopropil-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
- 4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de metilo; y
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol.
- 21) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) según la realización 1), que se seleccionan de los siguientes compuestos:
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 35 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-bromofenil)-2-hidroxietil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-isopropilfenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 40 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-etilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-propilfenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 45 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-isobutilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-pentilfenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-[1,1'-bifenil]-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(naftalen-1-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-metilpiridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-metilisoxazol-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 25 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-dimetiltiazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-metiltiofen-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-etil-2-hidroxi-1-(3-metilisoxazol-4-il)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-2-hidroxi-1-(2-(trifluorometil)fenil)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2S)-2-hidroxi-1-(2-(trifluorometil)fenil)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 35 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (3R,4R,5R,6R)-2-((R)-2-(1-hidroxiciclobutil)-2-(o-tolil)etil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 40 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-(1-hidroxi-3-metilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2R,3R)-1-hidroxi-2,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 45 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2R,3S)-1-hidroxi-2,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2S,3R)-1-hidroxi-2,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2S,3S)-1-hidroxi-2,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((1-hidroxiciclopentil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((1-hidroxiciclohexil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 25 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 35 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((2-clorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 45 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclopentil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-N-metilpiperidin-1-sulfonamida;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 1-(4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona;
- N-ciclopropil-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
- 15 4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de metilo;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(naftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol; y
- 4-(1-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorobenzonitrilo.
- 22) Además de los compuestos enumerados en la realización 20), otros compuestos según la realización 1) se seleccionan de los siguientes compuestos:
- 25 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-isopropilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-ciclopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-(2-hidroxietil)fenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol; y
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol.
- 35 23) Además de los compuestos enumerados en la realización 21), otros compuestos según la realización 1) se seleccionan de los siguientes compuestos:
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 40 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-isopropilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-ciclopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-(2-hidroxietil)fenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 45 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-2-hidroxi-2-fenil-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2S)-2-hidroxi-2-fenil-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-2-hidroxi-2-(o-tolil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol; y
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2S)-2-hidroxi-2-(o-tolil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol.
- 24) Además de los compuestos enumerados en la realización 20) y 22), otros compuestos según la realización 1) se seleccionan de los siguientes compuestos:
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-ciclopropilfenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 25 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-ciclopropil-4-isobutilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 35 4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido;
- 1,1-dióxido de 4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-jidroxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- N-ciclopropil-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida;
- 45 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;

- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-cloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 10 1,1-dióxido de 4-hidroxi-4-(((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)tetrahidro-2H-tiopirano;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 15 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 25 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(2-ciclopropilfenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(1-etil-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(5-etil-4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-4-(((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tetrahidro-2H-tiopirano;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 45 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-4-isobutilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;

- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-cloro-3-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-etilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3,4-dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3,6-dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-idroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(idroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-4-metilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(4-etil-5-propilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 15 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-cloro-6-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 9-((((2S,3R,4S,5R,6R)-5-idroxi-6-(idroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-3-oxaspiro[5.5]undecan-9-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-etoxi-2-(idroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 25 1-(ciclopropilsulfonil)-4-((((2S,3R,4S,5R,6R)-5-idroxi-6-(idroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol;
- 1-(4-idroxi-4-((((2S,3R,4S,5R,6R)-5-idroxi-6-(idroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 30 (N-ciclopropil-4-idroxi-4-((((2S,3R,4S,5R,6R)-5-idroxi-6-(idroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxamida;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(idroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(idroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(3,4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 45 (2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(idroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol; y

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol.

25) Además de los compuestos enumerados en la realización 21) y 23), otros compuestos según la realización 1) se seleccionan de los siguientes compuestos:

- 5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2,3-diclorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-ciclopropilfenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-ciclopropil-4-isobutylisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- 25 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- 4-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)-4-hidroxitetrahydro-2H-tiopirano 1,1-dióxido;
- 1,1-dióxido de 4-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4-hidroxitetrahydro-2H-tiopirano;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-jidroxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol;
- 40 3-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de metilo;
- N-ciclopropil-3-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-3-hidroxiazetidín-1-carboxamida;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol;
- 45 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol;

- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-cloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 10 4-hidroxi-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)tetrahidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 15 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 25 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(2-ciclopropilfenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(1-etil-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(5-etil-4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 45 1,1-dióxido de 4-hidroxi-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tetrahidro-2H-tiopirano;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;

- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-4-isobutylisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-cloro-3-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 10 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-etilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3,4-dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,6-dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-4-metilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-etil-5-propilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 25 2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-cloro-6-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3,6-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 9-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-3-oxaspiro[5.5]undecan-9-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-etoxi-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 35 1-(ciclopropilsulfonil)-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol;
- 1-(4-hidroxi-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 40 N-ciclopropil-4-hidroxi-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxamida;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 45 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- ((2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

5 (2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(3,4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

10 (2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol; y

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol.

15 Los compuestos de fórmula (I) según las realizaciones 1) a 25) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración entérica (por ejemplo, especialmente oral en forma de un comprimido o una cápsula) o parenteral (incluida la aplicación tópica o por inhalación).

20 La producción de las composiciones farmacéuticas puede realizarse de un modo que resultará familiar a cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) incluyendo los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículo sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para la prevención/profilaxis o tratamiento de una enfermedad o un trastorno mencionado en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) según las realizaciones 1) a 25). En una subrealización de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 mg y 1000 mg al día.

30 Para evitar cualquier duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención/profilaxis o tratamiento de determinadas enfermedades, tales compuestos son igualmente adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención/profilaxis o tratamiento de dichas enfermedades. Asimismo, dichos compuestos también son adecuados en un procedimiento para la prevención/profilaxis o tratamiento de dichas enfermedades, que comprende administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto a un sujeto (un mamífero, especialmente un ser humano) que lo necesite.

26) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 25) que son útiles para la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos que están relacionados con la unión de galectina-3 a ligandos naturales.

40 Tales enfermedades y trastornos que están relacionados con la unión de Gal-3 a ligandos naturales son especialmente enfermedades y trastornos en los que es útil la inhibición de la actividad fisiológica de Gal-3, tales como enfermedades en las que participa un receptor de Gal-3, está implicado en la etiología o patología de la enfermedad, o está asociado de otro modo con al menos un síntoma de la enfermedad.

45 Las enfermedades o trastornos que están relacionados con la unión de la galectina-3 a ligandos naturales pueden definirse, en concreto, para que incluyan:

- fibrosis de órganos que comprenden:

50 > todas las formas de fibrosis pulmonar, incluidas todas las formas de enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes, especialmente la fibrosis pulmonar idiopática (también denominada alveolitis fibrosante criptogénica); la fibrosis pulmonar secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas como la artritis reumatoide, la esclerodermia (esclerosis sistémica, "systemic sclerosis", SSc), el lupus (lupus eritematoso sistémico, LES), la polimiositis o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC); la fibrosis pulmonar secundaria a sarcoidosis; la fibrosis pulmonar iatrogénica,

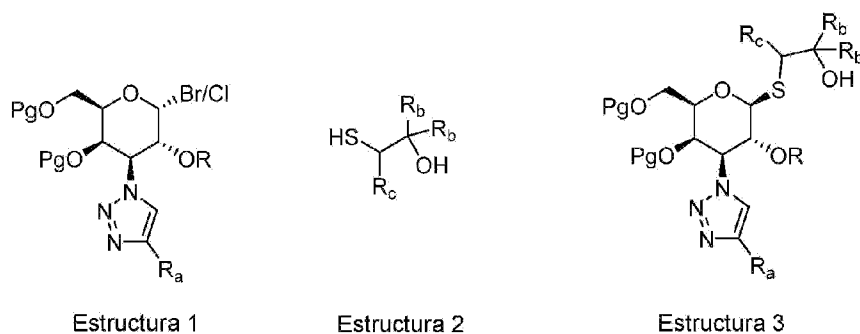
- incluida la fibrosis inducida por radiación; la fibrosis pulmonar inducida por silicosis; la fibrosis pulmonar inducida por amianto; y la fibrosis pleural;
- 5 > fibrosis renal/del riñón, incluida la fibrosis renal causada por/asociada a enfermedad renal crónica (ERC), la insuficiencia renal (aguda o crónica), la nefritis tubulointersticial y/o las nefropatías crónicas, tales como la glomerulonefritis (primaria) y la glomerulonefritis secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como LES o SSc, la diabetes, la esclerosis glomerular segmentaria focal, la nefropatía por IgA, la hipertensión, el aloinjerto renal y el síndrome de Alport;
- 10 > todas las formas de fibrosis de hígado/hepática (asociadas o no a hipertensión portal), incluida la cirrosis, la fibrosis hepática inducida por el alcohol, la esteatohepatitis no alcohólica, las lesiones de los conductos biliares, la cirrosis biliar primaria (también conocida como colangitis biliar primaria), la fibrosis hepática inducida por infecciones o virus (por ejemplo, infección crónica por VHC) y la hepatitis autoinmunitaria;
- 15 > todas las formas de fibrosis de corazón/cardiaca, incluida la fibrosis de corazón/cardiaca asociada a enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Fabry, ERC; diabetes, hipertensión o hipercolesterolemia;
- > fibrosis intestinal, incluida la fibrosis intestinal secundaria a la SSc y la fibrosis intestinal inducida por radiación;
- > fibrosis cutánea, incluida SSc y las cicatrices cutáneas;
- > fibrosis de cabeza y cuello, incluida la fibrosis de cabeza y cuello inducida por radiación;
- 20 > fibrosis del ojo/corneal, incluidas cicatrices (por ejemplo, secuelas de queratomileusis *in situ* asistida por láser, o trabeculectomía);
- > cicatrices hipertróficas y queloides, incluidas las cicatrices hipertróficas y queloides inducidos por quemaduras o quirúrgicos;
- > secuelas de fibrosis de trasplante de órganos (incluido el trasplante de córnea);
- 25 > y otras enfermedades fibróticas, tales como la endometriosis, la fibrosis de la médula espinal, la mielofibrosis, la fibrosis perivascular y arterial; así como la formación de tejido cicatricial, la enfermedad de Peyronie, las adherencias abdominales o intestinales, la fibrosis de la vejiga, la fibrosis de las fosas nasales y la fibrosis mediada por fibroblastos;
- 30 • enfermedades y trastornos (agudos o crónicos) del hígado, incluidas las hepatitis víricas agudas y crónicas; cirrosis causada por/asociada a artritis y vasculitis; enfermedades metabólicas del hígado causadas por/asociadas a artritis, miocarditis, diabetes o síntomas neurológicos; enfermedades colestásicas causadas por/asociadas a hiperlipidemia, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o colitis ulcerosa; tumores hepáticos; hepatitis y cirrosis autoinmunitarias causadas por/asociadas a enfermedad celíaca, anemia hemolítica autoinmunitaria, EII, tiroiditis autoinmunitaria, colitis ulcerosa, diabetes, glomerulonefritis, pericarditis, tiroiditis autoinmunitaria, hipertiroidismo, polimiositis, síndrome de Sjörgen, paniculitis, alveolitis o esteatosis alcohólica; cirrosis asociada a demencia; cirrosis asociada a neuropatía periférica; cirrosis causada por/asociada a cáncer oral o esofágico; enfermedad del hígado graso no alcohólico (especialmente esteatohepatitis no alcohólica) causada por/asociada a obesidad, síndrome metabólico o diabetes de tipo 2;
- 35 trastornos de los vasos sanguíneos hepáticos (incluyendo síndrome de Budd-Chiari, trombosis de la vena porta, síndrome de obstrucción sinusoidal); insuficiencia hepática aguda y crónica (asociada o no a hipertensión portal); hipofunción hepática;
- 40 • lesión renal aguda y enfermedad renal crónica (ERC) [especialmente ERC de los estadios 1 a 5 según la definición de las directrices Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines], en concreto la ERC (especialmente en estos estadios) causada por/asociada a enfermedades cardíacas (también denominada síndrome cardiorenal de tipo 1 y de tipo 2) o causada por/asociada a hipertensión, o causada por/asociada a diabetes (también denominada enfermedad renal diabética (ERD), incluida la ERD asociada a hipertensión), en la que dicha diabetes es especialmente de tipo 1 o de tipo 2) o causada por/asociada a enfermedades y trastornos inflamatorios (tales como glomerulonefritis y glomerulonefritis secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como LES o SSc, nefritis tubulointersticial, vasculitis, sepsis, infección del tracto urinario), o causada por/asociada a enfermedad renal poliquística, o causada por/asociada a nefropatía obstructiva (incluidos cálculos, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, tumor pélvico retroperitoneal), o causada por/asociada a síntomas asociados a enfermedad neuropática de la vejiga; así como insuficiencia renal aguda y crónica;
- 45
- 50

- 5
 - enfermedades y trastornos cardiovasculares (incluida la aterosclerosis causada por/asociada a hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, inflamación, obesidad, edad avanzada/edad; enfermedad arterial periférica causada por/asociada a hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, edad avanzada/edad; trombosis venosa profunda; embolia pulmonar causada por/asociada a obesidad o cáncer; aneurisma y disección aórticos causados por/asociados a edad avanzada/edad, hipertensión, síndrome de Marfan, trastornos cardíacos congénitos, trastornos inflamatorios o infecciosos; enfermedad cerebrovascular causada por/asociada a hipertensión, fibrilación auricular, hipercolesterolemia, diabetes, edad avanzada/edad; cardiopatía coronaria causada por/asociada a hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, edad avanzada, o ERC (especialmente ERC de estadios 1 a 5 según la definición de las Directrices KDIGO); cardiopatía reumática causada por/asociada a infección bacteriana; tumores cardíacos y vasculares; cardiomiopatía y arritmias; cardiopatía valvular (incluida la calcificación valvular y la estenosis aórtica degenerativa); cardiopatía inflamatoria causada por/asociada a infección, carditis, glomerulonefritis, cáncer; insuficiencia cardíaca (IC) definida como aquella que incluye especialmente la IC congestiva, incluidas, en concreto, la IC sistólica/IC con fracción de eyección reducida (ICrFe) y la IC diastólica/IC con fracción de eyección preservada (ICpFe);
- 10
- 15
 - enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales (incluida la enfermedad pulmonar intersticial relacionada con el tabaquismo; la enfermedad pulmonar intersticial asociada a/causada por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; la neumonía intersticial asociada a la enfermedad vascular del colágeno (incluida la neumonía intersticial habitual), o la neumonía);
- 20
 - enfermedades proliferativas celulares y cánceres (incluidos tumores sólidos, metástasis de tumores sólidos, carcinoma, sarcoma, mieloma (y mieloma múltiple), leucemia, linfoma, tipos mixtos de cáncer, fibroma vascular, sarcoma de Kaposi, leucemia linfocítica crónica (LLC), tumores de médula espinal y metástasis invasiva de células cancerosas);
- 25
 - enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, incluidas enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunitarios crónicos y agudos (en concreto, sepsis, fiebre Q, asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, LES, SSc, polimiositis, psoriasis en placas (incluida la psoriasis causada por/asociada a EHNA), dermatitis atópica, enfermedades renales/renales inflamatorias, tales como la nefropatía (incluida la nefropatía diabética, la glomerulonefritis, la nefritis tubulointersticial), enfermedades del corazón/cardíacas inflamatorias, enfermedades relacionadas con el pulmón/pulmonares inflamatorias; enfermedades inflamatorias del hígado/relacionadas con el hígado; diabetes (de tipo 1 o de tipo 2) y enfermedades relacionadas con la diabetes, tales como vasculopatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía periférica diabética o afección relacionada con la piel; encefalitis vírica; y COVID-19 y sus secuelas);
- 30
 - enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal (incluido el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la gastritis y la secreción pancreática anómala);
- 35
 - enfermedades y trastornos pancreáticos (incluida la pancreatitis, por ejemplo, asociada a la fibrosis quística);
 - enfermedades y trastornos anómalos asociados a la angiogénesis (incluida la obstrucción arterial);
 - enfermedades y trastornos asociados al cerebro (incluidos los accidentes cerebrovasculares y las hemorragias cerebrales);
 - dolor neuropático y neuropatía periférica;
- 40
 - enfermedades y trastornos oculares (incluida la enfermedad del ojo seco (síndrome del ojo seco), la degeneración macular (DMAE) asociada a la edad, la enfermedad relacionada con la diabetes (retinopatía diabética), la vitreoretinopatía proliferativa (VRP), el penfigoide cicatricial y el glaucoma (incluido el glaucoma asociado a una presión intraocular elevada, y la cicatrización ocular tras la cirugía de filtración del glaucoma), y la angiogénesis/neovascularización corneal); y
- 45
 - rechazo de trasplantes, que comprende el rechazo de órganos trasplantados, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra hospedador provocadas por el trasplante de células madre hematopoyéticas; rechazo crónico de aloinjertos y vasculopatía crónica de aloinjertos; y secuelas de dicho rechazo de trasplantes.

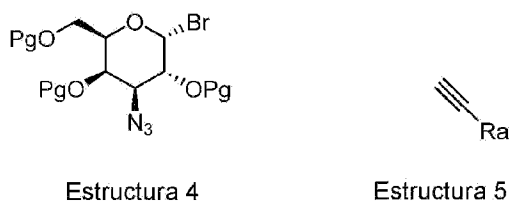
50 27) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de la fibrosis de órganos, incluida fibrosis de hígado/hepática, fibrosis de riñón/renal, fibrosis de pulmón/pulmonar, fibrosis de corazón/cardíaca, fibrosis de ojo/corneal, y fibrosis de la piel; así como fibrosis intestinal, fibrosis de cabeza y cuello, cicatrices hipertróficas y queloides; y secuelas de fibrosis del trasplante de órganos..

- 28) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos cardiovasculares.
- 29) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de la lesión renal aguda y la enfermedad renal crónica (ERC).
- 30) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos hepáticos (agudos o crónicos).
- 31) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales.
- 32) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos oculares.
- 33) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades proliferativas celulares y tipos de cáncer.
- 34) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunitarios crónicos o agudos.
- 35) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal.
- 36) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos pancreáticos.
- 37) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a una angiogénesis anómala.
- 38) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos asociados al cerebro.
- 39) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en la prevención/profilaxis o tratamiento del dolor neuropático y neuropatía periférica.
- 40) Otra realización se refiere a los compuestos de fórmula (I) para su uso según la realización 26) en la que dichos compuestos son para su uso en el tratamiento del rechazo de trasplantes.
- Preparación de compuestos de fórmula (I):
- Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por procedimientos bien conocidos de la bibliografía, por los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en la parte experimental a continuación o por procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar en función de los reactivos o disolventes concretos utilizados, pero un experto en la materia puede determinarlas mediante procedimientos ordinarios de optimización. En algunos casos, el orden de realización de los siguientes esquemas de reacción y/o etapas de reacción puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. En la secuencia general de reacciones que se describe a continuación, los grupos genéricos **R**, **R^{1a}**, **R^{1b}**, **R²**, **Ar¹** y **Ar²** son los definidos para la fórmula (I). Otras abreviaturas utilizadas en el presente documento se definen explícitamente o son como se definen en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos **R**, **R^{1a}**, **R^{1b}**, **R²**, **Ar¹** y **Ar²** pueden ser incompatibles con el montaje ilustrado en los esquemas siguientes, por lo que será necesario utilizar grupos protectores (Pg). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). A efectos de este análisis, se supondrá que existen los grupos de protección necesarios. En algunos casos, el producto final puede modificarse aún más, por ejemplo, manipulando los sustituyentes para obtener un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, entre otras, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación, hidrólisis y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, normalmente conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos obtenidos también pueden convertirse en sales, especialmente en sales farmacéuticamente aceptables, de una manera conocida *per se*.

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones descrita a continuación. Sólo se describen algunas de las posibilidades sintéticas que conducen a compuestos de fórmula (I).



- 5 Los compuestos de fórmula (I) se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de estructura 1, en la que R es hidrógeno, un grupo protector adecuado (Pg) o R¹ (como se define en la fórmula (I)) con un compuesto de estructura 2 en un disolvente, tal como AE/agua, en condiciones catalíticas de transferencia de fase en presencia de bromuro de tetrabutilamonio o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y una base, tal como Na₂CO₃ (Chem. Comm., 2006, 2379). Como alternativa, el compuesto de estructura 1 puede reaccionar con un compuesto de estructura 2 en condiciones anhidras en THF o DMF en presencia de NaH para obtener un compuesto de estructura 3. En las
- 10 estructuras 1 y 3, el término Pg representa un grupo protector, tal como un grupo acetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo benzoílo o un grupo bencilo o un 4-clorobencilo, que son bien conocidos por el experto en la materia. Los grupos hidroxilo en posición 4 y 6 de la estructura 1 pueden protegerse con grupos protectores cíclicos, tales como grupos isopropilideno, bencilideno o bis-terc-butilsililo. R es hidrógeno, un grupo protector adecuado (Pg) o R¹ (como se define en la fórmula (I)). En el caso de que Pg represente un grupo protector de acilo, dicho grupo protector puede escindirse tras la reacción de un compuesto de estructura 1 con un compuesto de estructura 2 en condiciones convencionales, por ejemplo, mediante agua o un alcohol en presencia o ausencia de otros disolventes, tales como THF, dioxano, etc. y en presencia de una base, tal como NaOH, LiOH. En el caso en que dicho grupo protector represente un grupo bencilo, el grupo protector puede escindirse, por ejemplo, mediante hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, PtO en metanol, acetato de etilo, THF, etc., o mezclas de los mismos, o mediante BBr₃ en un disolvente, tal como DCM. En el caso en que Pg sea un grupo protector cíclico, tal como isopropilideno, bencilideno o grupos bis-terc-butil-sililo y R sea hidrógeno, un grupo protector adecuado (Pg) o R¹ (como se define en la fórmula (I)), los
- 20 compuestos de estructura 3 pueden desprotegerse en condiciones ácidas utilizando ácido acético acuoso o TFA.



- 25 Los compuestos de estructura 1 pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de estructura 4 con un compuesto de estructura 5 en presencia de CuI y DIPEA en disolventes, tales como THF o DMF (Click Chemistry in Glycoscience: New Development and Strategies, 1ª edición, 2013, John Wiley & Sons), y, como alternativa, la reacción puede ejecutarse en un reactor comercial de flujo continuo (Vapourtec) utilizando un serpentín de cobre en un disolvente, tal como THF. Los compuestos de estructura 5 están disponibles en el mercado o pueden prepararse según procedimientos conocidos por un experto en la materia (Synthesis, 2011, 22, 3604-3611). Los compuestos de estructura 4 pueden prepararse en 3 etapas a partir de la gulofurana mediante procedimientos bien conocidos por un experto en la materia (Carbohydrate Research, 1994, 251, 33-67).

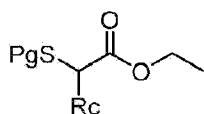


- 35 Los compuestos de estructura 2 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de estructura 6 en presencia de una base fuerte, tal como LDA o BuLi, en disolventes, tales como THF, dietil éter, tolueno, con un compuesto de estructura 7 (EurJOC, 2002, 1690-1695). En la estructura 6, el término Pg representa un grupo protector adecuado para el tiol, estable a los nucleófilos, tal como una quinoleína o un tetrahidropirano. En el caso de que Pg represente un grupo quinoleína, dicho grupo protector puede escindirse tras la reacción de un compuesto de estructura 6 con un compuesto de estructura 7 en condiciones convencionales, por ejemplo, mediante un tratamiento suave de

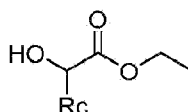
cianoborohidruro de sodio en ácido acético (Tet. Lett., 1999, 40, 1467-1470). En el caso en el que dicho grupo protector represente un grupo tetrahidropirano, el grupo protector puede escindirse tras la reacción de un compuesto de estructura 6 con un compuesto de estructura 7, por ejemplo, mediante AgNO₃ en una mezcla de disolventes, tal como THF/agua, seguido del tratamiento de la sal de plata con NaSH en una mezcla de disolventes, tal como THF/DCM/agua (Tetrahedron, 59, 2003, 3853-3861), y, como alternativa, puede utilizarse una combinación de trifluoruro de boro, 2-mercaptoetanol en un disolvente, tal como DCM (Chem. Lett., 1996, 999-1000).

Los compuestos de estructura 6 pueden prepararse a partir de un halógeno metil arilo/heteroarilo y un grupo protector tiol como se describe en la ref. EurJOC, 2002, 1690-1695. Los compuestos de estructura 7 están disponibles en el mercado.

Como alternativa, los compuestos de estructura 2 pueden obtenerse a partir de la reducción de un compuesto de estructura 8 con LAH en un disolvente, tal como éter dietílico o THF. En la estructura 8, el término Pg representa un grupo protector adecuado para el tiol, un carbamoditioato, que también puede eliminarse mediante tratamiento con LAH.

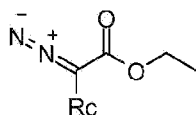


Estructura 8

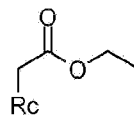


Estructura 9

Los compuestos de estructura 8 se preparan a partir de compuestos de estructura 9, mediante la introducción del grupo ditiocarbamato que porta el tiol en condiciones de Mitsunobu en presencia de trifenilfosfina y DEAD en un disolvente, tal como tolueno (Macromolecules, 2008, 41, 6627-6635). Los compuestos de estructura 9 están disponibles en el mercado o se pueden preparar a partir de compuestos de estructura 10 mediante una reacción de inserción de OH en presencia de HClO₄ en una mezcla de disolventes, tal como dioxano/agua, y, como alternativa, la reacción se puede ejecutar sin disolventes, empleando HClO₄ sobre un soporte de sílice como catalizador (Green Chem., 2018, 20, 4547-4556). El compuesto de estructura 10 puede prepararse a partir de compuestos de estructura 11 disponibles en el mercado mediante una reacción de transferencia de diazo con p-ABSA y DBU en un disolvente, tal como acetonitrilo (JOC, 2017, 82, 3000-3010).



Estructura 10



Estructura 11

Cuando los compuestos de fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de estereoisómeros, los estereoisómeros pueden separarse a veces por HPLC preparativa o, más a menudo, por HPLC sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Daicel ChiralCel OJ-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IH (5 μm) o AS-H (5 μm) o IB (5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (CO₂) y eluyente B (DCM/MeOH, Et₂NH al 0,1 % en EtOH, MeOH, EtOH), a un caudal de 0,8 a 160 ml/min.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no limitan en absoluto su alcance.

Todas las temperaturas se indican en °C. Los materiales de partida disponibles en el mercado se utilizan tal como se reciben, sin más purificación. Salvo que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y se llevan a cabo en un matraz de fondo redondo secado a la llama y equipado con una barra de agitación magnética. Los compuestos se purifican mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (Kieselgel 60, 60 Å, 35-70 μm), mediante TLC preparativa (placas TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄) o mediante HPLC/MS preparativa o Flashmaster (Büchi o ISCO). Los compuestos descritos en la invención se caracterizan por RMN de ¹H (Bruker Avance II, 400 MHz Ultra Shield™ o Bruker Avance III HD, Ascend 500 MHz; los desplazamientos químicos se indican en ppm en relación con el disolvente utilizado; multiplicidades: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, quint = quintuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, a = amplio, las constantes de acoplamiento se indican en Hz) y/o por LCMS (el tiempo de retención t_R se indica en min; el peso molecular obtenido para el espectro de masas se indica en g/mol) o HPLC quiral (el tiempo de retención t_R se indica en min) utilizando las condiciones que se indican a continuación.

Abreviaturas (según se utilizan en el presente documento y en la descripción anterior):

ABTS: ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico)

- AcOH: ácido acético
 Ac₂O: anhídrido acético
 AgNO₃: nitrato de plata
 Ag₂O: óxido de plata
- 5 ac.: acuoso
 Bu: butilo (tal como en nBuLi = n-butil-litio)
 CC: cromatografía en columna sobre sílice
 conc.: concentrado
 CSA: ácido 10-alcanforsulfónico
- 10 Cul: yoduro de cobre
 DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 DCM: diclorometano
 DEAD: azodicarboxilato de dietilo
 DIPEA: *N*-etil-diisopropilamina
- 15 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
 DMF: dimetilformamida
 DMSO: dimetilsulfóxido
 AE: acetato de etilo
E. coli: *Escherichia coli*
- 20 EDC HCl: Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
 EtI: yoduro de etilo
 eq.: equivalentes (molares)
 Et: etilo
 EtOH: etanol
- 25 Et₂O: éter dietílico
 FC: cromatografía en columna rápida
 h: horas
 HATU: 3-oxidhexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
 HClO₄: ácido perclórico
- 30 hept.: heptano
 HOBt: hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
 K₂CO₃: carbonato de potasio
 KMnO₄: permanganato de potasio
- 35 LAH: hidruro de litio y aluminio
 LDA: diisopropilamida de litio
 LC: cromatografía líquida

- M: molaridad [mol L^{-1}]
 Me: metilo
 MeCN: acetonitrilo
 Mel: yoduro de metilo
- 5 MeOH: metanol
 MgSO_4 : sulfato de magnesio
 MS: espectroscopia de masas
 min: minutos
 N: normalidad
- 10 Na_2CO_3 : carbonato de sodio
 NaCNBH_3 : cianoborohidruro de sodio
 NaHCO_3 : hidrogenocarbonato de sodio
 NaHMDS : bis-trimetilsililamida de sodio o hexametildisilazida de sodio
 NaOAc : acetato de sodio
- 15 NaOMe : metóxido de sodio
 NaOtBu : *tert*-butóxido (terciario) de sodio
 NaSH : hidrogenosulfuro de sodio
 NBS: N-bromosuccinimida
 NH_4Cl : cloruro de amonio
- 20 DO: densidad óptica
 o/n: durante la noche
 org.: orgánico
 p-ABSA: p-acetamidobencenosulfonil azida
 Pd/C : paladio sobre carbón
- 25 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$: tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
 PPh_3 : trifenilfosfina
 Ph: fenilo
 PTSA: ácido *p*-toluenosulfónico
 ta: temperatura ambiente
- 30 sat.: saturado
 SBr_2 : bromuro de tionilo
 TBAB: bromuro de tetrabutilamonio
 TBME: *tert*-butil metil éter
 TBTU: tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- 35 *t*Bu: *tert*-butilo = butilo terciario
 TEA: trietilamina
 TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TMEDA: tetrametiletilendiamina

TMSCl: cloruro de trimetilsililo

TMSSMe: trimetil(metiltio)silano

5 TMSOTf: trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

t_R : tiempo de retención

Ziram: dimetil ditiocarbamato de cinc

Procedimientos de caracterización utilizados:

10 Los valores de la actividad inhibitoria de los compuestos se determinan en el ensayo biológico descrito a continuación. Si no se menciona explícitamente lo contrario, los datos de inhibición se refieren a la unión de Gal-3 humana biotinilada (hGal-3).

Los tiempos de retención de LC-MS se obtienen utilizando las siguientes condiciones de elución:

A) LC-MS (A):

15 Columna Zorbax RRHD SB-Aq, 1,8 μ m, 2,1 x 50 mm termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = agua + TFA al 0,04 %; disolvente B = acetonitrilo. El caudal del eluyente es de 4,5 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla siguiente (se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,01	1,20	1,90	2,10
Disolvente A (%)	95	95	5	5	95
Disolvente B (%)	5	5	95	95	5
Detección: UV a 210 nm.					

B) LC-MS (B):

20 Columna Zorbax RRHD SB-Aq, 1,8 μ m, 3,0 x 50 mm termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = agua + TFA al 0,04 %; disolvente B = acetonitrilo. El caudal del eluyente es de 1,6 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla siguiente (se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,01	1,20	1,90	2,00
Disolvente A (%)	95	95	5	5	95
Disolvente B (%)	5	5	95	95	5
Detección: UV a 210 nm.					

25 C) LC-MS (C):

Columna Waters BEH C18, 2,5 μ m, 2,1 x 50 mm termostatzada a 40°C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = agua + TFA al 0,04 %; disolvente B = acetonitrilo. El caudal del eluyente es de 0,8 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla siguiente (se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	1,2	1,9	2,1	0
Disolvente A (%)	95	5	5	95	95
Disolvente B (%)	5	5	95	95	5
Detección: UV a 210 nm.					

D) HPLC analítica quiral (D):

- 5 ChiralPak IC, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = DCM/MeOH (1/1). El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 20 % del disolvente B y el 80 % del disolvente A. Detección: 230 nm.

E) HPLC analítica quiral (E):

ChiralPak IH, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = DCM/MeOH (1/1). El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 15 % del disolvente B y el 85 % del disolvente A. Detección: 254 nm.

10 F) HPLC analítica quiral (F):

ChiralPak IH, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = EtOH. El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 25 % de disolvente B y el 75 % de disolvente A. Detección: 210 nm.

G) HPLC analítica quiral (G):

- 15 Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = MeCN/EtOH (1/1). El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 3 min. Elución: isocrática con el 10 % de disolvente B y el 90 % de disolvente A. Detección: 210 nm.

H) HPLC analítica quiral (H):

- 20 ChiralPak IH, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = DCM/MeOH/DEA (50/50/0,1). El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 15 % de disolvente B y el 85 % de disolvente A. Detección: 210 nm.

I) HPLC analítica quiral (I):

- 25 Los epímeros de una mezcla de epímeros se caracterizan mediante HPLC analítica quiral. Las condiciones varían para cada mezcla de epímeros. Se utilizan varias columnas, todas con el mismo tamaño: 4,6 x 250 mm, 5 μ m. La elución se realiza en condiciones isocráticas: El eluyente A es siempre CO₂, el eluyente B es un disolvente orgánico o una mezcla de ellos. Las series duran de 2,5 a 5 min. El tipo de columna, el disolvente B y la duración de la elución se mencionan para cada mezcla de epímeros en las tablas correspondientes que se muestran a continuación.

J) HPLC analítica quiral (J):

- 30 ChiralPak IB, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = EtOH. El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 35 % de disolvente B y el 65 % de disolvente A. Detección: 246 nm.

K) HPLC analítica quiral (K):

- 35 ChiralPak IB, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = EtOH. El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 30 % de disolvente B y el 70 % de disolvente A. Detección: 210 nm.

L) HPLC analítica quiral (L):

ChiralPak IB, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = MeOH, DEA al 0,1 %. El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 25 % de disolvente B y el 75 % de disolvente A. Detección: 210 nm.

40 M) HPLC analítica quiral (M):

ChiralPak IB, 5 µm, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = MeOH, DEA al 0,1 %. El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 30 % de disolvente B y el 70 % de disolvente A. Detección: 210 nm.

N) HPLC analítica quiral (N):

- 5 Chiralcel OZ-H, 5 µm, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = MECH/MeOH, 1:1. El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 30 % de disolvente B y el 70 % de disolvente A. Detección: 247 nm.

O) HPLC analítica quiral (O):

- 10 Chiralcel OZ-H, 5 µm, 4,6 x 250 mm, columna termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = MECH/MeOH, 1:1. El caudal del eluyente es de 4,0 ml/min durante 5 min. Elución: isocrática con el 40 % de disolvente B y el 60 % de disolvente A. Detección: 210 nm.

Procedimientos de preparación no quirales utilizados:

Las purificaciones por LC-MS preparativa se realizan utilizando las condiciones descritas a continuación.

P) LC-MS preparativa (I):

- 15 Se utiliza una columna Waters (Waters XBridge C18, 10 µm OBD, 30 x 75 mm). Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = agua + 0,5% de una solución de NH₄OH al 25% en agua; disolvente B = acetonitrilo. El caudal de eluyente es de 75 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas siguientes (se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	90	90	5	5	90	90
Disolvente B (%)	10	10	95	95	10	10
Detección a 210 nm.						

20

Q) LC-MS preparativa (II):

Se utiliza una columna Waters (Waters XBridge C18, 10 µm OBD, 30 x 75 mm). Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = agua + HCOOH al 0,5 %; disolvente B = acetonitrilo. El caudal de eluyente es de 75 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas siguientes (se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

25

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	90	90	5	5	90	90
Disolvente B (%)	10	10	95	95	10	10
Detección						

Procedimientos de HPLC preparativa quiral utilizados:

La separación de los bloques constitutivos enantioméricos seleccionados se realiza mediante cromatografía preparativa quiral en columna utilizando las condiciones descritas a continuación.

30

R) HPLC preparativa quiral (I):

Se utiliza ChiralPak IC, 5 µm, 30 x 250 mm. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = DCM/MeOH (1/1). El caudal del eluyente fue de 160 ml/min. La elución se realiza utilizando el 80 % del disolvente A y el 20 % del disolvente B. La inyección V = 3 ml, DCM/MeOH (1/1) 20 mg/ml.

S) HPLC preparativa quiral (II):

5 Se utiliza ChiralPack IH, 5 μ m, 30 x 250 mm. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = DCM/MeOH (1/1). El caudal del eluyente fue de 160 ml/min. La elución se realiza utilizando el 75 % del disolvente A y el 25 % del disolvente B. La inyección V = 2 ml, DCM/MeOH (1/1) 10 mg/ml.

T) HPLC preparativa quiral (III):

10 Se utiliza ChiralPack IB, 5 μ m, 30 x 250 mm. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = EtOH. El caudal del eluyente fue de 160 ml/min. La elución se realiza utilizando el 60 % del disolvente A y el 40 % del disolvente B. La inyección V = 1,0 ml, EtOH 21,1 mg/ml.

V) HPLC preparativa quiral (IV):

Se utiliza ChiralPack IB, 5 μ m, 30 x 250 mm. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = EtOH. El caudal del eluyente fue de 160 ml/min. La elución se realiza utilizando el 70 % del disolvente A y el 30 % del disolvente B. La inyección V = 2,0 ml, EtOH 10 mg/ml.

W) HPLC preparativa quiral (V):

15 Se utiliza ChiralPack IB, 5 μ m, 30 x 250 mm. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = MeOH, DEA al 0,1 %. El caudal del eluyente fue de 160 ml/min. La elución se realiza utilizando el 75 % del disolvente A y el 25 % del disolvente B. La inyección V = 1,0 ml, MeOH 10 mg/ml.

X) HPLC preparativa quiral (VI):

20 Se utiliza ChiralPack IB, 5 μ m, 30 x 250 mm. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = MeOH, DEA al 0,1 %. El caudal del eluyente fue de 160 ml/min. La elución se realiza utilizando el 70 % del disolvente A y el 30 % del disolvente B. La inyección V = 1,0 ml, MeOH 7 mg/ml.

25 Y) HPLC preparativa quiral (VII): Se utiliza ELN012-4912 Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 30 x 250 mm. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = MECN/EtOH, 1:1. El caudal del eluyente fue de 160 ml/min. La elución se realiza utilizando el 70 % del disolvente A y el 30 % del disolvente B.

Z) HPLC preparativa quiral (VIII): Se utiliza ELN370-0120 Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 30 x 250 mm. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = CO₂; disolvente B = MECN/EtOH, 1:1. El caudal del eluyente fue de 160 ml/min. La elución se realiza utilizando el 60 % del disolvente A y el 40 % del disolvente B.

30 *Preparación de los productos intermedios*

Para la síntesis de los compuestos se preparan los siguientes intermedios.

Intermedio 1

Triacetato de (3R,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-4-azidotetrahidro-2H-piran-2,3,5-triilo

35 El triacetato de (3R,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-4-azidotetrahidro-2H-piran-2,3,5-triilo se sintetiza a partir de (3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrouro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol siguiendo los procedimientos bibliográficos de la ref. Carbohydrate Research, 1994, 251, 33-67 y las referencias allí citadas.

Intermedio 2

*Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-4-azido-6-bromotetrahidro-2H-piran-3,5-diilo**Triacetato de (3R,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-4-azidotetrahidro-2H-piran-2,3,5-triilo*

40 A una solución del intermedio 1 (8,0 g, 21,4 mmol) en DCM (250,0 ml) y AE (25,0 ml) se le añade bromuro de titanio(IV) (2,4 g, 64,3 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h, se inactiva con NaOAc (25,0 g, 30,4 mmol, 1,4 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se reparte entre H₂O y DCM, se separan las capas y la capa acuosa se extrae con DCM (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite amarillo pálido. El material bruto se purifica mediante

45 Flash Master (Büchi, columna de 120 g, producto añadido seco sobre isoluto, hept./AE de 100/0 a 8/2, R_f (hept./AE 8/2) = 0,57, no activo en UV, teñido con KMnO₄) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (11,4 g, 92 %). LC-MS (A) t_R = 0,91 min; [M+H]⁺: 394,00. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6,73 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,97 (dd, J₁ = 3,7 Hz, J₂ = 10,5 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,21 (dd, J₁ = 6,0 Hz, J₂ = 11,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J₁ = 3,3 Hz, J₂ = 10,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, J₁ = 7,0 Hz, J₂ = 11,5 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

50

Intermedio 3

Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-bromo-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

5 A una disolución del intermedio 2 (11,1 g, 28,3 mmol) en THF (306,0 ml) se le añaden 3,4,5-trifluorofenilacetileno (4,55 g, 28,3 mmol, 1,0 eq.), CuI (1,6 g, 8,48 mmol, 0,3 eq.) y DIPEA (14,5 ml, 84,8 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a 44 °C durante 17 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con AE y se filtra. La capa orgánica se lava con NH₄Cl ac. sat. (2 x 20 ml), salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se concentra a presión reducida para obtener un sólido beige. El material bruto se purifica mediante Flash Master (ISCO, producto añadido sobre isoluto en la columna, columna de 220 g, hept./AE de 85/15 a 50/50, AE en hept., Rf (hept./AE 1/1) = 0,52, UV activo y teñido con KMnO₄) para recuperar el intermedio 3 en forma de un polvo blanco (11,1 g, 72 %). LC-MS (A) t_R = 1,04 min; [M+H]⁺: 552. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (s, 1H), 7,46 (dd, J₁ = 6,5 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 3,8 Hz, 1H), 5,84 (dd, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 11,3 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 1,7 Hz), 5,34 (dd, J₁ = 3,0 Hz, J₂ = 11,4 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, J₁ = 6,3 Hz, J₂ = 11,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J₁ = 6,5 Hz, J₂ = 11,5 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,98 (s, 3H).

15 Intermedio 4

Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-bromo-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

20 El intermedio 4 (0,51 g) se sintetiza a partir del intermedio 2 y 3-trifluorofenilacetileno siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 3. LC-MS (A) t_R = 1,03 min; [M+H]⁺: 513,82. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,42 (dd, J₁ = 7,7 Hz, J₂ = 14,0 Hz, 1H), 7,07 (td, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 8,5 Hz), 6,91 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,84 (dd, J₁ = 3,7 Hz, J₂ = 11,3 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,36 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 11,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J₁ = 6,3 Hz, J₂ = 11,3 Hz, 1H), 4,16 (dd, J₁ = 6,8 Hz, J₂ = 11,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,98 (s, 3H).

Intermedio 5

25 El intermedio 5 se prepara utilizando procedimientos adaptados de la ref.: EurJOC, 2002, 1690-1695 y las referencias allí citadas.

1-Mercapto-2-metil-1-(o-tolil)propan-2-ol

1. 2-((2-Metilbencil)tio)quinolina

30 Se añade DBU (0,27 ml, 1,77 mmol, 1,0 eq.) a una solución de 2-quinolintiol (0,30 g, 1,77 mmol) en tolueno (6,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min, se añade bromuro de 2-metilbencilo (0,25 ml, 1,77 mmol, 1,0 eq.) y se continúa agitando durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener un sólido amarillo, que se tritura en hept. El licor madre se concentra al vacío para obtener el compuesto del título (0,400 g, 85 %). LC-MS (A) t_R = 1,11 min; [M+H]⁺: 266,03

2. 2-Metil-1-(quinolin-2-iltio)-1-(o-tolil)propan-2-ol

35 A una disolución enfriada (-78 °C) de 2-((2-metilbencil)tio)quinolina (0,20 g, 0,75 mmol) en THF (8,0 ml) se le añade n-BuLi (1,6 M en hexano, 0,71 ml, 1,13 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 1 h. Se añade acetona (0,07 ml, 0,90 mmol, 1,2 eq.) en THF (4,0 ml) y la mezcla de reacción se deja calentar hasta -50 °C y se agita a esta temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se inactiva añadiendo una solución acuosa sat. de NH₄Cl y se extrae con AE, se separan las capas y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite amarillo. El material bruto se purifica mediante Flash Master (Büchi, columna de 5 g, producto añadido seco sobre isoluto, 10 ml/min, fracciones de 5 ml, hept./AE de 100/0 a 8/2, Rf (hept./AE 8/2) = 0,15) para obtener 2-metil-1-fenil-1-(quinolin-2-iltio)propan-2-ol en forma de un aceite incoloro (0,14 g, 57 %). LC-MS (A) t_R = 1,05 min; [M+H]⁺: 324,06.

3. 1-Mercapto-2-metil-1-(o-tolil)propan-2-ol (Intermedio 5)

45 Se disuelve 2-metil-1-(quinolin-2-iltio)-1-(o-tolil)propan-2-ol (0,13 g, 0,42 mmol) en AcOH (9,0 ml) y se añade NaCNBH₃ (0,14 g, 2,1 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se inactiva con agua (6,0 ml), se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se diluye con DCM. Las capas se separan, la capa acuosa se extrae con DCM, la capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,18 g), que se utiliza sin más purificación. LC-MS (A) t_R = 0,85 min; [M+H]⁺: sin masa.

50 Intermedio 6R

(R)-1-Mercapto-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ol

1. 2-Metil-1-(quinolin-2-iltio)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ol

El compuesto del título se prepara a partir de 3-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina y 2-quinolintiol según el procedimiento descrito para el intermedio 5 (etapa 1. y etapa 2.) en forma de un aceite naranja (3,8 g). LC-MS (A): t_R = 1,02 min; $[M+H]^+$: 379,34.

2. (R)-2-Metil-1-(quinolin-2-iltio)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ol

- 5 La separación de los epímeros de 2-metil-1-(quinolin-2-iltio)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ol (3,8 g) por HPLC preparativa quiral (I) produjo el compuesto del título (1,87 g) en forma de un aceite amarillo. HPLC analítica quiral (D): t_R = 1,45 min.

(R)-1-Mercapto-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ol (Intermedio 6R)

- 10 El compuesto del título se prepara a partir de (R)-2-metil-1-(quinolin-2-iltio)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ol según los procedimientos descritos para el intermedio 5 (etapa 3) para producir un sólido blanco (0,17, 88 %). LC-MS (A): t_R = 0,79 min; $[M+H]^+$: 252,14. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 8,59 (dd, J_1 = 1,3 Hz, J_2 = 4,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J_1 = 4,5 Hz, J_2 = 8,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Intermedio 6S

(S)-1-Mercapto-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propan-2-ol

- 15 El compuesto del título, el S-epímero, se prepara a partir de 3-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina y 2-quinolintiol según el procedimiento descrito para el intermedio 6R (el S-epímero se obtiene en la etapa 2. mediante separación quiral por HPLC preparativa quiral (I)) para producir un sólido blanco (0,17 g). LC-MS (A): t_R = 0,79 min; $[M+H]^+$: 252,15.

Intermedio 7

4-(Mercapto-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)-1-metilpiperidin-4-ol

- 20 1. Etanotioato de S-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)

Se añade lentamente 3,4-dihidro-2H-pirano (3,2 ml, 34,6 mmol, 1,0 eq.) a una mezcla enfriada (0 °C) de ácido tioacético (2,7 g, 34,6 mmol) en HCl (al 37 %, 5,0 ml). Tras 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con Et₂O, la capa orgánica se lava con NaHCO₃ ac. al 10 %, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite beige (6,1 g, >99 %), que se utiliza sin más purificación. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,60-1,82 (m, 5 H+H₂O), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H), 5,58-5,80 (dd, J = 4,3, 3,8 Hz, 1H).

2. 2,3,5-Trimetil-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)metil)pirazina

- 30 Se añade etanotioato de S-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo) (3,0 g, 18,7 mmol) a la mezcla enfriada (0 °C) y agitada de KOH (2,3 g, 37,4 mmol, 2,0 eq.) en DMSO (28,0 ml) y agua (10,0 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 15 min, seguidos de 30 min a temperatura ambiente y, por último, se añade 2-(bromometil)-3,5,6-trimetilpirazina (4,15 g, 18,7 mmol, 1,0 eq.) por partes a 0 °C. La mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante 17 h, se inactiva con agua y Et₂O, se separan las capas y la capa acuosa se extrae con Et₂O (3x). La capa orgánica reunida se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite beige. El material bruto se purifica mediante Flash Master (ISCO, columna de 80 g, producto añadido sobre
- 35 aislato, hept./AE de 100/0 a 1/1, R_f (hept./AE 1/1) = 0,27) para obtener 2,3,5-trimetil-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)metil)pirazina en forma de un aceite incoloro (2,9 g, 61 %). LC-MS (A): t_R = 0,76 min; $[M+H]^+$: 253,26.

3. 1-Metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)piperidin-4-ol

- 40 A una solución enfriada (-78 °C) de 2,3,5-trimetil-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)metil)pirazina (2,4 g, 9,51 mmol) en THF (25,0 ml) se le añade n-BuLi (1,6 M en hexano, 8,9 ml, 14,3 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 1 h, después se añade una solución de N-metil-4-piperidona (1,62 ml, 11,4 mmol, 1,2 eq.) en THF (25,0 ml) a -78 °C y se sigue agitando a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactiva con una solución acuosa sat. de NH₄Cl, se extrae con AE, se separan las capas y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite amarillo.
- 45 El material bruto se purifica mediante HPLC/MS preparativa (I) para obtener el producto del título en forma de un aceite amarillo pálido (2,2 g, 63 %). LC-MS (A): t_R = 0,58 min; $[M+H]^+$: 366,26.

4. 4-(Mercapto(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)-1-metilpiperidin-4-ol (Intermedio 7)

- 50 A una solución de 1-metil-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)piperidin-4-ol (1,0 g, 2,74 mmol) en THF (5,0 ml) se le añade AgNO₃ (0,95 g, 5,56 mmol, 2,03 eq.), seguido de agua (5,0 ml) y se agita durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM (100,0 ml), se añade NaSH (1,53 g, 27,4 mmol, 10,0 eq.) y la mezcla se agita enérgicamente durante 30 min a temperatura ambiente. El precipitado negro resultante se elimina por filtración y se lava con DCM (2x). El filtrado se recoge y sus capas se separan, la capa orgánica se lava con NH₄Cl ac. sat., se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un

aceite amarillo pálido (0,98 g). El material bruto se purifica mediante Flash Master (ISCO, columna de oro de 12 g, DCM/MeOH de 100/0 a 8/2, R_f (DCM/MeOH 9/1) = 0,14) para obtener el intermedio 7 en forma de un aceite amarillo pálido (0,56 g, 73 %). LC-MS (A): t_R = 0,51 min; $[M+H]^+$: 282,27.

Intermedio 8

- 5 *Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo*

1. 4-Oxopiperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo

- 10 Se disuelve piperidin-4-ona HCl (0,50 g, 3,5 mmol) en DCM (25,0 ml), se añade cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (0,87 g, 3,5 mmol, 1,0 eq.), seguido de DIPEA (1,8 ml, 10,5 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h. Se añade de nuevo DIPEA (1,0 ml, 5,8 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se agita durante 5 h más y después se reparte entre DCM y agua. Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con DCM (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite naranja que se purifica por HPLC/MS preparativa (I) para recuperar el 4-oxopiperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo en forma de un polvo blanco (0,434 g, 41 %). LC-MS (A): t_R = 0,91 min; $[M+H]^+$: 301,87.

- 15 *2. 4-Hidroxi-4-(mercapto(fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro*

El 4-hidroxi-4-(mercapto(fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro se prepara a partir de 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo según los procedimientos descritos para la síntesis del intermedio 5. LC-MS(A): t_R = 1,14 min, $[M+1]^+$ = 493,83.

- 20 *3. Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((4-hidroxi-1-(((1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo*

- 25 A una solución del intermedio 3 (0,28 g, 0,509 mmol) en AE (8,0 ml) se le añade TBAB (0,041 g, 0,13 mmol, 0,25 eq.), Na_2CO_3 ac. 1 M (12,0 ml) y 4-hidroxi-4-(mercapto(fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro (0,25 g, 0,51 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se diluye con AE, seguido de agua y salmuera. Se separan las fases y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite amarillo, que se purifica por HPLC preparativa/MS(I). El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido beige (0,17 g, 34 %). LC-MS (A): t_R = 1,21 min; $[M+H]^+$: 965,06.

- 30 *4. Diacetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(acetoximetil)-6-(((4-hidroxipiperidin-4-il) (2-(trifluorometil) fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo* (Intermedio 8)

- 35 A una solución de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((4-hidroxi-1-(((1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (0,17 g, 0,17 mmol) en THF (12,0 ml) y ácido acético glacial (0,3 ml) se le añade cinc en polvo (0,114 g, 1,74 mmol, 10,0 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 17 h, se filtra y se diluye con AE y agua. Se separan las capas, se extrae la capa acuosa con AE y la capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se elimina el disolvente al vacío para obtener el intermedio 8 en forma de un sólido blanco (0,145 g; >99 %), que se utiliza sin más purificación. LC-MS (A): t_R = 0,87 min; $[M+H]^+$: 761,01.

Intermedio 8R

- 40 *Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((R)-(4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo*

1. 2-((2-(Trifluorometil)bencil)tio)quinolina

- 45 A una solución de 2-quinolintiol (1,0 g, 5,9 mmol) en tolueno (15,0 ml) se le añade DBU (0,898 ml, 5,9 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h antes de añadir 2-(trifluorometil)bromuro de bencilo (1,44 g, 5,9 mmol, 1,0 eq.). La solución se agita a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra a presión reducida para obtener un sólido. La trituración en hept. produjo un sólido de color amarillo/naranja como compuesto del título (1,24 g, >99 %). LC-MS (A): t_R = 1,16 min; $[M+H]^+$: 320,09.

2. 4-((Quinolin-2-iltio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol

- 50 Se disuelve 2-((2-(trifluorometil)bencil)tio)quinolina (0,90 g, 2,54 mmol) en THF (45,0 ml) y se enfría hasta -78 °C. Se añade n-BuLi (1,6 M en hexano, 4,75 ml, 7,61 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se agita a 78 °C durante 1 h. Se añade 4-oxopiperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo (descrito en el intermedio 8, etapa 1.) (0,84 g, 2,70 mmol, 1,1 eq.) en THF (19,0 ml) y se deja calentar la mezcla de reacción hasta -70 °C. Después de 2 h a -70 °C, se inactiva la reacción con NH_4Cl ac. sat., se diluye con AE, se separan las capas y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío.

para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, que no se purifica más (1,04 g). LC-MS (A): t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 419,11.

3. 4-Hidroxi-4-((quinolin-2-iltio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo

Se disuelve 4-((quinolin-2-iltio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol (1,04 g, 2,49 mmol) en DCM (25,0 ml) y se añaden cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (0,61 g, 2,49 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (1,28 ml, 7,46 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h, después se reparte entre DCM y agua, se separan las capas y la capa acuosa se extrae con DCM (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite naranja. El producto bruto se purifica por HPLC/MS preparativa (I) para recuperar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,82 g, 53 %). LC-MS (A): t_R = 1,24 min; $[M+H]^+$: 621,13.

4. (R)-4-Hidroxi-4-((quinolin-2-iltio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo

La separación quiral mediante HPLC preparativa quiral (II) de 4-hidroxi-4-((quinolin-2-iltio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo (1,54 g) produjo el compuesto del título (0,71 g). HPLC analítica quiral (E): t_R = 1,81 min.

5. (R)-4-Hidroxi-4-(mercapto(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo

A una solución de (R)-4-hidroxi-4-((quinolin-2-iltio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo (0,71 g, 1,14 mmol) en ácido acético (50,0 ml) se le añade $NaCNBH_3$ (0,38 g, 5,71 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 h, se inactiva con agua (9,0 ml) y se agita durante 1 h. Se añade DCM, se separan las capas, se extrae la capa acuosa con DCM, se lava la capa orgánica reunida con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se elimina el disolvente al vacío para obtener un aceite amarillo. El material bruto se purifica mediante HPLC preparativa/MS(II) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,28 g, 49 %). LC-MS (A): t_R = 1,15 min; $[M+H]^+$: 494,01. HPLC analítica quiral (F): t_R = 1,947 min.

6. Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((R)-4-hidroxi-1-(((1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilp

A una solución del intermedio 3 (0,31 g, 0,563 mmol, 1,0 eq.) en AE (36,0 ml) se le añade TBAB (0,045 g, 0,141 mmol, 0,25 eq.), Na_2CO_3 ac. 1 M (6,0 ml) y (R)-4-hidroxi-4-(mercapto-(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo (0,28 g, 0,563 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se diluye con AE, seguido de agua y salmuera. Se separan las fases y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite amarillo. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa/MS(I) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido beige (0,059 g, 39 %). LC-MS (A): t_R = 1,23 min; $[M+H]^+$: 965,28. HPLC analítica quiral (G): t_R = 1,59 min.

7. Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((S)-4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (Intermedio 8R)

A una solución de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((R)-4-hidroxi-1-(((1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (0,25 g, 0,26 mmol) en THF (18,0 ml) y ácido acético glacial (0,75 ml) se le añade cinc en polvo (0,17 mg, 2,6 mmol, 10,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se filtra y se reparte entre AE y agua. Se separan las capas, se extrae la capa acuosa con AE, se lava la capa orgánica reunida con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se elimina el disolvente al vacío para obtener un sólido blanco. El producto bruto se purifica por HPLC/MS(I) preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco (0,13 g, 68 %). LC-MS (A): t_R = 0,87 min; $[M+H]^+$: 761,13. HPLC analítica quiral (H): t_R = 2,0 min. RMN de ^1H (400 MHz, $MeOD$) δ : 8,41 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J_1 = 6,7 Hz, J_2 = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,78 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, J_1 = 3,2 Hz, J_2 = 10,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,52 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,25-4,08 (m, 3H), 3,33 (m), 3,29-3,06 (m, 3H), 2,68 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 14,7 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,35-1,09 (m, 2H).

Intermedio 8S

Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((S)-4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (Intermedio 8S)

El compuesto del título, el S-epímero, se prepara a partir de bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo y 2-quinolintiol según el procedimiento descrito para el intermedio 8R (el S-epímero se obtiene en la etapa 4, mediante separación quiral) para producir un sólido blanco (0,18 g). LC-MS (A): t_R = 0,87 min; $[M+H]^+$: 761,01. HPLC analítica quiral (H): t_R = 2,91 min.

Intermedio 8A

Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((3-hidroazetidín-3-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

- 5 El intermedio 8A se prepara a partir de 2-((2-(trifluorometil)bencil)tio)quinolina y 3-oxoazetidín-1-carboxilato de 1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-ilo de forma análoga al intermedio 8 para producir un sólido amarillo claro (0,11 g). LC-MS(A) $t_R = 0,84$ min, $[M+H]^+ = 733,18$.

Intermedio 9

Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-4-azido-6-((2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

10 1. 1-Mercapto-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-ol

- El 1-mercapto-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-ol se sintetiza a partir de 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno y acetona según los procedimientos descritos para la síntesis de 1-mercapto-2-metil-1-fenilpropan-2-ol (intermedio 5). LC-MS(A) $t_R = 0,93$ min, $[M+H]^+ =$ sin masa. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

2. *Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-4-azido-6-((2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (intermedio 9)*

- A una solución del intermedio 3 (0,71 g, 1,8 mmol) en AE (30,0 ml) se le añade TBAB (014 g, 0,45 mmol, 0,25 eq.), Na_2CO_3 ac. 1 M (15,0 ml) y 1-mercapto-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-ol (0,45 g, 1,8 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 h, después se diluye con AE, seguido de agua y salmuera. Se separan las fases y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener una espuma naranja. El producto bruto se purifica por Flash Master (Buchi, producto añadido sobre aislato, columna de 20 g, 15 ml/min, fracciones de 15 ml, hept./AE de 100/0 a 7/3, R_f (hept./AE 7/3) = 0,17, teñido con $KMnO_4$) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,67 g, 66 %). LC-MS (A): $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+$: 564.18.

Intermedio 10

Acetato de ((2R,3R,4S,5R,6R)-3-acetoxi-6-bromo-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

1. *Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-4-azido-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo*

- A una disolución del intermedio 1 (14,50 g, 38,8 mmol) en DCM (300,0 ml) a temperatura ambiente se le añaden TMS-SMe (15,0 ml, 103,00 mmol, 2,6 eq.) y tamices moleculares (30,0 g, 4 A), seguidos de TMS-OTf (6,5 ml, 35,3 mmol, 0,9 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h y luego se inactiva con Na_2CO_3 ac. sat. La solución resultante se agita durante 1 h y se diluye con DCM, seguido de agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con DCM (2x). La capa orgánica reunida se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite. El producto bruto se purifica por Flash Master (ISCO, producto añadido sobre aislato, columna de 220 g, hept./AE de 100/0 a 60/40) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13,5 g, 96 %). LC-MS (A): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 314,16.

2. *Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(metiltio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo*

- A una disolución de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-4-azido-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (14,02 g, 38,8 mmol) en DMF (200,0 ml) se le añaden 3,4,5-trifluorofenilacetileno (6,24 g, 38,8 mmol, 1,0 eq.), CuI (2,22 g, 11,6 mmol, 0,3 eq.) y DIPEA (19,9 ml, 116,0 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a 45 °C durante 1 h, se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con AE y se filtra. La capa orgánica se lava con NH_4Cl ac. sat., seguido de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido beige (21,24 g, >99 %), que se utiliza sin más purificación. LC-MS (A): $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+$: 517,81

3. *(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(metiltio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol*

- Se añade NaOMe (3,05 g, 56,5 mmol, 1,5 eq.) a temperatura ambiente a una suspensión de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(metiltio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (21,24 g, 37,7 mmol) en MeOH (400,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se neutraliza con la adición de DOWEX 50WX2 (hasta pH = 6-7), se filtra y se elimina el disolvente al vacío para recuperar el producto bruto que se disuelve en AE. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra

y el disolvente se elimina al vacío para obtener un sólido marrón pálido (17,12 g, >99 %), que se utiliza sin más purificación. LC-MS (A): t_R = 0,65 min; $[M+H]^+$: 392,12

4. (4aR,6S,7R,8R,8aR)-2,2-Dimetil-6-(metiltio)-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol

- 5 Se añaden 2,2-dimetoxipropano (14,1 ml, 115,0 mmol, 3,0 eq.) y CSA (4,38 g, 18,9 mmol, 0,5 eq.) se añaden a una disolución de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(metiltio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol (14,76 g, 37,7 mmol), en DMF (200,0 ml). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 1 h, se enfría hasta la temperatura ambiente y se inactiva con AE y salmuera. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con AE (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener el producto bruto, que se purifica por Flash Master (ISCO, producto añadido sobre isoluto, columna de 120 g, hept./AE de 95/5 a 55/45). El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido beige (9,85 g, 61 %). LC-MS (A): t_R = 0,91 min; $[M+H]^+$: 432,14

5. 1-((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-Methoxy-2,2-dimetil-6-(metiltio)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol

- 15 A una solución de (4aR,6S,7R,8R,8aR)-2,2-dimetil-6-(metiltio)-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol (9,85 g, 22,8 mmol) en DMF (200,0 ml) se le añaden tamices moleculares (4 Å), seguidos de Ag_2O (26,46 g, 114,00 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 15 min a temperatura ambiente, después se añade MeI (7,34 ml, 114,0 mmol, 5,0 eq.) y se continúa agitando a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtra, se diluye con AE, seguido de agua, se separan las fases y la capa acuosa se extrae con AE (2x). La capa orgánica reunida se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un sólido beige, que se purifica por Flash Master (ISCO, producto añadido sobre isoluto, columna de 120 g, hept./AE de 90/10 a 30/70, R_f (hept./AE 1/1) = 0,52, UV activo). El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo blanco (6,18 g, 61 %). LC-MS (A): t_R = 0,99 min; $[M+H]^+$: 446,21.

25 6. (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-5-metoxi-6-(metiltio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol

- A una disolución de 1-((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-6-(metiltio)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (1,55 g, 2,96 mmol, 1,0 eq.) en THF (35,0 ml) se le añade una mezcla de AcOH/agua (1:1, 100,0 ml) y la solución se agita a 65 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluye con AE, seguido de $NaHCO_3$ ac. sat. Se separan las capas y se extrae la fase acuosa con AE (2x). La capa orgánica reunida se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se elimina al vacío para recuperar el compuesto del título en forma de un sólido beige (1,63 g, >99 %), que se utiliza sin más purificación. LC-MS (A): t_R = 0,80 min; $[M+H]^+$: 405,96

7. Acetato de ((2R,3R,4S,5R,6S)-3-acetoxi-5-metoxi-6-(metiltio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo

- 35 A una disolución enfriada (0 °C) de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-(metiltio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol (5,64 g, 13,9 mmol, 1,0 eq.) en piridina (99,0 ml) se le añade Ac_2O (8,0 ml, 83,4 mmol, 6,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y, a continuación, se concentra a presión reducida. El residuo resultante se reparte entre AE y agua, se separan las fases y la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un sólido beige. La purificación por Flashmaster (ISCO, producto añadido sobre isoluto, columna de 1200 g, hept./AE de 95/5 a 30/70) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,66 g, 83 %). LC-MS (A): t_R = 1,00 min; $[M+H]^+$: 490,07

40 8. Acetato de ((2R,3R,4S,5R,6RS)-3-acetoxi-6-bromo-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo (Intermedio 10)

- 45 Se añade NBS (4,00 g, 22,4 mmol, 2,0 eq.) a una solución de acetato de ((2R,3R,4S,5R,6S)-3-acetoxi-5-metoxi-6-(metiltio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo (5,66 g, 11,2 mmol) en DCM (165,0 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h, se inactiva con agua y se diluye con DCM. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con DCM (2x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener el producto bruto. La purificación por Flash Master (ISCO, producto añadido sobre isoluto, columna de 80 g, hept./AE de 100/0 a 30/70) produjo el intermedio 10 en forma de un sólido beige (1,72 g, 29 %). LC-MS (A): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 524,02. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,82 (s, 1H), 7,45 (dd, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 7,3 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,01 (dd, J_1 = 10,7 Hz, J_2 = 2,9 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, J_1 = 10,7 Hz, J_2 = 3,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J_1 = 11,3 Hz, J_2 = 6,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, J_1 = 11,3 Hz, J_2 = 6,4 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H),

Intermedio 11

- 55 Acetato de ((2R,3R,4S,5R,6R)-3-acetoxi-6-bromo-5-etoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo

El intermedio 11 se prepara a partir del intermedio 1 de forma análoga al intermedio 10. En la etapa 5. se añade EtI a la mezcla de reacción y se obtiene el intermedio 11 en forma de un polvo blanco. LC-MS (A): t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 538,15

Intermedio 12

- 5 *Acetato de (((2R,3R,4S,5R,6S)-3-acetoxi-6-(((4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo*

El intermedio 12 se prepara a partir de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((4-hidroxi-1-(((1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (intermedio 8, etapa 3.).

- 10 1. *4-Hidroxi-4-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo*

Se obtiene 4-hidroxi-4-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 3 etapas a partir del intermedio 8, etapa 3. según los procedimientos descritos para el Intermedio 10, etapa 3-5, para obtener un polvo blanco. LC-MS(A) t_R = 1,25 min, $[M+H]^+$ = 891,07.

- 15 2. *Acetato de (((2R,3R,4S,5R,6S)-3-acetoxi-6-(((4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo* (Intermedio 12)

- 20 A una solución de 4-hidroxi-4-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (0,16 g, 0,18 mmol) en THF (10,0 ml) y AcOH (0,15 ml) se le añade cinc (0,12 g, 1,85 mmol, 10,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h, se filtra y se reparte entre AE y agua. Las capas se separan, la capa acuosa se extrae con AE y la capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,053 g, >99 %), que no se purificó más. LC-MS(A) t_R = 0,85 min, $[M+H]^+$ = 688,95.

- 25 *Preparación de los ejemplos de referencia*

Ejemplo de referencia 1

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-((2-metoxi-1-feniletil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo (2.30.100.OMe)

- 30 1. *Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((2-metoxi-1-feniletil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo*

A una solución del intermedio 3 (0,088 g, 0,15 mmol) en AE (1,65 ml) se le añade TBAB (0,012 g, 0,037 mmol, 0,25 eq.), Na_2CO_3 ac. 1 M (0,8 ml) y 2-metoxi-1-feniletan-1-ol (0,038 g, 0,225 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 17 a temperatura ambiente, se diluye con AE, seguido de agua y salmuera. Se separan las fases y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El material bruto se purifica mediante HPLC/MS preparativa (II) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,019 g, 20 %). LC-MS (A): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 638,03.

- 35 2. *(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-((2-metoxi-1-feniletil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo (2.30.100.OMe)*

- 40 Se disuelve diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((2-metoxi-1-feniletil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo (0,019 g, 0,029 mmol) en MeOH (1,4 ml) y se añade NaOMe (0,003 g, 0,0588 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se neutraliza con HCl 1N, se concentra al vacío y se purifica por HPLC/MS preparativa (I) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,01, 67 %). LC-MS (A): t_R = 0,85 min; $[M+H]^+$: 512,26.

- 45 Los ejemplos siguientes se preparan partiendo de un tiol y del intermedio 3, según los procedimientos descritos para el ejemplo de referencia 1. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A).

Tabla 1

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Cl ₅₀ [uM]
2.30.100.0Me Ref. 1	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-((2-metoxi-1-feniletíl)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,85	512,26	2,90
2.55.100. Ref. 2	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-((1-feniletíl)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,88	481,74	4,03
2.54.100. Ref. 3	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((Ciclopropil(fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,92	508,28	3,21

Preparación de los compuestos de estructura 1 y sus ejemplos

Ejemplo 2.30.100R.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-1-feniletíl)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

1. (R)-2-((Dimetilcarbamotioil)tio)-2-fenilacetato de etilo

A una solución de S-etilmandelato (1,0 g, 5,55 mmol) en tolueno (50,0 ml) se le añaden PPh₃ (2,9 g, 11,1 mmol, 2,0 eq.) y Ziram (1,2 g, 3,9 mmol, 0,7 eq.). La suspensión se enfría hasta 2-4 °C, se añade gota a gota DEAD (al 40 % en tolueno, 5,05 ml, 11,1 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h. El disolvente se elimina al vacío y el producto bruto se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (hept./AE 4/1) para obtener (R)-2-((dimetilcarbamotioil)tio)-2-fenilacetato de etilo en forma de un aceite (1,3 g, 81 %). LC-MS (B): t_R = 1,04 min; [M+H]⁺: 284,21.

2. (R)-2-Mercapto-2-feniletan-1-ol

A una solución enfriada (0 °C) de (R)-2-((dimetilcarbamotioil)tio)-2-fenilacetato de etilo (1,27 g, 4,48 mmol) en Et₂O (50,0 ml) se le añade LAH (2 M en THF, 4,5 ml, 8,96 mmol, 2,0 eq.). Se retira el baño de enfriamiento y se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante 1 h. La suspensión se enfría hasta la temperatura ambiente, se inactiva cuidadosamente con agua y Et₂O, se ajusta el pH a 4 mediante adición de HCl acuoso 2 M. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con Et₂O (2x), se seca la capa orgánica reunida sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente al vacío. El producto bruto se purifica por HPLC preparativa/MS(II) para producir (R)-2-mercapto-2-feniletan-1-ol en forma de un aceite (0,4 g, 57 %). LC-MS (B): t_R = 0,72 min; [M+H]⁺: no se observa masa. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38 (m, 4H), 7,30-7,33 (m, 1H), 4,13 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, J₁ = 6,5 Hz, J₂ = 11,3 Hz, 1H), 3,84 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 11,0 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 2,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

3. (2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4,5-Trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletíl)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol (2.30.100R.)

A una solución del intermedio 3 (0,8 g, 1,46 mmol) en AE (32,0 ml) se le añade TBAB (0,117 g, 0,364 mmol, 0,25 eq.) y Na₂CO₃ ac. 1 M (16,0 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se diluye con AE, se separan las capas y se extrae la capa acuosa con AE. La capa orgánica reunida se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa/MS(I) produjo el tioglucósido con acetilo protegido deseado en forma de un aceite (0,085 g, 9 %). LC-MS (B): t_R = 1,03 min; [M+H]⁺: 623,95.

El tioglucósido anterior se disuelve en una solución de NaOMe 0,02 M en MeOH y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa/MS(I) para obtener el compuesto del título (0,0041 g, 6 %) en forma de un sólido. LC-MS (B): t_R = 0,77 min; [M+H]⁺: 498,17.

Ejemplo 1.30.101.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2-Bromofenil)-2-hidroxietyl)tio)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

1. 2-(2-Bromofenil)-2-diazoacetato de etilo

Se disuelven (2-bromofenil)acetato de etilo (1,0 g, 4,11 mmol) y p-ABSA (1,28 g, 5,35 mmol, 1,3 eq.) en MeCN (20,0 ml) y se enfría la disolución hasta 0 °C. Se añade DBU (0,77 ml, 5,35 mmol, 1,45 eq.) y se sigue agitando a 0 °C. Tras 20 min, se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluye con DCM y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (hept./AE

4/1) para obtener 2-(2-bromofenil)-2-diazoacetato de etilo (1,0 g, 90 %) en forma de un aceite. LC-MS (C): t_R = 1,09 min; $[M+H]^+$: sin masa.

2. Etil-2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacetato

5 Se añade 2-(2-bromofenil)-2-diazoacetato de etilo (1,0 g, 3,72 mmol) a $HClO_4$ 0,5 M en dioxano/agua = 6/4. Tras 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae con DCM (2x), la capa orgánica reunida se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC/MS preparativa (II) para obtener etil-2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacetato en forma de un aceite (0,69 g, 72 %). LC-MS (C): t_R = 0,80 min; $[M+H]^+$: 258,90.

10 3. (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2-Bromofenil)-2-hidroxietyl)tio)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol (1.30.101.)

Las tres últimas etapas se realizan según los procedimientos descritos para el ejemplo 1.30.100R para obtener el compuesto del título (1.30.101.) en forma de un sólido (0,065 g). LC-MS (C): t_R = 0,74 min; $[M+H]^+$: 539,92.

Ejemplo 2.30.105.

15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-1-(2-isopropilfenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

1. 2-(2-Bromofenil)-2-hidroxiacetato de metilo

El compuesto del título se prepara a partir de metil-(2-bromofenil)acetato según los procedimientos descritos en el ejemplo 1.30.101. (etapa 1 y etapa 2). LC-MS (C): t_R = 0,71 min; $[M+H]^+$: 244,86.

2. 2-Acetoxi-2-(2-bromofenil)acetato de metilo

20 Se disuelve 2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (2,46 g, 10,0 mmol) en piridina (20,0 ml). Se añade anhídrido acético (1,42 ml, 15,1 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La eliminación del disolvente al vacío produjo el compuesto del título (2,99, >99 %) que no se purificó más. LC-MS (C): t_R = 0,93 min; $[M+H]^+$: 288,82.

3. 2-Acetoxi-2-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)acetato de metilo

25 Se disuelven 2-acetoxi-2-(2-bromofenil)acetato de metilo (1,50 g, 5,22 mmol) y el pinacol éster del ácido isopropenilborónico (1,55 ml, 7,84 mmol, 1,5 eq.) en dioxano (50,0 ml) y agua (12,0 ml). Se añaden K_2CO_3 y $Pd(Ph_3)_4$ y la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 17 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con AE, se separan las capas y la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (hept./AE 4/1) para obtener 2-acetoxi-2-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)acetato de metilo (0,96 g, 74 %). LC-MS (C) t_R = 1,0 min; $[M+H]^+$: 248,99.

4. 2-Acetoxi-2-(2-isopropilfenil)acetato de metilo

35 Se disuelve 2-acetoxi-2-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)acetato de metilo (0,96 g, 3,87 mmol) en THF. Se añade paladio sobre carbón, seguido de MeOH y la mezcla de reacción se somete a hidrogenación a 5 bares durante 72 h. La suspensión se filtra (filtros de microfibras de vidrio) y el disolvente se elimina al vacío para obtener el compuesto del título (0,93, 96 %), que no se purifica más. LC-MS (C) t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 250,08.

5. 2-Hidroxi-2-(2-isopropilfenil)acetato de metilo

40 Se disuelve 2-acetoxi-2-(2-isopropilfenil)acetato de metilo en NaOMe 0,02 M en MeOH (20,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae con AE (2x). La capa orgánica reunida se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener el compuesto del título (0,71 g, 92 %), que no se purifica más. LC-MS (C) t_R = 0,83 min; $[M+H]^+$: sin masa.

6. 2-Bromo-2-(2-isopropilfenil)acetato de metilo

45 A una disolución de 2-hidroxi-2-(2-isopropilfenil)acetato de metilo (0,715 g, 3,43 mmol) en DCM (20,0 ml) se le añade piridina (0,41 ml, 5,15 mmol, 1,5 eq.) y SBr_2 (0,332 ml, 4,29 mmol, 1,25 eq.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluye con DCM y se lava con agua, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (hept./AE 4/1) para obtener 2-bromo-2-(2-isopropilfenil)acetato de metilo (0,49 g, 53 %). LC-MS (C) t_R = 0,63 min; $[M+H]^+$: 270,04.

7. 2-(Acetiltio)-2-(2-isopropilfenil)acetato de metilo

A una solución de 2-bromo-2-(2-isopropilfenil)acetato de metilo (0,49 g, 1,81 mmol) en acetona (10,0 ml) se le añade tioacetato de potasio (0,41 g, 3,61 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtra y se diluye con AE, se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener el compuesto del título (0,63 g, >99 %), que no se purifica más.

5 LC-MS (C) $t_R = 1,10$ min; [M+H]⁺: 267,01.

8. 2-Mercapto-2-feniletan-1-ol

Se disuelve 2-(acetiltio)-2-(2-isopropilfenil)acetato de metilo (0,4 g, 1,5 mmol) en THF (10,0 ml) y se enfría la solución hasta 0 °C. Se añade gota a gota LAH (solución 2 M en THF 1,5 ml, 3,0 mmol, 2,0 eq.). Al finalizar la adición de LAH, se retira el baño de enfriamiento y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se inactiva con HCl ac. 1 M y se extrae con AE (2x). La capa orgánica reunida se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío y el producto bruto se purifica mediante HPLC/MS preparativa (II) para obtener el compuesto del título (0,174, 59 %). LC-MS (C) $t_R = 0,92$ min; [M+H]⁺: sin masa.

10

9. (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-1-(2-isopropilfenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol (2.30.105.)

Se añade una solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (5,0 ml) a temperatura ambiente a una solución del intermedio 3 (0,20 g, 0,36 mmol) en AE (10,0 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 52 h, se diluye con AE y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío y el producto bruto se purifica por HPLC/MS preparativa (I) para obtener el tioglucósido. LC-MS (A): $t_R = 1,13$ min; [M+H]⁺: 666,00.

15

El tioglucósido anterior se disuelve en una solución de NaOMe 0,01 M en MeOH y se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa/MS(I) para obtener el compuesto del título (0,023 g, 12 %). LC-MS (B): $t_R = 0,89$ min; [M+H]⁺: 540,01.

20

Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 de los ejemplos 2.30.100R. al ejemplo 2.30.105. se enumeran en la siguiente tabla 2 continuación. Las condiciones LC-MS utilizadas fueron LC-MS (C).

Tabla 2

Ejemplo	Nombre	t_R [min]	[M+H] ⁺	Cl ₅₀ [uM]
2.30.100R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-1-feniletil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,77	498,17	0,8
1.30.101.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2-Bromofenil)-2-hidroxietil)tio)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,74	539,92	1,7
2.30.105.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-1-(2-isopropilfenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,89	540,01	0,40

25

Ejemplo 2.31.102.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

1. Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((2-hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

30

A una solución del intermedio 3 (0,15 g, 0,27 mmol) en AE (3,0 ml) se le añade TBAB (0,022 g, 0,068 mmol, 0,25 eq.), Na₂CO₃ ac. 1 M (2,0 ml) y el intermedio 5 (0,161 g, 0,41 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 h, se diluye con AE, seguido de agua y salmuera. Se separan las fases y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite amarillo. El material bruto se purifica mediante HPLC preparativa/MS(I) para obtener un aceite incoloro (0,066 g, 36 %) como el compuesto del título. LC-MS (A) $t_R = 1,08$ min; [M+H]⁺: 666,03.

35

2. ((2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol (2.31.102.)

Se disuelve diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((2-hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (0,066 g, 0,10 mmol) en MeOH (2,0 ml), se añade NaOMe (0,5 M en MeOH, 0,60 ml, 0,29 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se disuelve en MeCN antes de purificarse por HPLC

40

preparativa/MS(I) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,024 g, 44 %). LC-MS (A) t_R = 0,86 min; $[M+H]^+$: 540,04.

Ejemplo 2.31.102R.

- 5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

La separación de los epímeros del ejemplo 2.31.102. (0,02 g) por HPLC preparativa quiral (III) produjo el compuesto del título (0,09 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (J): t_R = 1,8 min.

Ejemplo 2.31.102S.

- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

La separación de los epímeros del ejemplo 2.31.102. (0,02 g) por HPLC preparativa quiral (III) produjo el compuesto del título (0,05 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (J): t_R = 1,23 min.

Ejemplo 2.31.118R.

- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

El compuesto del título se prepara a partir del intermedio 3 y del intermedio 6R según los procedimientos descritos para el ejemplo 2.31.102. (etapa 1. y etapa 2.) en forma de un sólido blanco (0,145 g). LC-MS (A) t_R = 0,79 min; $[M+H]^+$: 595,05.

Ejemplo 2.31.118S.

- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

El compuesto del título se prepara a partir del intermedio 3 y el intermedio 6S según los procedimientos descritos para el ejemplo 2.31.102. (etapa 1. y etapa 2.) en forma de un sólido blanco (0,135 g). LC-MS (A) t_R = 0,8 min; $[M+H]^+$: 595,21.

- 25 Los siguientes ejemplos se preparan a partir de bromuros de bencilo o-sustituídos, las correspondientes dimetil o dietil cetonas y el intermedio 3, según los procedimientos descritos para el Ejemplo 2.31.102. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A). También se enumeran los datos de HPLC (I) analítica quiral (condiciones y tiempo de retención) y de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

30

Tabla 3

Ejemplo	Nombre	t_R [min]	$[M+H]^+$	Condiciones de HPLC	t_R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.31.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	540,04			0,17
2.31.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,85	540,02	Chiralpak IB B: EtOH al 35 % 3 min de ejecución	1,8	0,12
2.31.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,87	540,03	Chiralpak IB B: EtOH al 35 %	1,23	4,43

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			3 min de ejecución		
2.31.100.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-fenilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,82	526,01			1,9
2.31.103.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2-Etilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,90	554,31			0,30
2.31.104.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(2-propilfenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,93	568,03			0,17
2.31.105.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-1-(2-isopropilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,92	568,31			0,18
2.31.105R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-1-(2-isopropilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,93	568,26	Chiralpak IB B: EtOH al 30 % 5 min de ejecución	1,74	0,06
2.31.105S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-1-(2-isopropilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,94	568,27	Chiralpak IB B: EtOH al 30 % 5 min de ejecución	1,33	8,3
2.31.106.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2-Ciclopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,90	566,34			0,20
2.31.106R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-Ciclopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,9	566,35	Chiralpak IB B: EtOH al 30 % 5 min de ejecución	2,3	0,14
2.31.106S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(2-Ciclopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,91	566,36	Chiralpak IB B: EtOH al 30 % 5 min de ejecución	1,46	15,9

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.31.107.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-1-(2-isobutilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,96	582,02			0,26
2.31.107R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-1-(2-isobutilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,96	582,01	Chiralpak IB B: EtOH al 30 % 5 min de ejecución	1,73	0,2
2.31.107S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-1-(2-isobutilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,98	582,03	Chiralpak IB B: EtOH al 30 % 5 min de ejecución	1,24	0,95
2.31.108.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-1-(2-(2-hidroxietil)fenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,78	570,19			0,38
2.31.108R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-1-(2-(2-hidroxietil)fenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,79	570,17	Chiralpak IB B: MeOH al 20 %, DEA al 0,1 % 5 min de ejecución	3,89	0,27
2.31.108S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-1-(2-(2-hidroxietil)fenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,8	570,17	Chiralpak IB B: MeOH al 20 %, DEA al 0,1 % 5 min de ejecución	3,25	8,1
2.31.109.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(2-pentilfenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	1,01	595,98			0,54
2.31.110.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-([1,1'-Bifenil]-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,96	602,07			0,18
2.31.110R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-([1,1'-Bifenil]-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-	0,96	601,93	Chiralpak IB B: EtOH al 35 %	1,92	0,22

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			3 min de ejecución		
2.31.110S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-([1,1'-Bifenil]-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,97	601,96	Chiralpak IB B: EtOH al 35 % 3 min de ejecución	1,25	4,9
2.31.111.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2-Clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	560,02			0,41
2.31.111R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-Clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,85	559,91	Chiralpak IB B: EtOH al 25 % 3 min de ejecución	3,36	0,38
2.31.111S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(2-Clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	559,89	Chiralpak IB B: EtOH al 25 % 3 min de ejecución	2,13	4,3
2.31.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,89	593,69			0,25
2.31.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,89	594,12	Chiralpak IB B: EtOH al 40 % 5 min de ejecución	1,52	0,29
2.31.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,89	594,11	Chiralpak IB B: EtOH al 40 % 5 min de ejecución	1,09	7,07
2.31.113.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2,3-Diclorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,90	593,64			0,46
2.31.114.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3-Fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-	0,87	557,99			0,13

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol					
2.31.114R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(3-Fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,87	557,98	Chiralpak IB	1,94	0,18
				B: EtOH al 30 %		
				5 min de ejecución		
2.31.114S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(3-Fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,88	557,96	Chiralpak IB	1,34	5,4
				B: EtOH al 30 %		
				5 min de ejecución		
2.31.115.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(naftalen-1-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,89	576,2			0,18
2.31.115R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-2-metil-1-(naftalen-1-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,89	576,26	Chiralpak IC	2,42	0,17
				B: EtOH al 25 %		
				5 min de ejecución		
2.31.115S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-2-metil-1-(naftalen-1-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,91	576,25	Chiralpak IC	3,51	10,3
				B: EtOH al 25 %		
				5 min de ejecución		
2.31.116.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,62	540,96			0,30
2.31.117.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(4-metilpiridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,62	541,05			0,53
2.31.118R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,79	595,05	Chiralpak IB	2,53	0,21
				B: iPrOH al 30 %		
				5 min de ejecución		
2.31.118S.*		0,8	595,21	Chiralpak IB	2,19	6,21

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			B: iPrOH al 30 % 5 min de ejecución		
2.31.119.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,75	570,06			0,23
2.31.119R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-2-metil-1-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,76	570,34	Chiralpak IC B: MeCN/EtOH al 25 % (1/1) 5 min de ejecución	3,57	0,27
2.31.119S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-2-metil-1-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,75	570,35	Chiralpak IC B: MeCN/EtOH al 25 % (1/1) 5 min de ejecución	1,26	2,63
2.31.120.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(4-metilisoxazol-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,75	530,98			0,73
2.31.120R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Hidroxi-2-metil-1-(4-metilisoxazol-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,75	531,00	Chiralpak ID B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	2,76	0,32
2.31.120S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Hidroxi-2-metil-1-(4-metilisoxazol-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,76	531,01	Chiralpak ID B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	1,67	12,4
2.31.121.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,75	544,9			0,71
2.31.122.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2,5-Dimetiloxazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,72	545,05			0,88

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.31.122R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-Dimetiloxazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,73	545,09	Chiralpak IB	1,92	0,37
				B: EtOH al 30 %		
				5 min de ejecución		
2.31.122S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(2,5-Dimetiloxazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,72	545,04	Chiralpak IB	1,27	4,12
				B: EtOH al 30 %		
				5 min de ejecución		
2.31.123.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2,5-Dimetiltiazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,71	562,02			0,55
2.31.123R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-Dimetiltiazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,71	562,05	Chiralcel OD-H	2,34	0,28
				B: MeOH al 35 %, DEA al 0,1 %		
				5 min de ejecución		
2.31.123S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(2,5-Dimetiltiazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,71	562,07	Chiralcel OD-H	1,24	4,7
				B: MeOH al 35 %, DEA al 0,1 %		
				5 min de ejecución		
2.31.124.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(4-metiltiofen-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,84	545,67			0,50
2.32.120R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-Etil-2-hidroxi-1-(3-metilisoxazol-4-il)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,84	559,24	Chiralpak IC	2,52	1,22
				B: MeCN/EtOH al 25 % (1/1)		
				5 min de ejecución		
2.32.120S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-Etil-2-hidroxi-1-(3-metilisoxazol-4-il)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,84	559,24	Chiralpak IC	3,23	11,3
				B: MeCN/EtOH al 25 % (1/1)		

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
				5 min de ejecución		

*Los epímeros se obtienen a partir de la separación quiral de los productos intermedios de tioquinoleína correspondientes de forma análoga a los procedimientos descritos para el ejemplo 2.31.118R. y el ejemplo 2.31.118S.

- 5 Los ejemplos siguientes se preparan a partir de 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno, el aldehído correspondiente y el intermedio 3, según los procedimientos descritos para 2.31.102. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A).

Tabla 4

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Cl ₅₀ [uM]
2.60.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-1-(2-(trifluorometil)fenil)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,91	594,17	0,23
2.61.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-fenil-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,95	642,00	1,1
2.62.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-(o-tolil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,97	656,18	1,22

Ejemplo 2.33.112.

- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

1. 2-((2-(Trifluorometil)bencil)tio)quinolina

Se añade DBU (1,8 ml, 11,8 mmol, 1,0 eq.) a una solución de 2-quinolintiol (2,0 g, 11,8 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (40,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo (2,8 g, 11,8 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener un sólido amarillo. La trituration en hept. produce un sólido, que se elimina por filtración y el hept. restante se concentra al vacío para obtener un sólido naranja como 2-((2-(trifluorometil)bencil)tio)quinoleína (3,61 g, 96 %). LC-MS (A) t_R = 1,16 min; [M+H]⁺: 320.08.

2. 3,3-Difluoro-1-((quinolin-2-iltio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)ciclobutan-1-ol

- 20 A una solución enfriada (-78 °C) de 2-((2-(trifluorometil)bencil)tio)quinoleína (1,0 g, 3,1 mmol) en THF (30,0 ml) se le añade a -78 °C n-BuLi (1,6 M en hexano, 4,7 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 60 min. Se añade 3,3-difluorociclobutanona (0,41 g, 3,7 mmol, 1,2 eq.) en THF (15,0 ml) y la mezcla de reacción se deja calentar hasta -50 °C durante 2 h, después se enfría hasta -78 °C y se añade n-BuLi (1,6 M en hexano, 3,0 ml, 4,68 mmol, 1,5 eq.), seguido de 3,3-difluorociclobutanona (0,41 g, 3,76 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante 17 h, se inactiva con NH₄Cl ac. sat., se extrae con AE, se separan las capas y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite marrón. El producto bruto se purifica por HPLC-MS preparativa (I) para obtener un sólido marrón como compuesto del título (0,23 g, 18 %). LC-MS (A): t_R = 1,12 min; [M+H]⁺: 426.1.

- 30 3. 3,3-Difluoro-1-(mercapto(2-(trifluorometil)fenil)metil)ciclobutan-1-ol

A una disolución de 3,3-difluoro-1-((quinolin-2-iltio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)ciclobutan-1-ol (0,24 g, 0,55 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético glacial (10,0 ml) se le añade cianoborohidruro de sodio (0,22 g, 3,33 mmol, 6,0 eq.) y se continúa agitando a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se inactiva añadiendo agua (5,0 ml) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 h, se diluye con DCM, se separan las capas y la capa acuosa se extrae

con DCM. La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite amarillo. El material bruto se purifica mediante Flash Master (Büchi, producto añadido seco sobre aislato, columna de 10 g, 15 ml/min, fracciones de 10 ml, hept./AE de 100/0 a 1/1, R_f (hept./AE 1/1) = 0,38) para obtener 3,3-difluoro-1-(mercapto(2-(trifluorometil)fenil)metil)ciclobutan-1-ol en forma de un aceite amarillo (0,13 g, 77 %). LC-MS (A): t_R = 0,97 min; $[M+H]^+$: ninguna masa visible.

4. Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo

A una solución del intermedio 3 (0,20 g, 0,36 mmol) en AE (6,0 ml) se le añade 3,3-difluoro-1-(mercapto(2-(trifluorometil)fenil)metil)ciclobutan-1-ol (0,13 g, 0,43 mmol, 1,2 eq.) y TBAB (0,03 g, 0,09 mmol, 0,25 eq.), seguido de Na_2CO_3 1 M acuoso (3,0 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 h, después se diluye con AE, seguido de agua y salmuera. Se separan las fases y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite marrón, que se purifica por HPLC/MS preparativa (I) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite beige (0,27 g, 96 %). LC-MS (A): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 768,19.

5. (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol (2.33.112.)

Se disuelve diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo (0,27 g, 0,35 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (4,0 ml) y se disuelve K_2CO_3 (0,09 g, 0,07 mmol, 0,2 eq.). 27 g, 0,35 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (4,0 ml) y se añade K_2CO_3 (0,09 g, 0,07 mmol, 0,2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h, después se diluye con MeCN, seguido de agua y la mezcla se purifica directamente por HPLC/MS preparativa (I) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g, 52 %). LC-MS (A): t_R = 0,94 min; $[M+H]^+$: 642,04.

Ejemplo 2.33.112R.

25. (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol [1,3-didesoxi-1-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutan-1-il)-(2-(trifluorometil)fenil)metil)-(R)-tio)-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranosido]

La separación de los epímeros del ejemplo 2.31.102. (0,116 g) por HPLC preparativa quiral (IV) produjo el compuesto del título (0,038 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (K): t_R = 1,7 min.

Ejemplo 2.33.112S.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

La separación de los epímeros del ejemplo 2.31.102. (0,116 g) por HPLC preparativa quiral (IV) produjo el compuesto del título (0,041 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (K): t_R = 1,25 min.

Los ejemplos siguientes se preparan a partir de bromuros de bencilo o-sustituidos, las cetonas cíclicas correspondientes y el intermedio 3 según los procedimientos descritos para el ejemplo 2.33.112. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A). También se enumeran los datos de HPLC analítica quiral (condiciones y tiempo de retención) y de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

Tabla 5

Ejemplo	Nombre	t_R [min]	$[M+H]^+$	Condiciones HPLC	de t_R quiral [min]	Cl_{50} [uM]
2.33.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,94	642,04			0,25
2.33.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,94	642,04	Chiralpak IB B: EtOH al 30 % 2,5 min de ejecución	1,69	0,14

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.33.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,94	642,08	Chiralpak IB	1,24	11,3
				B: EtOH al 30 %		
				2,5 min de ejecución		
2.34.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-Hidroxiciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,9	551,98			1,00
2.35.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-Hidroxi-3,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,96	579,99			0,35
2.36.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-Hidroxi-3-metilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,91	565,96			0,46
2.36.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-(1-Hidroxi-3-metilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,91	565,99	Chiralpak IB	2,44	0,44
				B: EtOH al 30 %		
				2,5 min de ejecución		
2.36.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1S)-(1-Hidroxi-3-metilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,94	565,99	Chiralpak IB	1,44	7,2
				B: EtOH al 30 %		
				2,5 min de ejecución		
2.37.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-Hidroxi-2,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,96	580			0,56
2.38.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-Hidroxiciclopentil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,92	565,97			0,18
2.38.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-Hidroxiciclopentil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,90	566,02	Chiralpak IB	2,18	0,11
				B: EtOH al 30 %		
				4 min de ejecución		
2.38.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-Hidroxiciclopentil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,92	566,1	Chiralpak IB	1,65	2,75
				B: EtOH al 30 %		
				4 min de ejecución		
2.39.128.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((5-Ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-	0,89	611,2			0,21

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol					
2.39.128R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-Ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,88	611,2	Chiralcel OJ-H B: MeCN/EtOH al 15 % (1/1) 3 min de ejecución	1,41	0,19
2.39.128S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(5-Ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,88	611,2	Chiralcel OJ-H B: MeCN/EtOH al 15 % (1/1) 3 min de ejecución	1,28	3,21
2.39.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-Hidroxiciclohexil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,96	579,99			0,09
2.39.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-Hidroxiciclohexil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,95	580,01	Chiralpak IB B: EtOH al 30 % 3 min de ejecución	2,18	0,09
2.39.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-Hidroxiciclohexil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,97	579,99	Chiralpak IB B: EtOH al 30 % 3 min de ejecución	1,74	4,54
2.40.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,69	594,92			0,09
2.41.102.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,81	581,99			0,09
2.41.102R.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((R)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,81	582,07	Chiralpak IF B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	2,42	0,04
2.41.102S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,83	582,09	Chiralpak IF B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	1,61	7,36

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.42.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((4-Hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,95	638,13			0,38
2.42.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-Hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,93	638,16	Chiralpak IA B: EtOH al 3 % 5 min de ejecución	1,91	0,09
2.42.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4-Hidroxi-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,95	638,16	Chiralpak IA B: EtOH al 3 % 5 min de ejecución	1,53	7,82
2.43.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,89	610,12			0,12
2.43.102RS.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(S)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,87	609,93	Chiralpak AD-H B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	2,39	0,04
2.43.102RR.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(R)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,86	609,92	Chiralpak AD-H B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	3,36	0,29
2.43.102SS.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(S)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,89	609,94	Chiralpak AD-H B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	1,85	3,92
2.43.102SR.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(R)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,88	609,87	Chiralpak AD-H B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	1,16	3,9
2.43.112RS.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(S)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,91	664,13	Chiralpak IA B: MeCN/EtOH al 30 % (1/1) 5 min de ejecución	1,21	0,13
2.43.112RR.		0,89	664,05	Chiralcel OJ-H	1,14	1,5

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			B: MeCN/EtOH al 20 % (1/1) 5 min de ejecución		
2.43.112SR.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-((R)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,92	664,13	Chiralpak IA B: MeCN/EtOH al 30 % (1/1) 5 min de ejecución	3,3	4,9
2.43.112SS.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-((S)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,9	664,05	Chiralcel OJ-H B: MeCN/EtOH al 20 % (1/1) 5 min de ejecución	1,95	7,3
2.35.125.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,96	635,15			0,32
2.35.125R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,96	635,15	Chiralpak ID B: EtOH al 40 % 5 min de ejecución	1,03	0,1
2.35.125S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-((3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,95	635,18	Chiralpak ID B: EtOH al 40 % 5 min de ejecución	1,39	3,0
2.39.125R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((1-Hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,94	635,33	Chiralpak ID B: MeOH al 40 % 5 min de ejecución	1,14	0,1
2.39.125S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-((1-Hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,93	635,32	Chiralpak ID B: MeOH al 40 % 5 min de ejecución	1,84	3,0
2.39.119R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((1-Hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	610,28	Chiralpak IB B: MeOH al 35 % 5 min de ejecución	1,74	0,07

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.39.119S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-Hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,85	610,28	Chiralpak IB	1,3	3,96
				B: MeOH al 35 %		
				5 min de ejecución		
2.39.120R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-Hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,85	571,16	Chiralpak IC	2,23	0,2
				B: MeOH al 30 %		
				5 min de ejecución		
2.39.120S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-Hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			Chiralpak IC	2,75	14,8
				B: MeOH al 30 %		
				5 min de ejecución		
2.44.120R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	607,32	Chiralpak AD-H	1,68	0,11
				B: MeOH al 40 %		
				5 min de ejecución		
2.44.120S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	607,32	Chiralpak AD-H	1,02	8,27
				B: MeOH al 40 %		
				5 min de ejecución		
2.44.105.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol [1,3-didesoxi-1-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexan-1-il)-(2-(isopropil)fenil)metil)tio)-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranósido]	1,01	644,3			0,14
2.44.105R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol [1,3-didesoxi-1-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexan-1-il)-(2-(isopropil)fenil)metil)-(R)-tio)-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranósido]	1,00	644,2	Chiralpak AD-H	1,73	0,06
				B: EtOH al 35 %		
				5 min de ejecución		
2.44.105S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	1,01	644,21	Chiralpak AD-H	1,1	0,95
				B: EtOH al 35 %		
				5 min de ejecución		
2.44.119R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-	0,88	646,19	Chiralpak ID	1,5	0,03
				B: MeOH al 25 %		

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			4 min de ejecución		
2.44.119S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,87	646,2	Chiralpak ID B: MeOH al 25 % 4 min de ejecución	1,86	0,7
2.44.125R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,94	671,18	Chiralpak ID B: (MeCN/MeOH) al 30 % (1/1) 3,5 min de ejecución	1,18	0,05
2.44.125S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,94	671,18	Chiralpak ID B: (MeCN/MeOH) al 30 % (1/1) 3,5 min de ejecución	1,64	0,82
2.44.111R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-Clorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,94	636,17	Chiralpak IB B: EtOH al 25 % 3,5 min de ejecución	2,42	0,09
2.44.111S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(2-Clorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,96	636,15	Chiralpak IB B: EtOH al 25 % 3,5 min de ejecución	2,17	18,4
2.44.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,97	670,12			0,3
2.44.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,97	670,12	Chiralpak IG B: MeCN/EtOH/DEA (50:50:0,1) al 35 % 5 min de ejecución	1,33	0,08
2.44.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			Chiralpak IG B: MeCN/EtOH/DEA (50:50:0,1) al 35 %	2,06	19,5

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
				5 min de ejecución		
2.44.113.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((2,3-Diclorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	670,07	0,98			0,36
2.44.113R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2,3-Diclorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	670,04	0,97	Chiralpak AY-H B: MeCN/2-PrOH/DEA 50:50:0,1 al 30 % 5 min de ejecución	1,23	0,80
2.44.113S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(2,3-Diclorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	670,05	0,98	Chiralpak AY-H B: MeCN/2-PrOH/DEA 50:50:0,1 al 30 % 5 min de ejecución	1,30	57,5
2.44.106R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-Ciclopropilfenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	641,87	0,97	Chiralpak IA B: MeCN/EtOH al 30 % (1/1) 5 min de ejecución	3,04	0,06
2.44.106S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(2-Ciclopropilfenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	641,88	0,98	Chiralpak IA B: MeCN/EtOH al 30 % (1/1) 5 min de ejecución	2,18	0,93
2.41.112.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,85	636,08			0,11
2.41.112R.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,85	636,09	Chiralpak IG B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	1,57	0,08
2.41.112S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((S)-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,86	636,08	Chiralpak IG B: 2-ProOH al 35 % 5 min de ejecución	2,63	6

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.41.125.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,82	636,95			0,25
2.41.125R.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,83	636,97	Chiralpak IF B: MeCN/EtOH al 35 % (1/1) 4 min de ejecución	1,55	0,03
2.41.125S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((S)-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,81	636,95	Chiralpak IF B: MeCN/EtOH al 35 % (1/1) 4 min de ejecución	2,48	1,83
2.41.119.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,74	611,90			0,16
2.41.119R.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,75	612,13	Chiralpak IC B: MeCN/EtOH al 35 % (1/1) 4 min de ejecución	1,72	0,06
2.41.119S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((S)-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,74	612,13	Chiralpak IC B: MeCN/EtOH al 35 % (1/1) 4 min de ejecución	2,49	2,99
2.40.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,71	649,11			0,13
2.40.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,72	648,99	Chiralpak ID B: (DCM/MeOH/DEA) (1/1/0,1) al 30 % 5 min de ejecución	2,17	0,06
2.40.112S.		0,70	649,02	Chiralpak ID	2,87	3,95

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			B: (DCM/MeOH/DEA) (1/1/0,1) al 30 % 5 min de ejecución		
2.40.125.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,65	649,96			0,2
2.40.125R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,67	650,32	Chiralpak IB B: EtOH al 35 %, DEA al 0,1 % 5 min de ejecución	2,61	0,02
2.40.125S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,65	650,32	Chiralpak IB B: EtOH al 35 %, DEA al 0,1 % 5 min de ejecución	1,94	3,65
*Los epímeros se obtienen a partir de la separación quiral de los intermedios de tioquinoleína correspondientes según los procedimientos descritos para el ejemplo 2.31.118R. y el ejemplo 2.31.118S.						

Ejemplo 2.40.119.

5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol [1,3-didesoxi-1-((1-metil-4-hidroxipiperidin-4-il)-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranosido]

El ejemplo 2.40.119 se sintetiza a partir del intermedio 3 y el intermedio 5.

1. *Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo*

10 A una solución del intermedio 3 (0,80 g, 1,45 mmol) en AE (20,0 ml) se le añaden el intermedio 5 (0,480 g, 1,71 mmol, 1,17 eq.), TBAB (0,12 g, 0,36 mmol, 0,25 eq.) y Na₂CO₃ ac. 1 M (10,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h, se diluye con AE, seguido de agua y, a continuación, salmuera. Se separan las fases y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un sólido beige, que se purifica por HPLC preparativa/MS(I) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,33 g, 30 %). LC-MS (A): t_R = 0,82 min; [M+H]⁺: 751,27.

15 2. (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol (2.40.119.)

20 Se añade K₂CO₃ (0,012 g, 0,09 mmol, 0,2 eq.) a una disolución de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (0,33 g, 0,44 mmol) en MeOH (3,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se inactiva mediante la adición de MeCN y agua y la mezcla se purifica directamente por HPLC preparativa/MS(I) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,21 g, 75 %). LC-MS (A): t_R = 0,63 min; [M+H]⁺: 625,06. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 8,53 (s, 1H), 7,65 (dd, J₁ = 7,6 Hz, J₂ = 7,6 Hz, 2H), 4,79 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 10,7 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,68 (m, 3H), 2,71 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,57-2,61 (m, 1H), 2,53 (s, 6H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (da, J = 13,8 Hz, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,45 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 13,7 Hz, 1H).

Ejemplo 2.40.119R.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol [1,3-didesoxi-1-((1-metil-4-hidroxipiperidin-4-il)-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil-(R)-tio)-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranosido]

- 5 La separación de los epímeros del ejemplo 2.31.102. (0,017 g) mediante HPLC preparativa quiral (V) produjo el compuesto del título (0,006 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (L): $t_R = 1,7$ min.

Ejemplo 2.40.119S.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol [1,3-didesoxi-1-((1-metil-4-hidroxipiperidin-4-il)-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil-(S)-tio)-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranosido]

- 10 La separación de los epímeros del ejemplo 2.31.102. (0,017 g) mediante HPLC preparativa quiral (V) produjo el compuesto del título (0,006 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (L): $t_R = 2,4$ min.

- 15 Los ejemplos siguientes se preparan a partir de bromometil heteroarilos o-sustituídos, las cetonas cíclicas correspondientes y el intermedio 3 según los procedimientos descritos para el ejemplo 2.40.119. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A). También se enumeran los datos de HPLC (I) analítica quiral (condiciones y tiempo de retención) y de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

Tabla 6

Ejemplo	Nombre	t_R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t_R quiral [min]	Cl ₅₀ [μM]
2.40.119.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,65	625,07			0,10
2.40.119R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,64	625,07	Chiralpak IB B: MeOH al 25 %, DEA al 0,1 % 5 min de ejecución	2,41	0,05
2.40.119S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4-Hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,63	625,06	Chiralpak IB B: MeOH al 25 %, DEA al 0,1 % 5 min de ejecución	1,9	3,04
2.38.125.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-Hidroxiciclopentil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,89	621,15			0,13
2.38.125R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-Hidroxiciclopentil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-	0,91	621,16	Chiralpak IC B: MeOH al 25 %	2,4	0,08

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol			5 min de ejecución		
2.38.125S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-Hidroxiciclopentil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,90	621,17	Chiralpak IC B: MeOH al 25 % 5 min de ejecución	1,2	5,62
2.44.126.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,71	617,18			0,06
2.44.126R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,72	617,19	Chiralcel OJ-H B: MeCN/EtOH al 20 % (1/1) 5 min de ejecución	1,97	0,04
2.44.126S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,72	617,21	Chiralcel OJ-H B: MeCN/EtOH al 20 % (1/1) 5 min de ejecución	1,42	3,35
2.44.129.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,83	618,19			0,09
2.44.129R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,83	618,16	Chiracel OJ-H B: EtOH al 18 % 3,5 min de ejecución	2,23	0,03
2.44.129S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,83	618,16	Chiracel OJ-H B: EtOH al 18 % 3,5 min de ejecución	1,53	1,48
2.44.130.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((5-Ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,96	661,19			0,06

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.44.130R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-Ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,96	661,19	Chiracel OJ-H	2,91	0,02
				B: MeCN/MeOH (1/1) al 15 %		
				5 min de ejecución		
2.44.130S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(5-Ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,96	661,19	Chiracel OJ-H	1,92	1,85
				B: MeCN/MeOH (1/1) al 15 %		
				5 min de ejecución		
2.44.131.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((5-Ciclopropil-4-isobutylisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	1,02	690,11			0,11
2.44.131R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-Ciclopropil-4-isobutylisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	1,01	689	Chiracel OJ-H	1,98	0,05
				B: MeOH al 15 %		
				5 min de ejecución		
2.44.131S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(5-Ciclopropil-4-isobutylisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	1,02	688,99	Chiracel OJ-H	1,35	9,74
				B: MeOH al 15 %		
				5 min de ejecución		
2.44.132.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,77	645,21			0,1
2.44.132R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,77	645,21	Chiracel OD-H	1,85	0,05
				B: MeCN/EtOH al 30 % (1/1)		
				5 min de ejecución		
2.44.132S.		0,78	645,21	Chiracel OD-H	1,29	2,27

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			B: MeCN/EtOH 1:1 (1/1) al 30 % 5 min de ejecución		
2.44.133.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3-Cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,85	638,14			0,04
2.44.133R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-Cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	638,14	Regis (R,R) Whelk-O1 B: MeCN/EtOH al 25 % (1/1) 5 min de ejecución	2,2	0,02
2.44.133S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3-Cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	638,15	Regis (R,R) Whelk-O1 B: MeCN/EtOH 1:1 (1/1) al 25 % 5 min de ejecución	1,79	1,83
2.44.134.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3-Ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,75	643,21			0,07
2.44.134R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-Ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,75	643,21	Chiralpak ID B: MeCN/EtOH al 20 % (1/1) 5 min de ejecución	2,85	0,01
2.44.134S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3-Ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,74	643,3	Chiralpak ID B: MeCN/EtOH al 20 % (1/1) 5 min de ejecución	3,55	0,7
2.44.135.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,77	618,21			0,07
2.44.135R.		0,79	618,2	Chiralpak ID	1,63	0,04

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			B: MeCN/EtOH al 35 % (1/1) 5 min de ejecución		
2.44.135S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,77	618,22	Chiralpak ID B: MeCN/EtOH al 35 % (1/1) 5 min de ejecución	1,19	2,79
2.66.120.	1,1-Dióxido de 4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano	0,72	621,08			0,14
2.66.120R.	1,1-Dióxido de 4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano	0,72	621,12	Chiracel OJ-H B: EtOH al 20 % 5 min de ejecución	1,23	0,03
2.66.120S.	1,1-Dióxido de 4-((S)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano	0,73	621,11	Chiracel OJ-H B: EtOH al 20 % 5 min de ejecución	2,17	4,57
2.66.126R.	1,1-Dióxido de 4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano	0,63	631,14	Chiracel OJ-H B: EtOH al 20 % 5 min de ejecución	1,26	0,02
2.66.126S.	1,1-Dióxido de 4-((S)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano	0,62	631,16	Chiracel OJ-H B: EtOH al 20 % 5 min de ejecución	1,99	2,0
2.41.126.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,6	583,2			0,08
2.41.126R.		0,61	583,19	Chiralpak IC	1,2	0,03

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol			B: MeCN/EtOH al 50 % (1/1) 5 min de ejecución		
2.41.126S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((S)-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol	0,6	583,2	Chiralpak IC B: MeCN/EtOH al 50 % (1/1) 5 min de ejecución	1,66	2,25

Ejemplo 2.45.112.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol

- 5 El intermedio 8 (0,023 g, 0,03 mmol) se disuelve en MeOH (1,0 ml) y se añade K₂CO₃ (0,004 g, 0,03 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h. El material bruto se purifica directamente mediante HPLC preparativa/MS(I) para obtener el producto del título en forma de un sólido blanco (0,003 g, 17 %). LC-MS (A): t_R = 0,69 min; [M+H]⁺: 635,3.

Ejemplo 2.46.112.

- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol

1. Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((4-hidroxi-1-(N-metilsulfamoil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diilo

- 15 Se añaden cloruro de metilsulfamoilo (0,007, 0,06 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (0,03 ml, 0,17 mmol, 3,0 eq.) a una solución del intermedio 8 (0,044 g, 0,06 mmol) en DCM (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h, se reparte entre DCM y agua, se separan las capas y se extrae la capa acuosa con DCM (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite incoloro. El material bruto se purifica por HPLC/MS(I) preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,007 g, 14 %). LC-MS (A): t_R = 1,05 min; [M+H]⁺: 853,98.

- 20 2. 4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-Dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-N-metilpiperidin-1-sulfonamida (2.46.112.)

- 25 A una solución de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((4-hidroxi-1-(N-metilsulfamoil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diilo (0,007 g, 0,008 mmol) en MeOH (1,0 ml) se le añade K₂CO₃ (0,002 g, 0,0002 mmol, 0,2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h, se diluye con MeCN, seguido de agua y la mezcla se purifica directamente por HPLC preparativa/MS(I). El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco (0,003 g, 52 %). LC-MS (A): t_R = 0,86 min; [M+H]⁺: 727,94.

Ejemplo 2.47.112.

- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol

El ejemplo 2.47.112. se sintetiza a partir del intermedio 8 y cloruro de metanosulfonilo de forma análoga al ejemplo 2.46.112. LC-MS (A): t_R = 0,86 min; [M+H]⁺: 712,9.

Ejemplo 2.47.112R.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-Hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol [1,3-dideoxi-1-((1-metilsulfonil-4-hidroxipiperidin-4-il)-(2-(trifluorometil)fenil)metil-(R)-tio)-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranosido]

- 5 El ejemplo 2.47.112R. se sintetiza a partir del intermedio 8R y cloruro de metanosulfonilo de forma análoga al ejemplo 2.47.112. LC-MS (A): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$: 713,19. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ : 8,49 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,78-3,80 (m, 2H), 3,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,05 (td, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 12,5$ Hz, 1H), 2,94 (td, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,54 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 14,1$ Hz, 1H), 1,2 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 13,7$ Hz, 1H), 1,64-1,79 (m, 2H).
10 HPLC analítica quiral (L): $t_R = 1,7$ min.

Ejemplo 2.48.112.

1-(4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-Dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona

- 15 El ejemplo 2.48.112. se obtiene como producto secundario durante la preparación del ejemplo 2.47.112. LC-MS (A): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 676,96.

Ejemplo 2.49.112R.

N-Ciclopropil-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida

- 20 El ejemplo 2.49.112R. se prepara a partir del intermedio 8R e isocianato de ciclopropano de forma análoga al ejemplo 2.46.112. en forma de un polvo blanco. LC-MS (A): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 693,23. LC-MS (A): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 718,0. HPLC analítica quiral (G): $t_R = 1,84$ min. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ : 8,49 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70-7,59 (m, 4H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J_1 = 10,5$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,2 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,65 (t, $J = 3,65$ Hz, 1H), 3,08 (td, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 2,96 (td, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,38 (dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,06 (dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 0,65 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).
25

Ejemplo 2.50.112R.

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-Dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de metilo

- 30 El ejemplo 2.50.112. se prepara a partir del intermedio 8R y cloroformiato de metilo de forma análoga al ejemplo 2.46.112. en forma de un polvo blanco. LC-MS (A): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 693,23. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ : 8,49 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,01 (da, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,85 (da, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,92-3,23 (m, 2H), 2,43 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,47-1,62 (m, 2H), 1,08 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H).

- 35 Los siguientes ejemplos se preparan a partir del intermedio 8, el intermedio 8R o el intermedio 8A de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 7. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A). También se enumeran los datos de HPLC (I) analítica quiral (condiciones y tiempo de retención) y de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

Tabla 7

Ejemplo	Nombre	t_R [min]	$[M+H]^+$	Condiciones de HPLC	t_R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.45.112.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,69	635,3			0,13
2.46.112.	4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-Dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-N-metilpiperidin-1-sulfonamida	0,86	727,94			0,05

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
2.47.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-Hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	712,9			0,07
2.47.112R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-Hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	713,19	Chiralpak IB B: EtOH al 25 % 5 min de ejecución	3,07	0,03
2.47.112S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4-Hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,86	713,19	Chiralpak IB B: EtOH al 25 % 5 min de ejecución	2,62	2,82
2.48.112.	1-(4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-Dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona	0,84	676,96			0,22
2.49.112R.*	N-Ciclopropil-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida	0,84	718,0	Chiralpak IE B: MeCN/EtOH al 45 % (1/1) 5 min de ejecución	3,18	0,05
2.49.112S.*	N-Ciclopropil-4-((S)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida	0,84	718,0	Chiralpak IE B: MeCN/EtOH al 45 % (1/1) 5 min de ejecución	2,53	3,06
2.50.112R.*	4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-Dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de metilo	0,89	693,23	Chiralcel OJ-H B: MeOH al 30 % 3 min de ejecución	1,7	0,08
2.50.112S.*	4-((S)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-Dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-	0,89	693,23	Chiralcel OJ-H B: MeOH al 30 %	2,2	7,7

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
	trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de metilo			3 min de ejecución		
2..57.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3-Hidroxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol	0,85	685,12			0,22
2..57.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-Hidroxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			Chiralpak IB B: MeCN/EtOH al 35 % (1/1) 5 min de ejecución	1,6	0,17
2..57.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3-Hidroxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol			Chiralpak IB B: MeCN/EtOH al 35 % (1/1) 5 min de ejecución	1,21	5,8
2..58.112.	3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-Dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de metilo	0,86	665,15			0,4
2..59.11.2	N-Ciclopropil-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-3-hidroxiazetidín-1-carboxamida	0,81	690,05			0,29
*Los epímeros se obtienen a partir de los intermedios 8R y 8S.						

Ejemplo 3.31.112.

(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-Difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-((2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

- 5 1. *Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-((2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo*

10 La síntesis de triazol se lleva a cabo en un reactor del mercado de flujo continuo (Vapourtec) utilizando un serpentín de cobre (10,0 ml de volumen interno) y un regulador de contrapresión (6,0 bares). El intermedio 9 (0,062 g, 0,11 mmol) se disuelve en THF (2,0 ml), seguido de la adición de 5-etinil-1,3-difluoro-2-metilbenceno (4,41 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) y DIPEA (0,056 ml, 0,33 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se bombea a un caudal de 0,4 ml/min a través del serpentín, que se mantiene a una temperatura de 90 °C. Se recoge la salida del reactor y se concentra a presión reducida en un GeneVac EZ-2 Elite (40 °C, 0 mbar, durante la noche) para obtener el producto bruto, que se purifica por HPLC/MS preparativa (I) para obtener el compuesto del título (0,033 g, 42 %). LC-MS (A): t_R = 1,1 min; [M+H]⁺: 716.16.

- 15 2. *(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-Difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol* (3.31.112.)

Se disuelve diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-((2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo (0,033 g, 0,0461 mmol) en MeOH (2,0 ml) y se añade K₂CO₃ (0,001 g, 0,009 mmol, 0,2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se inactiva con MeCN, seguido de agua y la mezcla se purifica directamente por HPLC preparativa/MS(I) para obtener un sólido blanco (0,022 g, 82 %) como compuesto del título. LC-MS (A): t_R = 0,9 min; [M+H]⁺: 590,24.

Ejemplo 3.31.112R.

(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-Difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo

La separación de los epímeros del ejemplo 3.31.112. (0,022 g) por HPLC preparativa quiral (VI), seguida de HPLC/MS preparativa (I), produjo el compuesto del título (0,006 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (M): t_R = 1,67 min. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 4,7-4,66 (m, 2H), 4,18-4,27 (m, 2H), 4,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

Ejemplo 3.31.112S.

(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-Difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(((S)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo

La separación de los epímeros del ejemplo 3.31.112. (0,022 g) por HPLC preparativa quiral (VI), seguida de HPLC/MS preparativa (I), produjo el compuesto del título (0,004 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (M): t_R = 1,34 min.

Los ejemplos siguientes se preparan a partir del intermedio 9 y del alquino correspondiente, de forma análoga al ejemplo 3.31.112. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A). También se enumeran los datos de HPLC (I) analítica quiral (condiciones y tiempo de retención) y de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

Tabla 8

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
3.31.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-Difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-((2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo	0,9	590,24			0,21
3.31.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-Difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo	0,9	590,28	Chiralpak IB B: MeOH al 30 %, DEA al 0,1 % 5 min de ejecución	1,67	0,15
3.31.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-Difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(((S)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo	0,9	590,28	Chiralpak IB B: MeOH al 30 %, DEA al 0,1 % 5 min de ejecución	1,34	4,85
4.31.112	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-Hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(naftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diolo	0,89	590,27			2,24

Ejemplo	Nombre	t _R [min]	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral [min]	Cl ₅₀ [uM]
5.31.112.	4-(1-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-Dihidroxi-2-((2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorobenzonitrilo	0,85	583,24			1,5

Ejemplo 2.44.126R.I.

5 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol [1,3-didesoxi-1-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexan-1-il)-3-(metil)piridin-2-il)metil-(R)-tio)-2-O-metil-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-b-D-galactopiranosido]

El ejemplo 2.44.126R.I. se sintetiza a partir del ejemplo 2.44.126R. como se describe a continuación.

1. (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol

10 Se calienta una mezcla del ejemplo 2.44.126R. (0,26 g, 0,43 mmol), 2,2-dimetoxipropano (0,3 ml, 2,35 mmol, 5,5 eq.), acetona (0,7 ml) y CSA (0,05 g, 0,21 mmol, 0,5 eq.) en THF (4,0 ml) a 60 °C durante 6 h, después a temperatura ambiente durante 15 h y de nuevo a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se reparte entre AE y NaHCO₃ ac. sat., se separan las capas y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,28 g, >99 %) que se utiliza sin más purificación. LC-MS (A): t_R = 0,88 min; [M+H]⁺: 657,92.

15 2. 4,4-Difluoro-1-((R)-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)ciclohexan-1-ol

20 A una solución agitada de (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol (0,26 g, 0,4 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añade MeI (0,05 ml, 0,8 mmol, 2,0 eq.), seguido después de 5 min por CsCO₃ (0,14 g, 0,4 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h, se reparte entre agua y AE, se separan las capas y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite amarillo. La purificación por HPLC/MS preparativa (I) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,20 g, 74 %). LC-MS (A): t_R = 0,95 min; [M+H]⁺: 671,1.

25 3. (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (2.44.126R.I.)

30 A una mezcla de 4,4-difluoro-1-((R)-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)ciclohexan-1-ol (0,20 g, 0,3 mmol) en agua (2,0 ml) se le añade AcOH (2,0 ml), la solución resultante se agita a 60 °C durante 8 h y después a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C, se inactiva con (H₂O/MeCN = 1/1) (1,0 ml) y se añade NH₄OH ac. (hasta pH 5-6). La solución resultante se purifica por HPLC/MS(I) preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,14 g, 76 %). LC-MS (A): t_R = 0,79 min; [M+H]⁺: 631,1. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,26 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 7,8 Hz, 1H), 4,85 (dd, J₁ = 2,9 Hz, J₂ = 10,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,47 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,88-3,64 (m, 7H), 3,15 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 1H)

40 Los inhibidores de 2-OMe-Gal siguientes se preparan a partir de los inhibidores de 2-OH-Gal correspondientes en forma de epímeros individuales o en forma de una mezcla de epímeros según los procedimientos descritos para el ejemplo 2.44.126R.I. Los datos de LC-MS de la inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 9. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A). También se enumeran los datos de HPLC (I) analítica quiral (condiciones y tiempo de retención) y de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

Tabla 9

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
2.44.126R.I.		0,79	631,24	ChiralCel OZ-H	1,50	0,07

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol			B: MeCN/EtOH al 40 % (1/1) 5 min de ejecución		
2.44.125R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,02	685,05	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH/DEA 1/1/0,1 al 20 % 5 min de ejecución	1,89	0,06
2.39.125R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-Hidroxyciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,03	649,07	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH/DEA 1/1/0,1 al 25 % 5 min de ejecución	2,35	0,09
2.44.137.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3-Cloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,98	651,02			0,14
2.44.137R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-Cloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,99	651,05	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH al 25 % (1/1) 5 min de ejecución	2,4	0,07
2.43.112RS.I	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,99	678,10	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH (1/1) al 25 % 5 min de ejecución	1,45	0,14
2.66.126R.I.	1,1-Dióxido de 4-hidroxi-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)tetrahidro-2H-tiopirano	0,71	645,17	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH/DEA 1/1/0,1 al 25 % 5 min de ejecución	2,46	0,06
2.41.126R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-	0,67	597,20	Chiralpak IH B: MeCN/EtOH	2,4	0,06

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
	metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol			(1/1) al 20 % 5 min de ejecución		
2.43.102RS.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,96	624,22	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH (1/1) al 20 % 5 min de ejecución	2,40	0,06
2.44.132R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,85	659,24	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH/DEA 1/1/0,1 al 20 % 5 min de ejecución	1,85	0,12
2.44.134R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-Ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol [1,3-didesoxi-1-((4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexan-1-il)-(3-(ciclopropil)piridin-2-il)metil-(R)-tio)-2-O-metil-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-b-D-galactopiranósido]	0,82	658,04	Chiralcel OZH B: MeCN/EtOH/DEA (1/1/0,1) al 35 % 4 min de ejecución	1,15	0,06
2.44.135R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,89	632,39	Chiralpak ID B: MeCN/EtOH (1/1) al 35 % 5 min de ejecución	2,45	0,07
2.44.129R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol [1,3-didesoxi-1-((4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexan-1-il)-(3-(metil)pirazin-2-il)metil-(R)-tio)-2-O-metil-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-b-D-galactopiranósido]	0,93	632,16	Chiralpak IG B: MeCN/MeOH (1/1) al 35 % 5 min de ejecución	2,21	0,05

Ejemplo 2.39.120R.I.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-Hidroxyciclohexil)(4-metilsoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol (2.39.120R.I.).

5 El ejemplo 2.39.120R.I. se sintetiza a partir del ejemplo 2.39.120R. como se describe a continuación.

1. (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(((R)-(1-Hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol

Una mezcla del ejemplo 2.39.120R. (0,14 g, 0,24 mmol), 2,2-dimetoxipropano (0,16 ml, 1,3 mmol, 5,5 eq.), acetona (0,5 ml) y CSA (0,03 g, 0,12 mmol, 0,5 eq.) en THF (1,5 ml) se calienta a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se reparte entre AE y NaHCO₃ ac. sat., se separan las capas y se extrae la capa acuosa con AE (3x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite incoloro, que se purifica por HPLC/MS preparativa (I) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,11 g, 76 %). LC-MS (A): t_R = 1,03 min; [M+H]⁺: 611,22.

2. 1-((R)-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-Metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)ciclohexan-1-ol

A una solución agitada de (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol (0,11 g, 0,18 mmol) en THF (2,0 ml) se le añade Mel (0,02 ml, 0,4 mmol, 2,0 eq.), seguido después de 5 min por NaH (0,01 g, 0,2 mmol, 1,1 eq.) y se continúa agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se reparte entre agua y AE, se separan las capas y la capa acuosa se extrae con AE (3x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite marrón. La purificación por HPLC/MS(I) preparativa produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,07 g, 63 %). LC-MS (A): t_R = 1,10 min; [M+H]⁺: 625,25

3. (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-Hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (2.39.120R.I.)

A una mezcla de 1-((R)-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)ciclohexan-1-ol (0,07 g, 0,11 mmol) en agua (2,0 ml) se le añade AcOH (2,0 ml). La solución se agita a 55 °C durante 2,5 h, se enfría (0 °C), se inactiva con (H₂O/MeCN 1/1, 1,0 ml) y se añade NH₄OH ac. (hasta pH 5-6) a 0 °C. La solución resultante se purifica por HPLC/MS(I) preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,05 g, 68 %). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,62-7,74 (m, 2H), 4,84 (dd, J = 2,9 Hz, J = 10,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,32 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,87-2,03 (m, 1H), 1,5-1,8 (m, 8H), 1,28-1,38 (m, 1H). LC-MS (A): t_R = 0,94 min; [M+H]⁺: 585,23.

Ejemplo 2.39.120S.I.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(1-Hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (2.39.120S.I.).

El ejemplo 2.39.120S.I. se sintetiza a partir del ejemplo 2.39.120S. de forma análoga al ejemplo 2.39.120R.I. en forma de un sólido blanco. LC-MS (A): t_R = 0,95 min; [M+H]⁺: 585,2.

Los inhibidores de 2-OMe-Gal siguientes se preparan a partir de los inhibidores de 2-OMe-Gal correspondientes según los procedimientos descritos para el ejemplo 2.39.120R.I. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A). También se enumeran los datos de HPLC (I) analítica quiral (condiciones y tiempo de retención) y de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

Tabla 10

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
2.39.120R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-Hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,94	585,23	Chiralpak IA	4,06	0,25
				B: MeCN/EtOH		
				(1/1) al 30 %		
				5 min de ejecución		
2.39.120S.I.		0,95	585,2	Chiralpak IA	2,52	12,5

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(1-Hidrox ciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol			B: MeCN/EtOH (1/1) al 30 % 5 min de ejecución		
2.44.105R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,08	657,99	Chiralpak IF B: MeCN/EtOH (1/1) al 15 % 5 min de ejecución	3,84	0,32
2.44.105S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,10	658	Chiralpak IF B: MeCN/EtOH (1/1) al 15 % 5 min de ejecución	3,28	70,5
2.44.120R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,95	621,11	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH (1/1) al 25 % 5 min de ejecución	1,46	0,21
2.44.106R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(2-Ciclopropilfenil)(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,06	656,1	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH (1/1) al 25 % 5 min de ejecución	1,58	0,18
2.44.136.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,92	634,11			0,42
2.44.136R.I.		0,92	634,08	Chiralpak IG	2,56	0,26

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol			B: MeCN/EtOH (1/1) al 35 % 5 min de ejecución		
2.44.136S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,92	634,1	Chiralpak IG B: MeCN/EtOH (1/1) al 35 % 5 min de ejecución	1,23	15,6
2.44.138.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(1-etil-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,90	649,14			0,30
2.44.138R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(1-etil-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,91	649,09	Chiralpak IH B: MeCN/EtOH (1/1) al 25 % 5 min de ejecución	2,05	0,15
2.44.138S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(1-etil-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,90	649,10	Chiralpak IH B: MeCN/EtOH (1/1) al 25 % 5 min de ejecución	1,46	13,2
2.44.139.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4-Cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,99	668,02			0,62
2.44.139R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-Cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,98	668,04	Chirapak ID B: MeCN/2-ProOH (1/1) al 20 %	3,063	0,32

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
				5 min de ejecución		
2.44.139S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4-Cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,99	668,05	Chiralpak ID B: MeCN/2-ProOH 1/1 (1/1) al 20 % 5 min de ejecución	2,1	37,9
2.44.140R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(5-etil-4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,00	649,11	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH (1/1) al 25 % 5 min de ejecución	1,37	0,12
2.41.120R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,82	587,12	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH (1/1) al 25 % 5 min de ejecución	1,81	0,19
2.66.120R.I.	1,1-Dióxido de 4-hidroxi-4-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tetrahidro-2H-tiopirano	0,81	635,15	Chiralpak IG B: MeCN/EtOH (1/1) al 35 % 5 min de ejecución	2,23	0,07
2.39.128R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-Ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,98	626,09	Chiralpak IB B: MeCN/EtOH (1/1) al 25 % 5 min de ejecución	1,78	0,30
2.44.130R.I.		1,03	675,22	Chiralpak IB	2,12	0,06

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-Ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol [1,3-didesoxi-1-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexan-1-il)-(5-(ciclopropil)-4-(etil)isoxazol-3-il)metil-(R)-tio)-2-O-metil-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-b-D-galactopiranósido]			B: MeCN/EtOH (1/1) al 20 % 5 min de ejecución		
2.44.131R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-Ciclopropil-4-isobutylisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,11	703,27	Chiralpak IH B: MeCN/EtOH (1/1) al 20 % 5 min de ejecución	1,83	0,13
2.44.133.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3-Cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,94	652,13			0,17
2.44.133R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-Cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol [1,3-didesoxi-1-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexan-1-il)-(3-(cloro)pirazin-2-il)metil-(R)-tio)-2-O-metil-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-b-D-galactopiranósido]	0,94	652,15	REGIS (R,R) Whelk-O1 EtOH al 35 % 2,5 minutos	1,42	0,04
2.44.133S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(3-Cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,93	652,17	REGIS (R,R) Whelk-O1 EtOH al 35 % 2,5 minutos	1,77	2,71

Ejemplo 2.44.141.1.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4-Cloro-3-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol

- 5 El ejemplo 2.44.141.I. se prepara a partir de 1-((4-cloro-3-metilpiridin-2-il)(mercapto)metil)-4,4-difluorociclohexan-1-ol (preparado de forma análoga al intermedio 7) y el intermedio 10 de forma análoga al ejemplo 2.40.119. en forma de un sólido beige. LC-MS (A): t_R = 0,98 min; [M+H]⁺: 665.16.

Ejemplo 2.44.141R.I.

- 10 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-Cloro-3-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol

La separación de los epímeros del ejemplo 2.44.141.I. (0,026 g) por HPLC preparativa quiral (VII) produjo el compuesto del título (0,010 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (N): t_R = 1,9 min. LC-MS (A): t_R = 0,98 min; $[M+H]^+$: 665,1.

Ejemplo 2.44.141S.I.

- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4-Cloro-3-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol

La separación de los epímeros del ejemplo 2.44.141.I. (0,026 g) por HPLC preparativa quiral (VII) produjo el compuesto del título (0,008 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (N): t_R = 2,98 min. LC-MS (A): t_R = 0,97 min; $[M+H]^+$: 665,11. Los siguientes ejemplos se preparan a partir del intermedio 10 y los correspondientes alcoholes mercapto (preparados por analogía con el intermedio 7) por analogía con el ejemplo 2.44.141.I. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A). También se enumeran los datos de HPLC (I) analítica quiral (condiciones y tiempo de retención) y de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

10

Tabla 11

Ejemplo	Nombre	t_R	$[M+H]^+$	Condiciones de HPLC	t_R quiral	Cl_{50} [uM]
2.44.141.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4-Cloro-3-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,98	665,16			0,15
2.44.141R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-Cloro-3-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,98	665,1	ChiralCel OZ-H B: MeCN/EtOH (1/1) al 30 % 5 min de ejecución	1,88	0,07
2.44.141S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4-Cloro-3-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,97	665,11	ChiralCel OZ-H B: MeCN/EtOH (1/1) al 30 % 5 min de ejecución	2,98	3,5
2.44.142.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-etilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,82	645,42			0,05
2.44.142R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)-(3-etilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol [1,3-didesoxi-1-((4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexan-1-il)-(3-(etil)piridin-2-il)metil-	0,81	645,19	Chiralpak IC B: MeCN/EtOH (1/1) al 20 %	2,32	0,03

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
	(R)-tio)-2-O-metil-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-b-D-galactopiranosido]			5 min de ejecución		
2.44.142S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-etilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,81	645,21	Chiralpak IC B: MeCN/EtOH (1/1) al 20 % 5 min de ejecución	3,32	8,11
2.44.143.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3,4-Dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,02	685,07			0,14
2.44.143R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(3,4-Dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,02	685,07	Chiralpak ID B: MeCN/EtOH (1/1) al 30 % 5 min de ejecución	1,23	0,07
2.44.143S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(3,4-Dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,02	685,05	Chiralpak ID B: MeCN/EtOH (1/1) al 30 % 5 min de ejecución	1,65	9,97
2.44.144.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3,6-Dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,03	685,07			0,25
2.43.126.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,71	626,01			0,16
2.43.126RR.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,72	625,93	Chiralpak IC B: MeCN/2-ProH/DEA (1/1/0,1) al 30 %	1,7	0,73

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
				4 min de ejecución		
2.43.126RS.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,73	626,04	Chiralpak IC B: MeCN/2-PrOH/DEA (1/1/0,1) al 30 % 4 min de ejecución	1,97	0,04
2.43.126SR.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-((R)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,72	625,97	Chiralpak IC B: MeCN/2-PrOH/DEA (1/1/0,1) al 30 % 4 min de ejecución	2,6	3,5
2.43.126SS.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-((S)-4-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,72	625,96	Chiralpak IC B: MeCN/2-PrOH/DEA (1/1/0,1) al 30 % 4 min de ejecución	2,2	1,9
2.44.145.1.	((2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((5-Ciclopropil-4-metilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	1,01	661,14			0,71
2.44.145R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-5-Ciclopropil-4-metilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	1,04	661,09	Chiralpak IC B: MeOH al 25 % 3 min de ejecución	1,95	0,25
2.44.145S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-((S)-5-Ciclopropil-4-metilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	1,03	661,09	Chiralpak IC B: MeOH al 25 %	1,45	11,2

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
				3 min de ejecución		
2.44.146.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(4-etil-5-propilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,07	677,18			0,12
2.44.147.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,07	699,08			0,24
2.44.147R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,05	699,29	Chiralpak IB B: EtOH al 15 %/ DEA al 0,1 % 3,5 min de ejecución	2,15	0,19
2.44.147S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,05	699,28	Chiralpak IB B: EtOH al 15 %/ DEA al 0,1 % 3,5 min de ejecución	2,55	5,3
2.44.148R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-Cloro-6-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,05	665,06	Chiralpak IC B: EtOH/MeCN (1/1) al 20 % 4 min de ejecución	1,8	0,24
2.44.148S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(3-Cloro-6-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	1,05	665,03	Chiralpak IC B: EtOH/MeCN (1/1) al 20 % 4 min de ejecución	2,3	6,99
2.44.119.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-2-	0,98	660,12			0,26

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
	(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol					
2.44.119R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,99	660,08	Chiralcel OJ-H B: EtOH al 50 %/ DEA al 0,1 % 3 min de ejecución	1,1	0,09
2.44.119S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,98	660,11	Chiralcel OJ-H B: EtOH al 50 %/ DEA al 0,1 % 3 min de ejecución	2,0	5,11
2.44.149.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3,6-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,8	645,13			0,4
2.72.126.1	9-((((2S,3R,4S,5R,6R)-5-Hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-3-oxaspiro[5.5]undecan-9-ol	0,74	665,18			0,13

Ejemplo 2.44.126.II.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-etoxi-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol

- 5 El ejemplo 2. 44.126.II. se prepara a partir de 1-((4-cloro-3-metilpiridin-2-il)(mercapto)metil)-4,4-difluorociclohexan-1-ol (preparado de forma análoga al intermedio 7) y el intermedio 11 según los procedimientos descritos para el ejemplo 2.40.119. en forma de un sólido beige. LC-MS (A): t_R = 0,81 min; [M+H]⁺: 645,42.

Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 de los ejemplos 2.44.126.II. se enumeran en la tabla 14 a continuación. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A).

10

Tabla 12

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
2.44.126.II.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-etoxi-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,81	645,42			0,16
2.44.126R.II.		0,81	645,13	Chiralpak IC	1,59	0,11

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-etoxi-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol			B: EtOH al 20 %/ DEA al 0,1 % 4 min de ejecución		
2.44.126S.II.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxyciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-etoxi-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol	0,82	645,12	Chiralpak IC B: EtOH al 20 %/ DEA al 0,1 % 4 min de ejecución	2,03	0,98

Ejemplo 2.51.112.1.

1-(Ciclopropilsulfonyl)-4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol

- 5 1. 1-(Ciclopropilsulfonyl)-4-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol

10 A una solución del intermedio 12 (0,06 g, 0,087 mmol) en DCM (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añaden cloruro de ciclopropilsulfonyl (0,01 ml, 0,105 mmol, 1,2 eq.) y DIPEA (33,9 ul, 0,26 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h, se reparte entre DCM y agua, se separan las capas y la capa acuosa se extrae con DCM (3x). La capa orgánica reunida se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite marrón, que se purifica por HPLC/MS (I) preparativa para obtener el compuesto del título (0,011 g, 16 %) en forma de un sólido blanco. LC-MS (A): t_R = 1,11 min; [M+H]⁺: 793,22.

2. 1-(Ciclopropilsulfonyl)-4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol (2.51.112.)

- 15 A una mezcla de 1-(ciclopropilsulfonyl)-4-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol (0,011 g, 0,014 mmol) en agua se le añade AcOH (0,5 ml) y la solución se agita a 60 °C durante 2 h, después a temperatura ambiente durante 15 h. Se añade una mezcla agua/MeCN 1/1 (1,0 ml) y NH₄OH (hasta pH 5-6), mientras se enfría (0 °C) y la solución se purifica por HPLC preparativa/MS (I) para obtener un sólido blanco (0,006 g). LC-MS (A): t_R = 0,98 min; [M+H]⁺: 753,11.

Ejemplo 2.48.112.1.

1-(4-Hidroxi-4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona

- 25 El ejemplo 2.48.112.I. se obtiene como producto secundario durante la síntesis del ejemplo 2.51.112.1., etapa 1., y se desprotege por analogía con la etapa 2. del mismo ejemplo en forma de un sólido blanco. LC-MS (A): t_R = 0,92 min; [M+H]⁺: 691,12.

Ejemplo 2.49.112.1.

(N-Ciclopropil-4-hidroxi-4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxamida

- 30 El ejemplo 2.49.112.I. se obtiene a partir del intermedio 12 e isocianato de ciclopropano por analogía con el ejemplo 2.51.112.I. en forma de un sólido blanco. LC-MS (A): t_R = 0,91 min; [M+H]⁺: 732,2.

Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 de los ejemplos 2.51.112.1. a 2.49.112.I. se enumeran en la tabla 13 a continuación. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A).

Tabla 13

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Cl ₅₀ [uM]
2.51.112.1.	1-(Ciclopropilsulfonil)-4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol	0,98	753,11	0,08
2.48.112.1.	1-(4-Hidroxi-4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona	0,92	691,12	0,19
2.49.112.1.	(N-Ciclopropil-4-hidroxi-4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxamida	0,91	732,2	0,21

5 Ejemplo 16.44.126.1.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol

1. 4,4-Difluoro-1-(mercapto(3-metilpiridin-2-il)metil)ciclohexan-1-ol

- 10 El 4,4-difluoro-1-(mercapto(3-metilpiridin-2-il)metil)ciclohexan-1-ol se prepara a partir de etanotioato de S-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo), 2-(bromometil)-3-metilpiridina y 4,4-difluorociclohexan-1-ona de forma análoga al intermedio 7 en forma de un aceite amarillo. LC-MS (A): t_R = 0,62 min; [M+H]⁺: 273,91

2. Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-4-azido-6-(((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

- 15 El diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-4-azido-6-(((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo se prepara a partir de 4,4-difluoro-1-(mercapto(3-metilpiridin-2-il)metil)ciclohexan-1-ol y el intermedio 2 de forma análoga al intermedio 9 en forma de un polvo blanco. LC-MS (A): t_R = 0,81 min; [M+H]⁺: 587,20.

3. (2S,3R,4S,5R,6R)-4-Azido-2-(((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

- 20 A una suspensión de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-4-azido-6-(((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo (1,04 g, 1,77 mmol) en MeOH a temperatura ambiente (21,0 ml) se le añade NaOMe (0,14 g, 2,66 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 h, se neutraliza con DOWEX 50WX2, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite naranja (0,87 g, >99 %), que se utiliza sin más purificación. LC-MS (A): t_R = 0,48 min; [M+H]⁺: 461,12.

- 25 4. (4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-Azido-6-(((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol

Una disolución de (2S,3R,4S,5R,6R)-4-azido-2-(((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol (0,75 g, 1,62 mmol) en THF (11,5 ml) y acetona (11,5 ml) se trata con 2,2-dimetoxipropano (2,03 ml, 16,2 mmol) y p-TsOH H₂O (0,04 g, 0,18 mmol, 0,1 eq.) y se agita a 50 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se diluye con AE, se lava con NaHCO₃ ac. sat., se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener un sólido blanco (0,72 g, 89 %), que se utiliza sin más purificación. LC-MS (A): t_R = 0,65-0,68 min; [M+H]⁺: 501,16

- 30 5. 1-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-8-Azido-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4,4-difluorociclohexan-1-ol

- 35 A una solución de (4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-azido-6-(((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol (0,57 g, 1,14 mmol) en DMF (12,0 ml) a temperatura ambiente se le añade MeI (0,43 ml, 6,87 mmol, 6,0 eq.). Después de 5 min se añade CsCO₃ (1,23 g, 3,78 mmol, 3,3 eq.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h, después se reparte entre agua y AE. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con AE (3x). La capa orgánica reunida se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra

y el disolvente se elimina al vacío para obtener un aceite marrón, que se purifica por Combiflash (sistema ISCO, producto añadido en seco sobre aislato, columna de 12 g, hept./AE de 100/0 a 20/80, R_f (hept./AE 1/1) = 0,33 y 0,42) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,59 g, >99 %). LC-MS (A): t_R = 0,76-0,78 min; $[M+H]^+$: 515,18

- 5 6. 1-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-8-(4-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4,4-difluorociclohexano-1-ol

10 A una solución de 1-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-8-azido-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4,4-difluorociclohexano-1-ol (0,058 g, 0,11 mmol) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente se le añaden 4-etinil-1,2-difluorobenceno (0,0202 ml, 0,16 mmol, 1,5 eq.), CuI (0,07 g, 0,01 mmol, 0,1 eq.) y DIPEA (0,05 ml, 0,32 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3h y se diluye con AE. La capa orgánica se lava con NH_4Cl ac. sat., salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se concentra al vacío para obtener un sólido beige. El material bruto se purifica por HPLC/MS preparativa (I) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,05 g, 77 %). LC-MS (A): t_R = 0,92 min; $[M+H]^+$: 653,21

- 15 7. (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol (16.44.126.1.)

20 A una mezcla de 1-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-8-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4,4-difluorociclohexano-1-ol (0,05 g, 0,08 mmol) en agua (2,0 ml) se le añade AcOH (2,0 ml) y la solución se calienta a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfría (0 °C), se inactiva con ($H_2O/MeCN$ 1/1, 1,0 ml) y se añade NH_4OH ac. (hasta pH 5-6) a 0 °C. La solución resultante se purifica por HPLC/MS(I) preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,03 g, 64 %). LC-MS (A): t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$: 613,36.

Ejemplo 16.44.126R.I.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol

- 25 La separación de los epímeros del ejemplo 16.44.126.1. (0,032 g) por HPLC preparativa quiral (VIII) produjo el compuesto del título (0,009 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (OP) t_R = 1,4 min. LC-MS (A): t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$: 613,13.

Ejemplo 16.44.126S.I.

- 30 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol

La separación de los epímeros del ejemplo 16.44.126.1. (0,032 g) por HPLC preparativa quiral (VIII) produjo el compuesto del título (0,008 g) en forma de un sólido blanco. HPLC analítica quiral (O): t_R = 2,0 min. LC-MS (A): t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$: 613,13.

- 35 Los siguientes ejemplos se preparan a partir de 1-(((4aR,6S,7R,8S,8aR)-8-azido-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4,4-difluorociclohexano-1-ol, ejemplo 16.44.126.1., etapa 5., y los alquinos correspondientes por analogía con el ejemplo 16.44.126.1., etapa 6-7. Los datos de LC-MS y de inhibición de Gal-3 se indican en la siguiente tabla 1. Las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A). También se enumeran los datos de HPLC (I) analítica quiral (condiciones y tiempo de retención) y de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

Tabla 14

Ejemplo	Nombre	t_R	$[M+H]^+$	Condiciones de HPLC	t_R quiral	Cl_{50} [μM]
16.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,75	613,36			0,09
16.44.126R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,75	613,13	ChiralCel OZ-H B: MeCN/EtOH (1/1) al 40 %	1,42	0,08

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
				5 min de ejecución		
16.44.126S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,75	613,13	ChiralCel OZ-H B: MeCN/EtOH (1/1) 40 5 min de ejecución	2,01	1,87
21.44.126.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol	0,76	631,24			0,06
22.44.126.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-Cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,79	647,16			007
23.44.126.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,77	627,22			0,05
18.44.126.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-Bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,79	691,08			0,12
17.44.126.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(3,4-Dicloro-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,82	663,1			0,14
12.44.126.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,78	675,08			0,19
11.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,8	647,14			0,09
3.44.126R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,79	627,15	Chiralpak IB B: MeOH al 20 %, DEA al 0,1 %	1,98	0,04

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	Condiciones de HPLC	t _R quiral	Cl ₅₀ [uM]
				5 min de ejecución		
3.44.126S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,8	627,14	Chiralpak IB B: MeOH al 20 %, DEA al 0,1 % 5 min de ejecución	2,23	1,16
24.44.126.1.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-Difluoro-1-hidrox ciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol	0,69	609,99			0,33

Los datos de inhibición de galectina-1 se enumeran en la tabla 15 a continuación. También se enumeran los datos de inhibición de los epímeros R y S de los ejemplos seleccionados.

Tabla 15

Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]
2.30.100.0Me	56,3	2.31.110.	0,4	2.31.120R.	1,8	2.37.102.	5,36
2.54.100.	61,2	2.31.110R.	0,28	2.31.120S.	61,3	2.38.102.	2,9
1.30.101.	5,77	2.31.110S.	16,7	2.31.121.	5,03	2.38.102R.	1,8
2.30.105.	1,73	2.31.111R.	3,19	2.31.122.	2,14	2.38.102S.	17
2.31.102.	2,14	2.31.111S.	30,9	2.31.122R	0,67	2.39.128.	1,11
2.31.102R.	1,42	2.31.112.	5,23	2.31.122S.	11,2	2.39.128R.	1,03
2.31.102S.	6,98	2.31.112R.	2,61	2.31.123.	1,74	2.39.128S.	23,2
2.31.100.	3,71	2.31.112S.	26,4	2.31.123R.	1,19	2.39.102.	1,6
2.31.103.	1,23	2.31.113.	3,75	2.31.123S.	29,4	2.39.102R.	1,14
2.31.104.	0,6	2.31.114.	2,27	2.31.124.	5,15	2.39.102S.	24
2.31.105.	0,3	2.31.114R.	7,24	2.32.120R.	2,83	2.40.102.	0,73
2.31.105R.	0,16	2.31.114S.	40,9	2.32.120S.	77,4	2.41.102.	1,61
2.31.105S.	65,1	2.31.115.	1,39	2.60.112.	3,5	2.41.102R.	0,21
2.31.106.	0,34	2.31.115R.	0,58	2.61.112.	7,88	2.41.102S.	65,4

Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]
2.31.106R.	0,21	2.31.115S.	47,9	2.62.112.	11,7	2.42.102.	18,5
2.31.106S.	65	2.31.116.	3,78	2.33.112.	1,8	2.42.102R.	6,4
2.31.107.	0,24	2.31.117.	4,95	2.33.112R.	0,67	2.42.102S.	>100
2.31.107R.	0,3	2.31.118R.	0,64	2.33.112S.	21,7	2.43.102.	1,9
2.31.107S.	56,6	2.31.118S.	8,2	2.34.102.	11,0	2.43.102RS.	0,8
2.31.108.	21,2	2.31.119.	1,75	2.35.102.	6,22	2.43.102RR.	8,8
2.31.108R.	0,39	2.31.119R.	1,15	2.36.102.	13,2	2.43.102SS.	69,5
2.31.108S.	25,8	2.31.119S.	18,35	2.36.102R.	3,5	2.43.102SR.	55
2.31.109.	3,23	2.31.120.	3,0	2.36.102S.	54,2	2.43.112RS.	0,4
2.43.112RR.	6,8	2.44.113.	2,35	2.44.126.	0,06	2.66.126R.	0,17
2.43.112SR.	10,9	2.44.113R.	1,73	2.44.126R.	0,3	2.66.126S.	16,5
2.43.112SS.	19,4	2.44.113S.	56,8	2.44.126S.	26,5	2.41.126.	0,8
2.35.125.	1,46	2.44.106R.	0,02	2.44.129.	0,35	2.41.126R.	0,7
2.35.125R.	0,81	2.44.106S.	1,9	2.44.129R.	0,2	2.41.126S.	70,4
2.35.125S.	21,8	2.41.112.	0,9	2.44.129S.	6,3	2.45.112.	0,46
2.39.125R.	0,28	2.41.112R.	0,9	2.44.130.	0,13	2.46.112.	0,27
2.39.125S.	21,8	2.41.112S.	59,4	2.44.130R.	0,16	2.47.112R.	0,12
2.39.119R.	0,73	2.41.125.	5,7	2.44.130S.	5,65	2.47.112S.	17,5
2.39.119S.	18,9	2.41.125R.	0,13	2.44.131.	0,22	2.48.112.	0,75
2.39.120R.	0,61	2.41.125S.	7,47	2.44.131R.	0,09	2.49.112R.	0,16
2.39.120S.	70	2.41.119.	20	2.44.131S.	13,7	2.49.112S.	12,1
2.44.120R.	0,38	2.41.119R.	0,49	2.44.132.	0,16	2.50.112R.	0,37
2.44.120S.	22,6	2.41.119S.	19,9	2.44.132R.	0,05	2.50.112S.	15,8
2.44.105.	0,08	2.40.112.	0,42	2.44.132S.	4,7	2.57.112.	0,58
2.44.105R.	0,04	2.40.112R.	0,15	2.44.133.	0,45	2.57.112R.	1,2
2.44.105S.	0,52	2.40.112S.	21,7	2.44.133R.	0,16	2.57.112S.	76,5
2.44.119R.	0,23	2.40.125.	0,53	2.44.133S.	15,8	2.58.112.	1,47

Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]
2.44.119S.	7,21	2.40.125R.	0,04	2.44.134.	0,14	2.59.112.	1,28
2.44.125R.	0,2	2.40.125S.	11,2	2.44.134R.	0,05	3.31.112.	4,9
2.44.125S.	3,41	2.40.119.	0,27	2.44.134S.	2,7	3.31.112R.	2,84
2.44.111R.	1,06	2.40.119R.	0,11	2.44.135R.	0,22	3.31.112S.	54,2
2.44.111S.	47,5	2.40.119S.	10,8	2.44.135S.	5,43	4.31.112.	2,27
2.44.112.	0,95	2.38.125.	0,76	2.66.120.	0,33	5.31.112.	3,58
2.44.112R.	0,77	2.38.125R.	0,48	2.66.120R.	0,07	2.44.126R.I.	0,68
2.44.112S.	17,6	2.38.125S.	15,1	2.66.120S.	24,1	2.44.125R.I.	0,26
2.39.125R.I.	0,46	2.44. 139S.I.	>100	2.43.125SS.I.	12,6	21.44.126I.	0,38
2.44.137.1.	4,36	2.44.140R.I.	0,7	2.44.145.1.	1,26	22.44.126.1.	0,92
2.44.137R.I.	0,72	2.41.120R.I.	0,5	2.44.145R.I.	1,2	23.44.126.1.	0,55
2.43.112RS.I.	1,3	2.66.120R.I.	0,58	2.44.145S.I.	31	18.44.126.1.	3,47
2.66.126R.I.	0,09	2.39.128R.I.	2,36	2.44.146.1.	0,17	17.44.126.1.	1,68
2.41.126R.I.	0,8	2.44.130R.I.	0,16	2.44.147.1.	1,24	12.44.126.1.	3,24
2.43.102RS.I.	1,9	2.44.131R.I.	0,1	2.44.147R.I.	0,76	11.44.126.1.	2,43
2.44.132R.I.	0,1	2.44.133.1.	1,22	2.44.147S.I.	31,8	3.44.126R.I.	2,43
2.44.134R.I.	0,11	2.44.133R.I.	0,66	2.44.148R.I.	3,04	3.44.126S.I.	20
2.44.135R.I.	0,2	2.44.133S.I.	7,54	2.44.148S.I.	31	24.44.126.1	0,16
2.44.129R.I.	0,3	2.44.141.1.	0,86	2.44.119.1.	1,3	2.44.135.	0,45
2.39.120R.I.	0,56	2.44.141R.I.	0,35	2.44.119R.I.	0,45	2.39.120S.I.	27,3
2.44.105R.I.	0,15	2.44.141S.I.	10,5	2.44.119S.I.	28,6		
2.44.105S.I.	53,3	2.44.142.1.	0,19	2.44.149.1.	2,8		
2.44.120R.I.	0,61	2.44.142R.I.	0,1	2.72.126.1.	0,73		
2.44.106R.I.	0,21	2.44.142S.I.	8,31	2.44.126.II.	1,32		
2.44.136.1.	2,53	2.44.143.1.	0,85	2.44.126R.II.	0,87		
2.44.136R.I.	1,9	2.44.143R.I.	0,86	2.44.126S.II.	24,3		
2.44.136S.I.	>100	2.44.143S.I.	9,77	2.51.112.1.	0,35		

Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]	Ejemplo	Cl ₅₀ [uM]
2.44.138.1.	0,84	2.44.144.1.	4,16	2.48.112.1.	0,4		
2.44.138R.I.	0,4	2.43.125.1.	2,2	2.49.112.1.	0,49		
2.44.138S.I.	>100	2.43.125RR.I.	4,63	16.44.126.1.	0,73		
2.44.139.1.	3,9	2.43.125RS.I.	0,7	16.44.126R.I.	0,57		
2.44.139R.I.	0,54	2.43.125SR.I.	27,1	16.44.126S.I.	54,2		

Ensayo biológico

Evaluación de la actividad inhibidora de los compuestos (Cl₅₀)

5 La actividad inhibidora de los compuestos se determina en ensayos de unión competitiva. Este ensayo espectrofotométrico mide la unión de Gal-3 humana biotinilada (hGal-3) o Gal-1 humana (hGal-1), respectivamente, a una glucoproteína adsorbida sobre una microplaca, la asialofetina (ASF) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 26 de marzo de 2013, 110(13):5052-5057.).

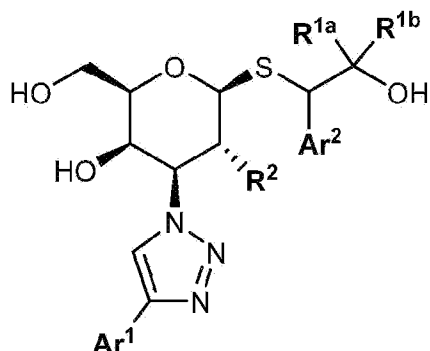
10 Brevemente, los compuestos se diluyen en serie en DMSO (diluciones de trabajo). Las placas de 384 pocillos recubiertas de ASF se complementan con 22,8 µl/pocillo de hGal-3 o hGal-1 biotinilada en tampón de ensayo (es decir, 300-1000 ng/ml de hGal-3 o hGal-1 biotinilada) al que se añaden y mezclan 1,2 µl de diluciones de trabajo de los compuestos.

15 Las placas se incuban durante 3 horas a 4 °C, luego se lavan con tampón de ensayo frío (3 x 50 µl), se incuban durante 1 hora con 25 µl/pocillo de una solución de estreptavidina-peroxidasa (diluida en tampón de ensayo hasta 80 ng/ml) a 4 °C, seguido de otras etapas de lavado con tampón de ensayo (3 x 50 µl). Por último, se añaden 25 µl/pocillo de sustrato ABTS. Se registra la DO (410 nm) después de 30 a 45 min y se calculan los valores de Cl₅₀.

Los valores calculados de Cl₅₀ pueden fluctuar en función del rendimiento diario del ensayo. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la materia. Los valores de Cl₅₀ de varias mediciones se indican como valores medios.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

5 **Ar¹** representa

> arilo mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, metilo, ciano y metoxi; o

10 > heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, metilo, ciano y metoxi;

Ar² representa

15 > fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes independientemente son alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₃ o fenilo; o

> naftilo;

• **R¹ᵃ** representa hidrógeno; y **R¹ᵇ** representa

➤ -alquilo C₂₋₄; o

20 ➤ -alquilen C₀₋₁-**Ar¹ᵇ**, en el que **Ar¹ᵇ** representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido con metilo;

• o **R¹ᵃ** y **R¹ᵇ** representan ambos hidrógeno, metilo, etilo o n-propilo;

• o **R¹ᵃ** y **R¹ᵇ**, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado entre:

25 ➤ cicloalquilen C₃₋₆, en el que dicho cicloalquilen C₃₋₆ independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes independientemente son metilo o fluoro;

➤ tetrahidro-2H-piran-4,4-diilo, que no está sustituido, está di- o tetrasustituido con metilo;

➤ tetrahidro-2H-tiopiran-1,1-dióxido-4,4-diilo; o

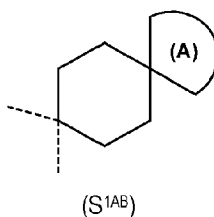
30 ➤ piperidin-4,4-diilo, pirrolidin-3,3-diilo o azetidin-3,3-diilo, en el que el nitrógeno de dicha piperidina, pirrolidina o azetidina independientemente no está sustituido, o está sustituido con -alquilo C₁₋₃, -(alquilen C₀₋₂)-cicloalquilo C₃₋₆, o -L-**R^{N1}**, en el que:

-L- representa -CO-, -SO₂-, *-CO-NH-, *-CO-O- o *-SO₂-NH-, y

R^{N1} representa -alquilo C₁₋₃ o -(alquilen C₀₋₂)-cicloalquilo C₃₋₆;

en los que, en los grupos anteriores, los asteriscos indican el enlace que está conectado al resto de la molécula; o

• R^{1a} y R^{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un sistema de anillo espiro-bicíclico de la estructura (S^{1AB}):

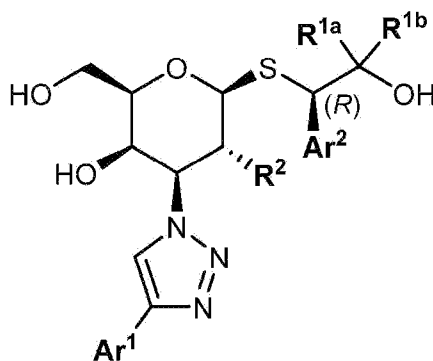


5 en la que el anillo (A) representa un anillo carbocíclico no aromático de 3 a 6 miembros, en el que dicho anillo carbocíclico no aromático de 3 a 6 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo y en el que dicho anillo carbocíclico no aromático de 3 a 6 miembros no está sustituido o está disustituido con fluro; y

R^2 representa hidroxi o alcoxi C_{1-3} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto de fórmula (I) como se define para la reivindicación 1 que también son compuestos de fórmula (I_R),



Fórmula (I_R)

en la que el átomo de carbono al que está unido el grupo Ar^2 está en la configuración absoluta como se dibuja en la fórmula (I_R); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2; en el que Ar^1 representa fenilo mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halógeno, metilo, ciano y metoxi;

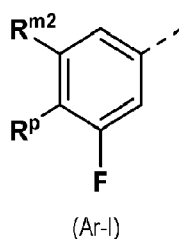
en el que al menos uno de dichos sustituyentes está unido en una posición *meta* o para de dicho fenilo,

➤ en el que, si está presente, el sustituyente en la posición para se selecciona preferentemente entre halógeno, metilo, ciano y metoxi; y

➤ en el que, si está presente, el sustituyente en la posición meta es preferentemente halógeno;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2; en el que Ar^1 representa un grupo fenilo de la estructura:



en la que:

➤ R^{m2} representa halógeno; y

➤ R^p representa hidrógeno, halógeno, metilo, ciano o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; en el que Ar^2 representa:

• fenilo que está mono-, di- o trisustituido; en el que:

5 ➤ un sustituyente está unido en posición orto con respecto al punto de unión de Ar^2 al resto de la molécula; en el que dicho sustituyente es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} , halógeno, hidroxialquilo C_{1-3} o fenilo;

10 ➤ y el otro sustituyente o sustituyentes, si están presentes, están unidos en posición *meta* y/o para con respecto al punto de unión de Ar^2 al resto de la molécula; en el que el sustituyente o sustituyentes son independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fluoroalquilo C_{1-3} o halógeno; o

• heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está mono-, di- o trisustituido independientemente; en el que

➤ un sustituyente está unido en posición orto con respecto al punto de unión de Ar^2 al resto de la molécula; en el que dicho sustituyente es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fluoroalquilo C_{1-3} ;

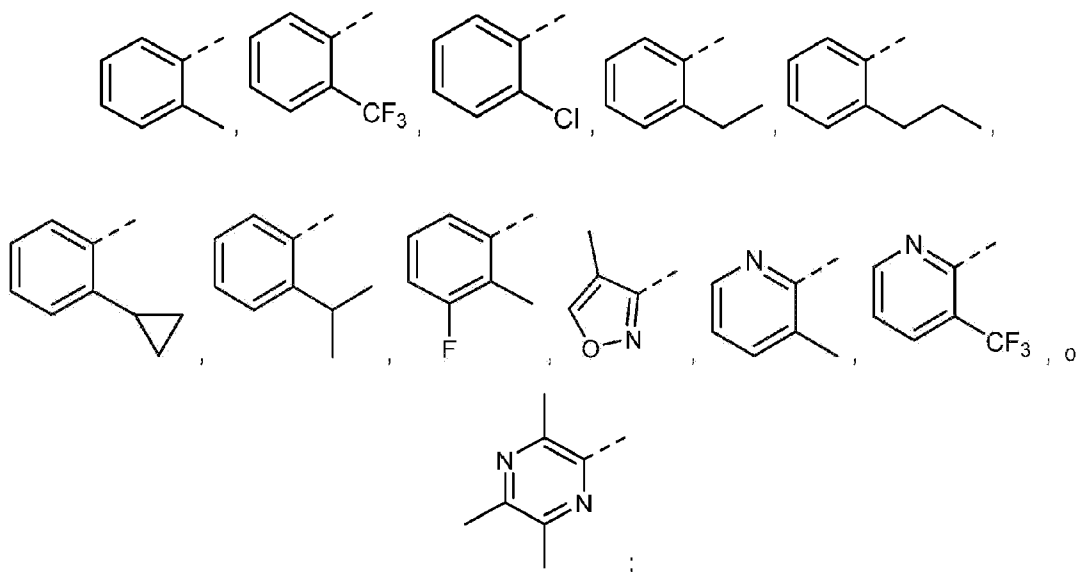
15 ➤ y el otro sustituyente o sustituyentes, si están presentes, son independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fluoroalquilo C_{1-3} o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; en el que Ar^2 representa:

A)

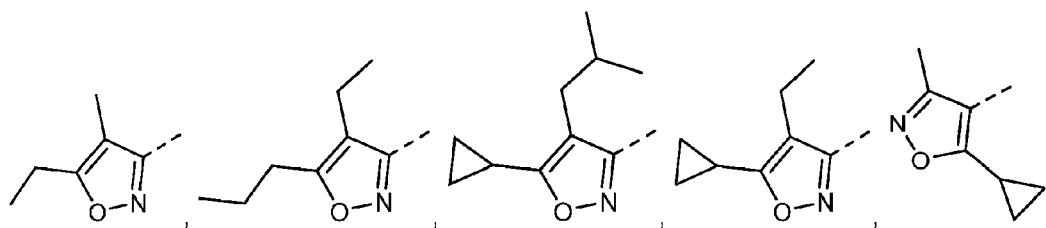
20

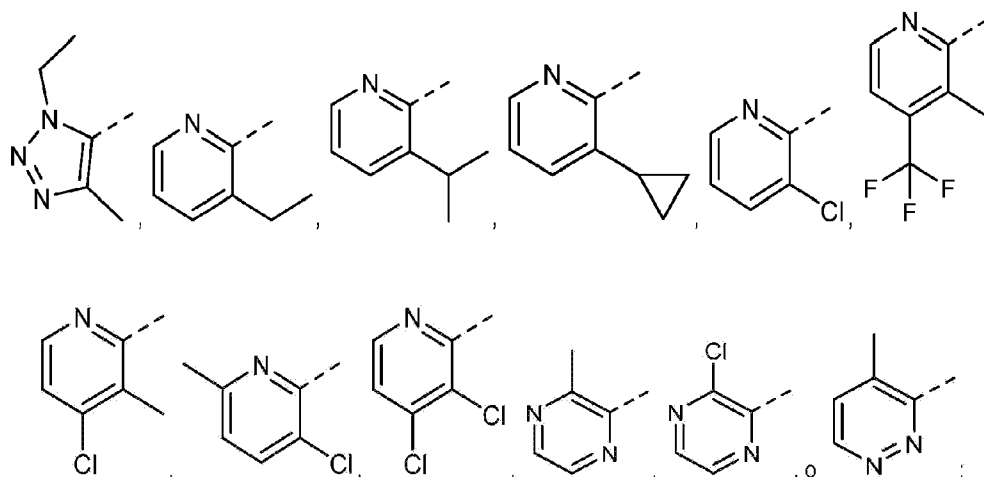


o

25

B)





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; en el que:

• **R^{1a}** representa hidrógeno; y **R^{1b}** representa

➤ -alquilo C₂₋₄;

➤ fenilo que no está sustituido, está mono- o disustituido con metilo; o

• o **R^{1a}** y **R^{1b}** representan ambos metilo, etilo o n-propilo;

10 • o **R^{1a}** y **R^{1b}**, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado entre:

➤ cicloalquileo C₄₋₆, en el que dicho cicloalquileo C₄₋₆ independientemente no está sustituido, está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes independientemente son metilo o fluoro;

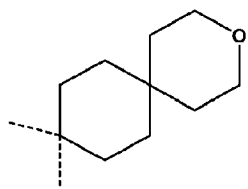
15 ➤ tetrahidro-2H-piran-4,4-diilo; 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4,4-diilo, o 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4,4-diilo;

➤ tetrahidro-2H-piran-1,1-dióxido-4,4-diilo;

➤ piperidin-4,4-diilo, en el que el nitrógeno de dicha piperidina no está sustituido, o está sustituido con -alquilo C₁₋₃, -CO-alquilo C₁₋₃, -CO-O-alquilo C₁₋₃, -CO-NH-ciclopropilo, -SO₂-alquilo C₁₋₃, -SO₂-ciclopropilo o -SO₂-NH-alquilo C₁₋₃; o

20 ➤ azetidin-3,3-diilo, en el que el nitrógeno de dicha azetidina está sin sustituir, o sustituido con -SO₂-alquilo C₁₋₃, -CO-O-alquilo C₁₋₃ o -CO-NH-ciclopropilo; o

• **R^{1a}** y **R^{1b}**, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un sistema de anillo espiro-bicíclico de la estructura:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; en el que **R²** representa metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-bromofenil)-2-hidroxi-etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-isopropilfenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(o-tolil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-etilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-propilfenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-isobutilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-pentilfenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-[1,1'-bifenil]-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 25 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(naftalen-1-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-metilpiridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-metilisoxazol-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 35 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-dimetiltiazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 40 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-metiltiofen-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-etil-2-hidroxi-1-(3-metilisoxazol-4-il)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-2-hidroxi-1-(2-(trifluorometil)fenil)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 45 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2S)-2-hidroxi-1-(2-(trifluorometil)fenil)butil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (3R,4R,5R,6R)-2-((R)-2-(1-hidroxiciclobutil)-2-(o-tolil)etil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxi-3,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-(1-hidroxi-3-metilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2R,3R)-1-hidroxi-2,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2R,3S)-1-hidroxi-2,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2S,3R)-1-hidroxi-2,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2S,3S)-1-hidroxi-2,3-dimetilciclobutil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclopentil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 25 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-2,2,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 35 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 40 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 45 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-clorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-hidroxiciclopentil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxipiperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-N-metilpiperidin-1-sulfonamida;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 1-(4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-ona;
- 25 N-ciclopropil-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
- 4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de metilo;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(naftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 4-(1-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorobenzonitrilo;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-isopropilfenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 40 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-ciclopropilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-(2-(2-hidroxietil)fenil)-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 45 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-2-hidroxi-2-fenil-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2S)-2-hidroxi-2-fenil-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-2-hidroxi-2-(o-tolil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2S)-2-hidroxi-2-(o-tolil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)propil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 10 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 15 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2,3-diclorofenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-ciclopropilfenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 25 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-ciclopropil-4-isobutilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 30 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 35 4-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido;
- 1,1-dióxido de 4-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-jidroxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 3-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de metilo;
- 45 N-ciclopropil-3-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida;

- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-cloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 10 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(2-(trifluorometil)fenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-4-(((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)tetrahidro-2H-tiopirano;
- 15 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(o-tolil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-isopropilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-ciclopropilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 25 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilpiridazin-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpirazin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(2-isopropilfenil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(2-ciclopropilfenil)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(1-etil-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(5-etil-4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 45 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(((R)-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tio)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;

- 1, 1-dióxido de 4-hidroxi-4-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(4-metilisoxazol-3-il)metil)tetrahidro-2H-tiopirano;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-3-metilisoxazol-4-il)(1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-4-etilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-4-isobutilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 10 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-cloropirazin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-cloro-3-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 15 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-etilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3,4-dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,6-dicloropiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 20 (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 25 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-ciclopropil-4-metilisoxazol-3-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(4-etil-5-propilisoxazol-3-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 30 2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-cloro-6-metilpiridin-2-il)(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3,6-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 9-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(3-metilpiridin-2-il)metil)-3-oxaspiro[5.5]undecan-9-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-5-etoxi-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 40 1-(ciclopropilsulfonil)-4-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-4-ol;
- 1-(4-hidroxi-4-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 45 N-ciclopropil-4-hidroxi-4-((R)-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)(2-(trifluorometil)fenil)metil)piperidin-1-carboxamida;
- (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;

((2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

5 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

10 (2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(3,4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

15 (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol; o

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)(3-metilpiridin-2-il)metil)tio)-4-(4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

25 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de la fibrosis de órganos; enfermedades y trastornos hepáticos; enfermedades y trastornos cardiovasculares; enfermedades y cánceres proliferativos celulares; enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunitarios; enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal; enfermedades y trastornos pancreáticos; enfermedades y trastornos asociados a una angiogénesis anómala; enfermedades y trastornos asociados al cerebro; dolor neuropático y neuropatía periférica; enfermedades y trastornos oculares; lesión renal aguda y enfermedad renal crónica; enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales; o rechazo de trasplantes.

30 13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la fibrosis de órganos; enfermedades y trastornos hepáticos; enfermedades y trastornos cardiovasculares; enfermedades y cánceres proliferativos celulares; enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunitarios; enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal; enfermedades y trastornos pancreáticos; enfermedades y trastornos asociados a una angiogénesis anómala; enfermedades y trastornos asociados al cerebro; dolor neuropático y neuropatía periférica; enfermedades y trastornos oculares; lesión renal aguda y enfermedad renal crónica; enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales; o rechazo de trasplantes.

40