

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 075**

51 Int. Cl.:

C07H 19/056 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2020** **PCT/US2020/024548**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2020** **WO20198266**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2020** **E 20719877 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024** **EP 3947407**

54 Título: **Inhibidores de moléculas pequeñas de galectina-3**

30 Prioridad:

26.03.2019 US 201962823684 P

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

28.10.2024

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

LIU, CHUNJIAN;
YOON, DAVID S.;
WANG, WEI;
FENG, JIANXIN;
ELLSWORTH, BRUCE A. y
REGUEIRO-REN, ALICIA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 984 075 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de moléculas pequeñas de galectina-3

5 Antecedentes de la invención

La galectina-3 (Gal-3) es una lectina de unión a β -galactósidos de aproximadamente 30 KDa (Cell 76: 597-598), que está implicada en la regulación de procesos inflamatorios y fibróticos. (*Immunological Reviews* 230: 160-171). En caso de inflamación incontrolada y condición profibrótica, Gal-3 estimula la proliferación y transformación de fibroblastos y participa en la producción de colágeno (*Circulation* 110:3121-3128).

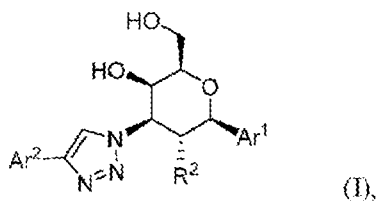
Gal-3 se localiza en muchas ubicaciones celulares, tales como el citoplasma, el núcleo y la superficie celular. Gal-3 también es secretada por diversos tipos celulares, principalmente macrófagos y monocitos en el torrente sanguíneo (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 351:336-343). Hay múltiples líneas de evidencia en la literatura que respaldan la participación de Gal-3 en el desarrollo del proceso fibrótico en múltiples órganos tales como pulmón (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185: 537-546), hígado (*PNAS* 103:5060-5065) y riñón (*Am. J. Pathol.* 172:288-298). Gal-3 también se ha identificado como un biomarcador de insuficiencia cardíaca, lo que indica que la modulación de Gal-3 tiene posibles usos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (*Curr. Heart Fail. Rep.* 7:1-8). La modulación de Gal-3 puede utilizarse en el tratamiento del cáncer, ya que Gal-3 está implicada en el crecimiento y la diferenciación celular desempeñando un papel crítico en las rutas angiogénicas, apoptóticas y metastásicas (Galectin-3C: Human Lectin for Treatment of Cancer. ACS Symposium Series, Vol. 1115. Capítulo 12, 195-23). Recientemente, se ha demostrado que los inhibidores de Gal-3 tienen efectos positivos cuando se utilizan en inmunoterapia combinada (Galectin Therapeutics. Comunicado de prensa, 7 de febrero de 2017).

Varias publicaciones y solicitudes de patente describen inhibidores sintéticos de Gal-3 que se están explorando como agentes antifibróticos. Ejemplos recientes de este enfoque son los documentos WO2005113568, WO2005113569, US2014067986, WO2014067986, WO2017080971, WO2016120403, US20140099319, WO2014067986 y WO2018209255. Los documentos WO2018011094 y WO2016120403 divulgan compuestos de alfa-D-galactósido adecuados para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la unión de una galectina. El documento WO2018209255 divulga compuestos que tienen afinidad de unión con proteínas galectina, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades.

Descripción de la invención

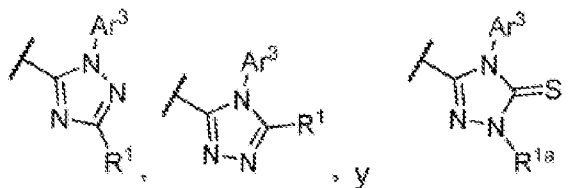
La presente divulgación se refiere a compuestos de la presente invención, que inhiben Gal-3 e incluyen sales farmacéuticamente aceptables y composiciones que comprenden dichos compuestos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Ar¹ se selecciona independientemente entre



Ar² es independientemente fenilo o naftilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

Ar³ se selecciona independientemente entre fenilo, piridinilo y benzotiazolilo; y en donde cada resto de anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R¹ y R^{1a} son independientemente H o alquilo C₁₋₄; y

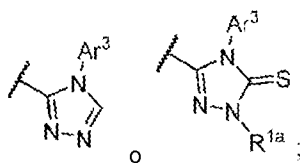
R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄,

-OCH₂C(O)OH, -OCH₂C(O)N(alquilo C₁₋₂)(CH₂)₂NH(alquilo C₁₋₄),

-OCH₂C(O)-(cicloalquilo C₃₋₆), y -OCH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₄).

En un segundo aspecto, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

Ar¹ es independientemente



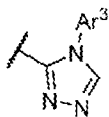
Ar² es independientemente fenilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

Ar³ se selecciona independientemente entre fenilo, piridinilo y benzotiazolilo; y en donde cada resto de anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

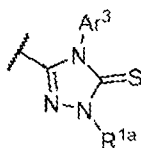
R^{1a} es independientemente H o alquilo C₁₋₄; y

R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -OCH₂C(O)OH, y -OCH₂C(O)N(alquilo C₁₋₂)(CH₂)₂NH(alquilo C₁₋₄).

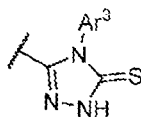
En otro aspecto, en donde Ar¹ es



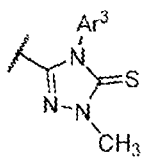
En otro aspecto, en donde Ar¹ es



En otro aspecto, en donde Ar¹ es

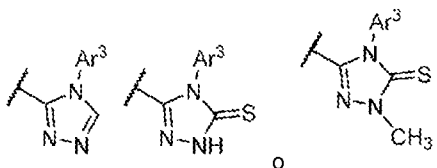


En otro aspecto, en donde Ar¹ es



En un tercer aspecto, dentro del alcance del segundo aspecto, en donde:

Ar¹ es independientemente



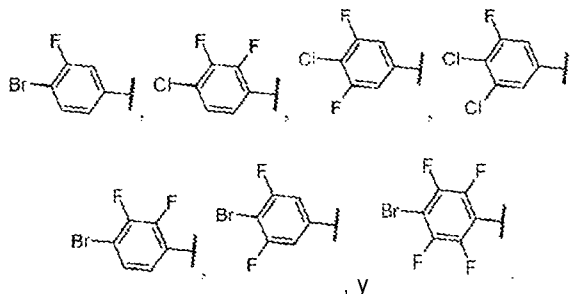
5 Ar² es independientemente fenilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl y Br;

Ar³ es independientemente fenilo o benzotiazolilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre Cl, CH₃, CF₃ y -OCF₃; y

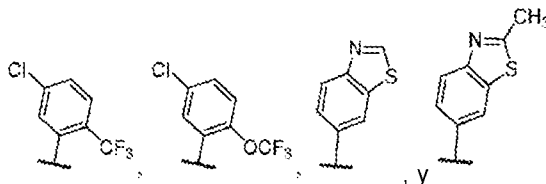
10 R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, -OCH₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CF₂CHF₂, -OCH₂C(O)OH, y -OCH₂C(O)N(CH₃)(CH₂)₂NH(CH₃).

En un cuarto aspecto, dentro del alcance del segundo o del tercer aspecto, en donde:
Ar² se selecciona independientemente entre:

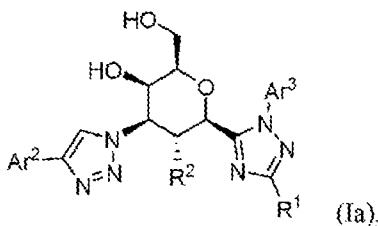
15



20 En un quinto aspecto, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos segundo a cuarto, Ar³ se selecciona independientemente entre:



25 En un sexto aspecto, dentro del alcance del primer aspecto, en donde el compuesto es de Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

30

Ar² es independientemente fenilo o naftilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

35

Ar³ se selecciona independientemente entre fenilo, piridinilo y benzotiazolilo; y en donde cada resto de anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R¹ es independientemente alquilo C₁₋₄; y

40

R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, -OCH₂C(O)-(cicloalquilo C₃₋₆), y -

$\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$.

En un séptimo aspecto, dentro del alcance del sexto aspecto, en donde:

- 5 Ar^2 es independientemente fenilo o naftilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre ciano, F, Cl, Br, CH_3 y $-\text{OCH}_3$;

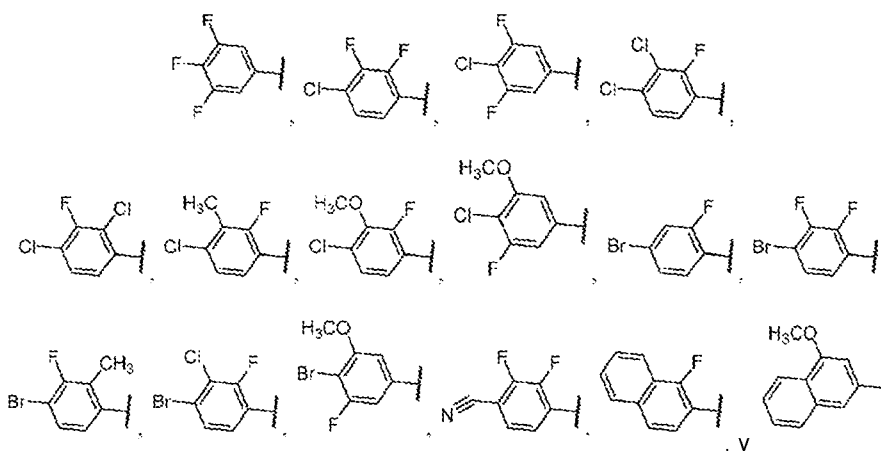
Ar^3 se selecciona independientemente entre fenilo, piridinilo y benzotiazolilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre Cl, CF_3 , $-\text{OCF}_3$ y ciclopropilo;

10

R^1 es CH_3 ; y

R^2 se selecciona independientemente entre hidroxilo, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{ciclopropilo})$, y $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$.

- 15 En un octavo aspecto, dentro del alcance del sexto o del séptimo aspecto, en donde: Ar^2 se selecciona independientemente entre:



20

En un noveno aspecto, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos primero a octavo, en donde R^2 es hidroxilo.

25

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ejemplificados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1 a 75 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de los Ejemplos 26 a 75 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

A menos que se especifique de otro modo, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado formado por 1 a 6 carbonos. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la porción de hidrocarburo que están compuestos por 1 a 6 carbonos. "Halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados, desde monohalo hasta perhalo. "Ariilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono en donde uno o ambos anillos son aromáticos. Ejemplos representativos de grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. "Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando no se especifica la ubicación de una unión de enlace, el enlace puede realizarse en cualquier ubicación apropiada como entienden los expertos en la materia. Las combinaciones de sustituyentes y los patrones de enlace son solo aquellos que dan como resultado compuestos estables como entienden los expertos en la materia. Los términos entre paréntesis y paréntesis múltiples pretenden aclarar las relaciones de enlace a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término, tal como ((R)alquilo), significa un sustituyente alquilo que está sustituido a su vez con el sustituyente R.

40

45

50

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad

55

fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden prepararse según técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos incluyendo enantiómeros y diastereómeros. En la técnica se conocen los métodos para preparar y separar estereoisómeros. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye los atropoisómeros y los isómeros rotacionales.

La invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado que suele emplearse. Dichos compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

MÉTODOS BIOLÓGICOS

TAMPÓN DE ENSAYO Composición: HEPES 25 mM, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,005 %, BSA al 0,05 % preparado en agua estéril (todos reactivos de Sigma).

CONTROLES:

Control positivo: DMSO al 100 % (1 μl) + hGal-3 etiquetada con His (20 μl) + B-ASF (20 μl) + Anticuerpo anti-His Terbio (5 μl) + Anticuerpo Estrep d2 (5 μl).

Control negativo: DMSO al 100 % (1 μl) + hGal-3 etiquetada con His (20 μl) + Anticuerpo anti His Terbio (5 μl) + Anticuerpo Estrep d2 A (5 μl).

PREPARACIÓN DE SOLUCIONES MADRE:

	Conc. de solución madre	Conc. intermedia	Conc. de ensayo final	Volumen
hGal-3 etiquetada con His	49,82 μM o puede variar lote a lote	2,525X	15 nM	20 μl
B-ASF	25 μM	2,525X	15 nM	20 μl
Compuestos	20 mM en DMSO al 100 %	Diversas concentraciones DMSO al 100 %	Diversas concentraciones DMSO al 2 %	1 μl
Ac anti-His Tb	5,75 μM	(10X) 10 nM	1 nM	5 μl
Estrep d2	16,67 μM	(10X) 200 nM	20 nM	5 μl
Volumen de ensayo total				51 μl

PROTOCOLO: Los ensayos de Gal-3 se realizaron en placas Opti blancas de 384 en tres réplicas a temperatura ambiente con agitación suave a 250-300 rpm. De las soluciones madre originales, se prepararon concentraciones de solución madre activa de 2,525X de Gal-3 humana (hGal-3) recombinante etiquetada con His y de B-ASF. De la solución madre activa, se añadieron a las placas 20 μl de hGal-3 (15 nM) y 20 μl de B-ASF (15 nM). En control negativo, sólo se añadió hGal-3. Se preparó un intervalo de concentraciones de soluciones madre activa 50x para los compuestos en DMSO al 100 %. Se añadieron alícuotas de 1 μl de los compuestos a los pocillos y se preincubó con 20 μl de hGal-3 por pocillo durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 20 μl de B-ASF y se incubó durante 1 hora más. Para detectar la señal, se añadieron 5 μl (conc. final de 1,0 nM) de anticuerpo anti-His marcado con terbio y se incubó durante 30 min, seguido de la adición de 5 μl (conc. final de 20 nM) de estreptavidina d2, e incubación durante 1 hora más. La señal de ensayo se detectó utilizando el protocolo de cribado de HTRF (Longitud de onda de excitación = 340 nm, longitud de onda de emisión = 615 nm/665 nm) en el lector de etiquetas múltiples Envision 2104. Los datos se analizaron utilizando Toolset y Curve Master. Los resultados se informan en la sección experimental (CI₅₀

en μM).

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y MÉTODOS DE USO

- 5 Los compuestos de la presente invención inhiben Gal-3. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar a un paciente que padece una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis de órganos (incluyendo hígado, riñón, pulmón, corazón y piel), enfermedades y afecciones hepáticas (incluyendo hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, fallo regenerativo, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hipofunción hepática y trastorno de la circulación sanguínea hepática), enfermedades proliferativas celulares, cánceres y afecciones (incluyendo tumor sólido, metástasis tumoral sólida, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia
15 linfocítica crónica (LLC)) y metástasis invasiva de células cancerosas), enfermedades y afecciones inflamatorias (incluyendo psoriasis, nefropatía y neumonía), enfermedades y afecciones del tubo gastrointestinal (incluyendo síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y secreción pancreática anómala), enfermedades y afecciones renales, enfermedades y afecciones asociadas a las vías urinarias (incluyendo hiperplasia
20 prostática benigna o síntomas asociados a la enfermedad neuropática de la vejiga, tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del conducto raquídeo y síntomas derivados de la diabetes), enfermedades y afecciones de las vías urinarias bajas (incluyendo la obstrucción de las vías urinarias bajas), enfermedades y afecciones inflamatorias de las vías urinarias bajas (incluyendo disuria y polaquiuria), enfermedades y afecciones pancreáticas, enfermedades y afecciones asociadas a la angiogénesis anómala (incluyendo obstrucción arterial), esclerodermia, enfermedades y afecciones asociadas al cerebro (incluyendo infarto cerebral y hemorragia cerebral),
25 dolor neuropático y neuropatía periférica, enfermedades y afecciones oculares (incluyendo degeneración macular senil (DMS), retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial y cicatrización de cirugía de glaucoma con filtración) con un compuesto de la presente invención.

30 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar la fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis arterial y esclerosis sistémica que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

35 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar la fibrosis de órganos (incluyendo el hígado, riñón, pulmón, corazón y piel) que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

40 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones hepáticas (incluyendo hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, fallo regenerativo, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hipofunción hepática y trastorno de la circulación sanguínea hepática), que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

45 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades celulares proliferativas, cánceres y afecciones (incluyendo tumor sólido, metástasis tumoral sólida, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (LLC)) y metástasis invasiva de células cancerosas) que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones inflamatorias (incluyendo psoriasis, nefropatía y neumonía) que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

50 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones del tracto gastrointestinal (incluyendo el síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y secreción pancreática anómala) que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

55 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones renales que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

60 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones asociadas al tracto urinario (incluyendo hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados a enfermedad neuropática de la vejiga, tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del conducto raquídeo y síntomas derivados de la diabetes) que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

65 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones del tracto urinario inferior (incluyendo la obstrucción del tracto urinario inferior), enfermedades y afecciones inflamatorias de las vías urinarias bajas (incluyendo disuria y polaquiuria) que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones pancreáticas que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

5 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones asociadas a la angiogénesis anómala (incluyendo obstrucción arterial) que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

10 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones asociadas al cerebro (incluyendo infarto cerebral y hemorragia cerebral) que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar el dolor neuropático y la neuropatía periférica que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

15 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedades y afecciones oculares (incluyendo la degeneración macular senil (DMS), retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial y cicatrización de cirugía de glaucoma con filtración) que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un paciente.

20 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones en las que Gal-3 desempeña un papel.

25 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección en la que la inhibición de la actividad fisiológica de Gal-3 es útil, tal como enfermedades en las que un receptor de Gal-3 participa, está implicada en la etiología o patología de la enfermedad o está asociada de otro modo con al menos un síntoma de la enfermedad.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agentes distintos.

30 "Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente necesaria para proporcionar un beneficio significativo para el paciente tal como lo entienden los facultativos del campo del dolor.

35 "Paciente" significa una persona afectada por dolor y que es adecuada para la terapia tal como lo entienden los facultativos del campo.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", y los términos relacionados se utilizan como lo entienden los facultativos del campo.

40 Los compuestos de la presente invención se proporcionan generalmente como composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que es necesaria para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los vehículos conocidos convencionalmente
45 que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes, incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan utilizando técnicas de formulación comunes y para las composiciones generalmente se utilizan excipientes (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) convencionales. Véanse, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición, Mack Publishing Company,
50 Easton, PA (1985).

Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1.000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1.000 mg. Generalmente, estarán presentes otros agentes antirretrovíricos en
55 un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase utilizados clínicamente. Normalmente, esto es 0,25-1.000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas habitualmente están en intervalos de unidad de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg/ml, 10
60 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los métodos orales y parenterales. En general, la posología será similar a la de otros agentes utilizados clínicamente. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se precisa más compuesto por vía oral y menos por
65 vía parenteral. La posología específica, sin embargo, la determinará un médico utilizando un criterio médico adecuado.

MÉTODOS QUÍMICOS

Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede realizarse de otras maneras específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma.

- 5 Por lo tanto, los ejemplos deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores y, por lo tanto, se pretende que estén abarcados todos los cambios que se encuentren dentro del significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones.

10 Condiciones de LCMS:

Los análisis LCMS se realizaron en el sistema Waters Acquity UPLC junto con Waters TUV y un detector de masas SQ (UV a 200 nm) utilizando los siguientes métodos:

- 15 Método A: Columna: BEH C18 2,1 × 50 mm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 2-98 % durante 1,6 minutos; Flujo: 0,8 ml/min.

- Método B: Columna: XBridge BEH XP C18 (2,1 × 50 mm); 2,5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua, Acetonitrilo (95:5); Fase móvil B: TFA al 0,1 % en agua, Acetonitrilo (5:95); Gradiente = B al 0-100 % durante 3 minutos; Temperatura: 50 °C; Caudal: 1,1 ml/min.

- Método C: Columna: XBridge C18 2,1 × 50 mm, 1,7 µm; Fase móvil A: ACN al 5 % - Agua al 95 % - Acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: ACN al 95 % - Agua al 5 % - Acetato de amonio 10 mM; Gradiente = B al 0-100 % durante 3 minutos; Caudal: 1 ml/min. Temperatura: 50 °C.

- 25 Los análisis por HPLC se realizaron en el sistema de HPLC Shimadzu LC10-AT acoplado a un detector UV SPD-10AV con uno de los siguientes métodos. Se determinó que todos los compuestos finales tenían una pureza ≥ 95 %.

- 30 Método A: (Columna YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 minutos, a continuación, una retención de 1 minuto en B al 100 %; Flujo: 1 ml/min).

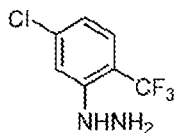
- Método B: Columna Phenomenex Luna 3u C18 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 u 8 minutos, a continuación, una retención de 1 minuto en B al 100 %; Flujo: 4 ml/min;

- Método C: Columna: Columna Ortogonal Sunfire C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 10-100 % durante 15 minutos; Flujo: 0,5 ml/min).

- 40 Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron en un sistema de HPLC preparativa Shimadzu LC-8 acoplado a un detector UV SPD 20. Las condiciones detalladas se describen en los procedimientos experimentales.

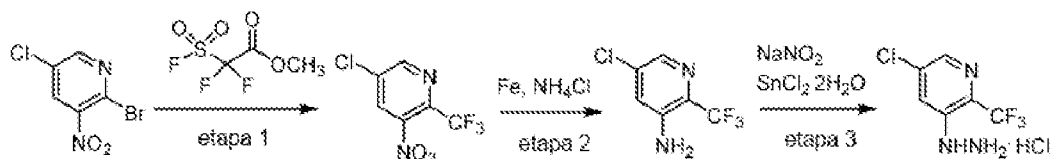
Preparación de intermedios de hidracina

- 45 1. (5-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)hidrazina



- 50 A una solución de 5-cloro-2-(trifluorometil)anilina (6,0 g, 30,7 mmol) en ácido acético (16,1 ml, 281 mmol) a temperatura ambiente se añadió HCl concentrado (32 ml, 1.053 mmol). A la suspensión resultante a 0 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (2,54 g, 36,8 mmol) en agua (9,2 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de añadir una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (15,23 g, 67,5 mmol) en HCl concentrado (32 ml, 1.053 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El sólido precipitante se recogió mediante filtración con succión, a continuación, se disolvió en agua (100 ml), se basificó con una solución de NaOH 6 N hasta pH 9 y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). El extracto combinado se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta obtener un sólido bruto. El bruto se purificó con una columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para proporcionar (5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)hidrazina (5,35 g, 25,4 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 210,9/212,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,36-7,44 (m, 2H), 6,79 (d a, *J* = 7,92 Hz, 1H).

2. Clorhidrato de 5-cloro-3-hidrazineil-2-(trifluorometil)piridina



Etapa 1. 5-Cloro-3-nitro-2-(trifluorometil)piridina

- 5 Se calentó una mezcla de 2-bromo-5-cloro-3-nitropiridina (1,00 g, 4,21 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,971 g, 5,05 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,963 g, 5,05 mmol) en DMF (10 ml) a 85 °C durante 16 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado al vacío casi hasta sequedad. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (180 ml), se lavó con agua (3 x 40 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto deseado, 5-cloro-3-nitro-2-(trifluorometil)piridina (0,578 g, 2,55 mmol, rendimiento del 60,6 %), se aisló en forma de un aceite de color amarillo claro mediante cromatografía ultrarrápida (80 g de gel de sílice, carga sólida, acetato de etilo al 5-20 %/hexano). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

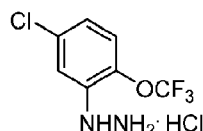
Etapa 2. 5-Cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-amina

- 15 Se calentó una mezcla de 5-cloro-3-nitro-2-(trifluorometil)piridina (0,578 g, 2,55 mmol), cloruro de amonio (0,682 g, 12,76 mmol) y malla de hierro (0,570 g, 10,21 mmol) en etanol (15 ml) y agua (1,5 ml) a 80 °C durante 15 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con THF (15 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado al vacío hasta sequedad. Al residuo se añadió agua (15 ml) y una solución de NaHCO₃ saturada (3 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 40 ml). El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (40 g de gel de sílice, carga sólida, acetato de etilo al 10-20 %/hexano) para proporcionar 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-amina (0,371 g, 1,887 mmol, rendimiento del 74,0 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 196,9 [M+H]⁺.

Etapa 3. Clorhidrato de 5-cloro-3-hidrazineil-2-(trifluorometil)piridina

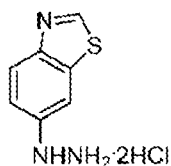
- 25 A una solución de 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-amina (0,300 g, 1,526 mmol) en ácido acético (0,8 ml, 13,97 mmol) a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,6 ml, 52,7 mmol). A la mezcla resultante a -5 a 0 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (0,126 g, 1,832 mmol) en agua (0,5 ml) durante 5 min. La mezcla se agitó a -5 a 5 °C durante 45 min antes de preparar una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (0,758 g, 3,36 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1,6 ml, 52,7 mmol), preenfriada a 0 °C, durante 10 min. La mezcla se agitó a -5 a 5 °C durante 2 h. A la mezcla se añadió metanol (5 ml) y la sal inorgánica insoluble se eliminó mediante filtración con succión. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 12 ml. El residuo se sometió a HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD 5u 30 x 100 mm; Disolvente A: H₂O al 90 %-metanol al 10 %-TFA al 0,1 %, Disolvente B: metanol al 10 %-H₂O al 90 %-TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 0-100 % durante 10 min; Caudal: 40 ml/min) con múltiples inyecciones. Las fracciones correctas se combinaron y concentraron al vacío hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. Al residuo se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se liofilizó para proporcionar 5-cloro-3-hidrazineil-2-(trifluorometil)piridina, HCl (50 mg, 0,202 mmol, rendimiento del 13,2 %) en forma de un sólido de color beige.

3. Clorhidrato de (5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)hidrazina



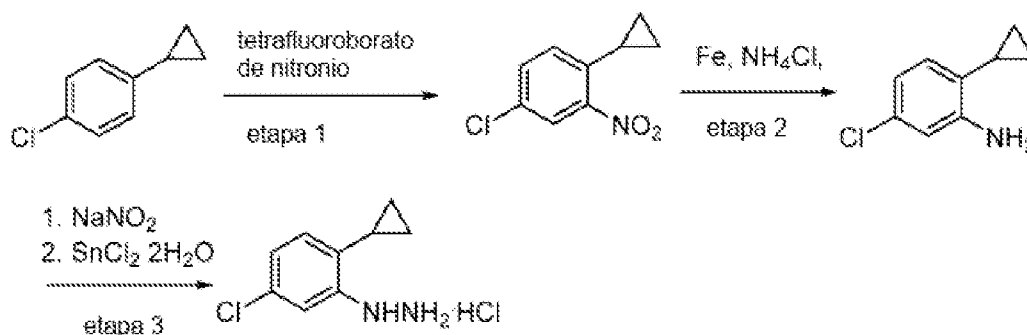
- 45 A una solución de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)anilina (1,269 g, 6,0 mmol) en ácido acético (3,0 ml, 52,4 mmol) a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico concentrado (6,0 ml, 197 mmol) en una porción. A la mezcla resultante a -10 a -5 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (0,497 g, 7,20 mmol) en agua (1,8 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a -5 a 0 °C durante 45 min antes de añadir una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (2,98 g, 13,20 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (6,0 ml, 197 mmol), preenfriada a 0 °C, durante 10 min. La mezcla se agitó a -10 a 0 °C durante 2 h. El producto precipitante, (5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)hidrazina, HCl (2 g, 6,0 mmol, rendimiento del 100 %), se recogió en forma de un sólido pálido mediante filtración por succión y se secó a 50 °C al vacío. MS (ESI) m/z: 226,9 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,36 (dc, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H).

4. Diclorhidrato de 6-hidrazineilbenzo[d]tiazol



A una solución de benzo[d]tiazol-6-amina (0,901 g, 6,0 mmol) en ácido acético (3,0 ml, 52,4 mmol) a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico concentrado (6,0 ml, 197 mmol) en una porción. A la mezcla resultante a -10 a -5 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (0,497 g, 7,20 mmol) en agua (1,8 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a -5 a 0 °C durante 45 min antes de añadir una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (2,98 g, 13,20 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (6,0 ml, 197 mmol), preenfriada a 0 °C, durante 10 min. La mezcla se agitó a -10 a 0 °C durante 2 h. El producto precipitante, 6-hidrazineilbenzo[d]tiazol, 2 HCl (1,68 g, 6,0 mmol, rendimiento del 100 %, 85 % puro), se recogió en forma de un sólido pálido mediante filtración por succión y se secó al vacío. MS (ESI) m/z : 165,9 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,19 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H).

5. Clorhidrato de 5-cloro-2-ciclopropilfenilhidrazina



Etapla 1. 4-Cloro-1-ciclopropil-2-nitrobenceno

A una solución de 1-cloro-4-ciclopropilbenceno (1,0 g, 6,55 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) a 0 °C se añadió tetrafluoroborato de nitronio (14,41 ml, 7,21 mmol, solución 0,5 M en sulfolano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (40 ml) y agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto, que se sometió a cromatografía ultrarrápida (80 g de gel de sílice, acetato de etilo al 0-20 %/hexano) para producir 4-cloro-1-ciclopropil-2-nitrobenceno (350 mg, 1,771 mmol, rendimiento del 27,0 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,37 (tt, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 1,15-1,05 (m, 2H), 0,77-0,65 (m, 2H).

Etapla 2. 5-Cloro-2-ciclopropilanilina

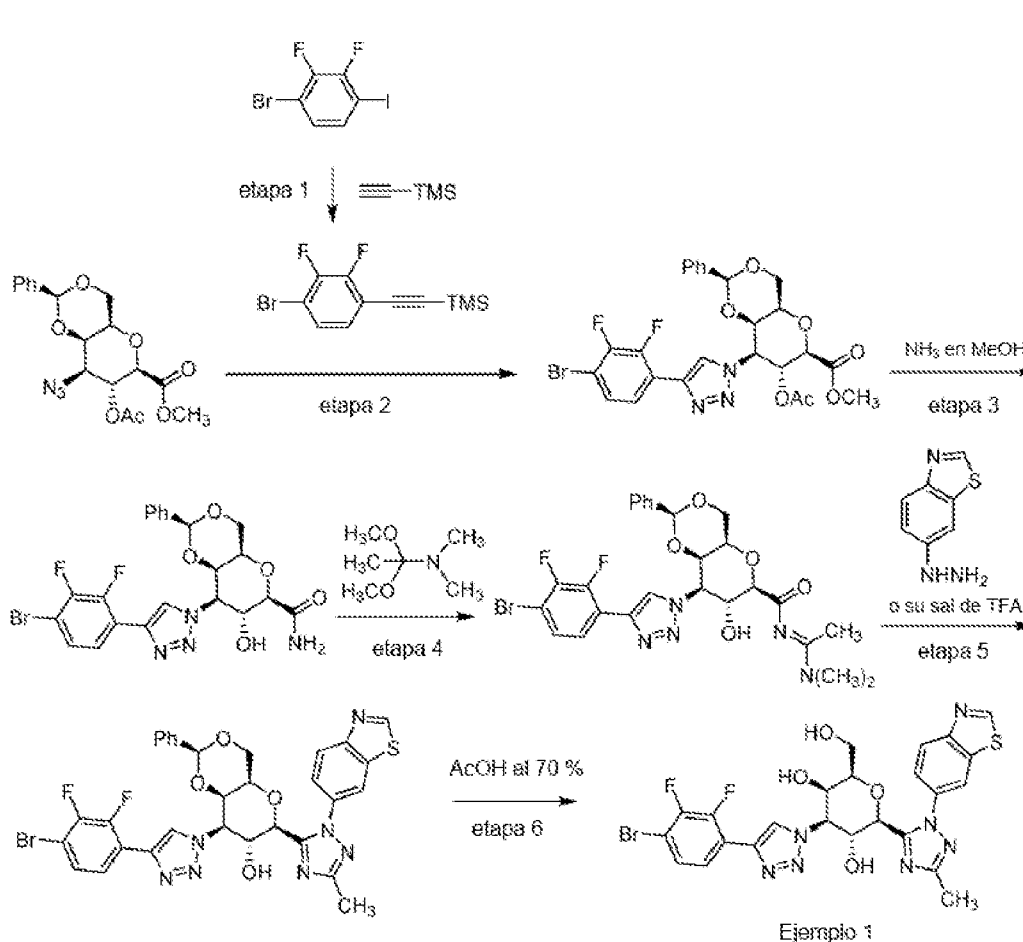
Se calentó una mezcla de 4-cloro-1-ciclopropil-2-nitrobenceno (0,33 g, 1,670 mmol), cloruro de amonio (0,447 g, 8,35 mmol) y malla de hierro (0,373 g, 6,68 mmol) en etanol (7,6 ml) y agua (0,76 ml) a 80 °C durante 5 h. Se añadieron más malla de hierro (200 mg), agua (0,1 ml) y cloruro de amonio (300 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante otras 5 h. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), agua (10 ml) y se filtró a través de Celite. La capa orgánica del filtrado se separó y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (24 g de gel de sílice, acetato de etilo al 0-35 %/hexano) para proporcionar 5-cloro-2-ciclopropilanilina (280 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 168,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, cloroformo- d) δ 6,96 (dt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,69-6,60 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 2H), 0,63-0,44 (m, 2H).

Etapla 3. Clorhidrato de 5-cloro-2-ciclopropilfenilhidrazina

A una solución de 5-cloro-2-ciclopropilanilina (0,312 g, 1,861 mmol) en ácido acético (0,94 ml, 16,4 mmol) a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,8 ml, 59,2 mmol) en una porción. A la mezcla resultante a -10 a -5 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (0,154 g, 2,23 mmol) en agua (0,55 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a -5 a 0 °C durante 45 min antes de añadir una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (0,776 g, 4,09 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1,8 ml, 59,2 mmol), preenfriada a 0 °C, durante 10 min. La mezcla se agitó a -10 a 5 °C durante 2 h. El producto precipitante, 5-cloro-2-ciclopropilfenilhidrazina, HCl (465 mg,

rendimiento del 114 %), se recogió en forma de un sólido pálido mediante filtración por succión y se secó al vacío. MS (ESI) m/z : 183,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1. (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(1-(Benzo[*d*]tiazol-6-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,5-diol



Etapa 1. ((4-Bromo-2,3-difluorofenil)etnil)trimetilsilano

- 10 A una mezcla desgasificada de 1-bromo-2,3-difluoro-4-yodobenceno (0,512 g, 1,606 mmol), yoduro de cobre (I) (0,007 g, 0,037 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,023 g, 0,032 mmol) en TEA (3 ml) a temperatura ambiente se añadió etniltrimetilsilano (0,238 ml, 1,69 mmol) durante 20 min. Se observó una reacción ligeramente exotérmica. La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 65 °C durante 3 h, a continuación, se diluyó con hexanos (10 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna ultrarrápida de gel de sílice, eluyendo con hexano para producir ((4-bromo-2,3-difluorofenil)etnil)trimetilsilano (425 mg, 1,470 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,20-7,24 (m, 1H), 7,03-7,13 (m, 1H), 0,24-0,29 (m, 9H).

20 Etapa 2. (2*S*,4*aR*,6*R*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-acetoxi-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo

- 25 A una solución de (4*aR*,6*R*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-acetoxi-8-azido-2-fenilhexahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo (0,425 g, 1,126 mmol) en DMF (3,85 ml) y H_2O (1,54 ml) se añadieron (+)-L-ascorbato de sodio (0,223 g, 1,13 mmol), sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,253 g, 1,01 mmol) y ((4-bromo-2,3-difluorofenil)etnil)trimetilsilano (0,425 g, 1,470 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se mezcló con agua enfriada con hielo (12 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido marrón se recogió mediante filtración por succión. El sólido se mezcló con una mezcla de CHCl_3 (40 ml) y MeOH (4 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo, se agitó durante 10 min y se sometió a filtración cuando estaba caliente. El residuo sólido se lavó con CHCl_3 (8 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (15 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se sometió a filtración. La torta de filtración se recogió y se secó al vacío a 50 °C durante la noche para dar (2*S*,4*aR*,6*R*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-acetoxi-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-*d*][1,3]dioxina-6-carboxilato

de metilo (0,668 g, rendimiento del 100 %). MS (ESI) m/z : 594,2 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,30 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,8, 6,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,59-7,33 (m, 6H), 5,88 (dd, $J = 11,0, 9,6$ Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,22 (dd, $J = 11,0, 3,3$ Hz, 1H), 4,58-4,37 (m, 2H), 4,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 12,8, 1,8$ Hz, 1H), 3,77-3,83 (m, 4H), 1,86 (s, 3H).

5 Etapa 3. (2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxina-6-carboxamida

10 Se añadió amoníaco en metanol (7 N) (700 ml, 490 mmol), preenfriado en nevera, a (2S,4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-acetoxi-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo (0,668 g, 1,13 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un matraz cerrado herméticamente durante 18 h. La mezcla (ahora solución transparente) se concentró al vacío para dar (2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxina-6-carboxamida (0,604 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco: MS (ESI) m/z : 537,2 $[M+H]^+$.

15 Etapa 4. (2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-((E)-1-(dimetilamino)etiliden)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxina-6-carboxamida

20 Se calentó una mezcla heterogénea de (2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxina-6-carboxamida (0,604 g, 1,13 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletan-1-amina (0,777 g, 5,83 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) a 60 °C durante 4,5 h. Los volátiles se retiraron al vacío para dar (2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-((E)-1-(dimetilamino)etiliden)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxina-6-carboxamida (0,737 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color beige. MS (ESI) m/z : 605,9 $[M+H]^+$.

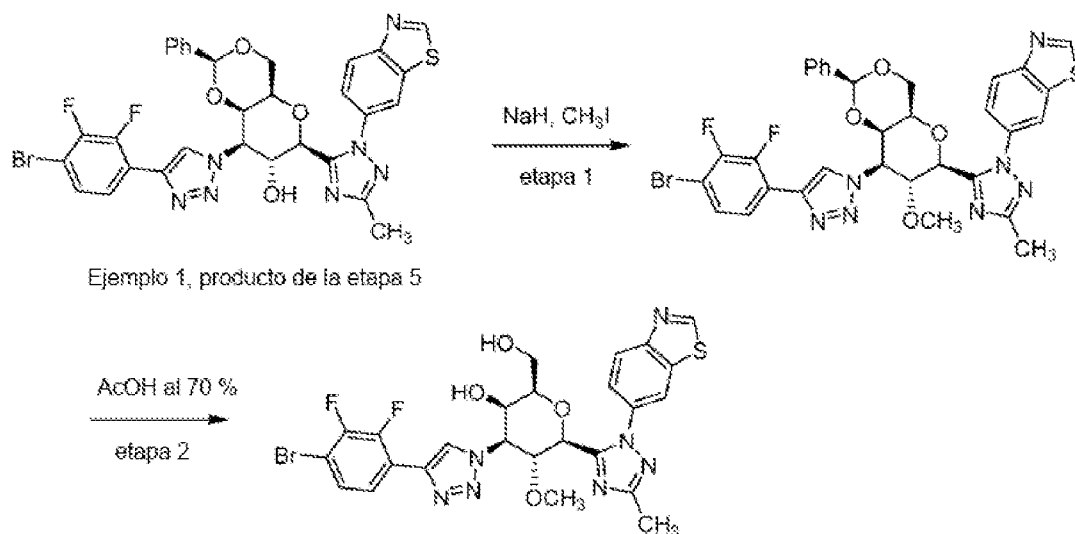
25 Etapa 5. (2S,4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(Benzo[d]tiazol-6-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxina-7-ol

30 Se agitó una mezcla de (2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-((E)-1-(dimetilamino)etiliden)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxina-6-carboxamida (90 mg, 0,137 mmol) y 6-hidrazineilbenzo[d]tiazol, TFA (40 mg, 0,142 mmol) en dioxano (0,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) a 50 °C durante 60 min. La mezcla se concentró al vacío hasta casi sequedad. Este producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se añadieron 2 g de gel de sílice. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo sólido se cargó en un cartucho de carga sólida y se purificó mediante cromatografía automática ISCO (12 g de gel de sílice, MeOH al 0-3 %/ CH_2Cl_2 en gradiente de 12 min) para dar (2S, 4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxin-7-ol (60 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 708,3 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,13 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,21-8,26 (m, 2H), 7,94 (ddd, $J = 8,8, 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,31-7,47 (m, 6H), 5,49 (s, 1H), 5,07-5,20 (m, 2H), 4,67-4,53 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 4,14 (dd, $J = 12,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 12,6, 1,8$ Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,67-3,70 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Etapa 6. (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(1-(Benzo[d]tiazol-6-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol

45 Se calentó una suspensión de (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2- d][1,3]dioxin-7-ol (60 mg, 0,021 mmol) en ácido acético al 70 % (5 ml) a 70 °C durante 15 h. La solución resultante se sometió a HPLC preparativa (Columna: Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100 mm (10 min); Disolvente A: ACN al 10 %- H_2O al 90 %-TFA al 0,1%, Disolvente B: ACN al 90 %- H_2O al 10 %-TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 20-100 % durante 10 min; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones correctas se combinaron, se concentraron al vacío, se basificaron con solución de $NaHCO_3$ saturada a pH 9-10 y se extrajeron con $CHCl_3$ (2 x 30 ml). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,5-diol (14,7 mg, rendimiento del 27,4 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 619,7 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,30 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,43 (ddd, $J = 8,5, 6,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,96-4,82 (m, 2H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,05 (dd, $J = 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,86-3,68 (m, 2H), 3,63 (dd, $J = 11,4, 4,0$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). Cl_{50} de hGal-3 = 0,007 μM .

60 Ejemplo 2. (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(1-(Benzo[d]tiazol-6-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol



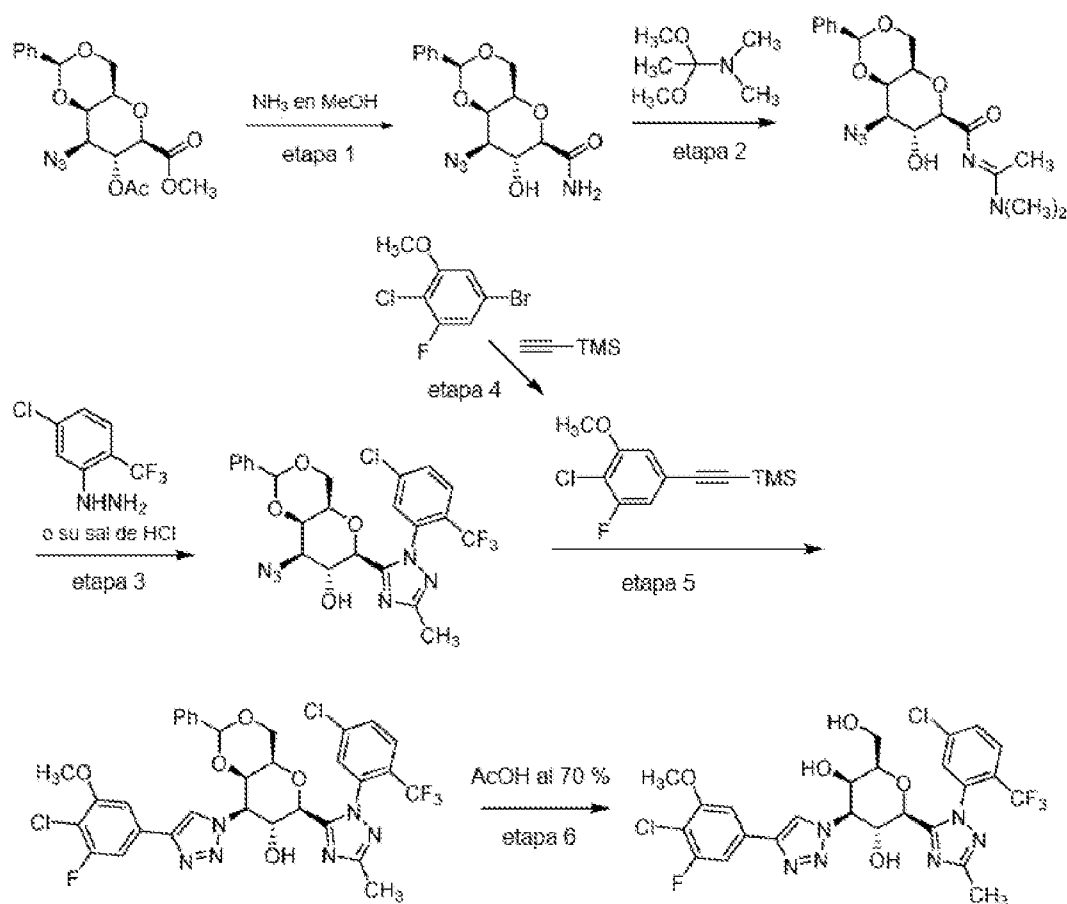
Etapa 1. 6-(5-((2*S*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-*d'*][1,3]dioxin-6-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol

- 5 A una mezcla de (4*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6-(1-(benzo[*d*]tiazol-6-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-*d'*][1,3]dioxin-7-ol (39 mg, 0,055 mmol) en THF (1,6 ml) a temperatura ambiente se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (6,60 mg, 0,165 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir MeI (17 μ l, 0,275 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min y, a continuación, se inactivó con solución de NH₄Cl saturada. Se extrajeron los volátiles y se purificó el residuo mediante cromatografía automática ISCO (12 g de gel de sílice, hexano al 0-100 %/EtOAc en gradiente de 12 min) para dar 6-(5-((4*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-*d'*][1,3]dioxin-6-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol (39 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color beige. MS (ESI) *m/z*: 721,5 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,13 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,26-8,16 (m, 2H), 7,97 (ddd, *J* = 8,8, 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 4H), 5,57 (s, 1H), 5,09 (dd, *J* = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 10,3, 9,2 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,53-4,35 (m, 2H), 4,09-4,12 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 2. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(1-(Benzo[*d*]tiazol-6-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3-ol

- 20 Se calentó una suspensión de 6-(5-((4*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-*d'*][1,3]dioxin-6-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol (39 mg, 0,054 mmol) en ácido acético al 70 % (3 ml) a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se sometió a HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30,0 x 100 (10 min); Disolvente A: ACN al 10 %- H₂O al 90 %-TFA al 0,1%, Disolvente B: ACN al 90 %-H₂O al 10 %-TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 20-100 % durante 10 min; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones correctas se combinaron, se concentraron al vacío, se basificaron con solución de NaHCO₃ saturada hasta pH 9-10 y se extrajeron con CHCl₃ (2 x 30 ml). El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(1-(benzo[*d*]tiazol-6-il)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3-ol (16,4 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 46,9 %) en forma de sólido de color beige. MS (ESI) *m/z*: 634,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,42 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,96-7,83 (m, 2H), 7,55 (ddd, *J* = 8,5, 6,2, 2,0 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,5, 3,0 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 10,5, 9,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). Cl₅₀ de hGal-3 = 0,013 μ M.

Ejemplo 3. (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(1-(5-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-cloro-3-fluoro-5-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,5-diol



Ejemplo 3

Etapla 1. (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-Azido-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida

- Se agitó una solución de (4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-acetoxi-8-azido-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo (592 mg, 1,569 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (20 ml, 140 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío para proporcionar (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-azido-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida (482 mg, 1,505 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color canela. MS (ESI) m/z: 321,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,47-7,56 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 4,37 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 1,54, 12,54 Hz, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,06 (t, J = 9,79 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,45 (dd, J = 3,41, 10,01 Hz, 1H).

Etapla 2. (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-Azido-N-((E)-1-(dimetilamino)etiliden)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida

- A una solución de (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-azido-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida (395 mg, 1,233 mmol) en dioxano (4111 µl) a temperatura ambiente se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletan-1-amina (493 mg, 3,70 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico para dar (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-azido-N-((E)-1-(dimetilamino)etiliden)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida (480 mg, 1,233 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite. MS (ESI) m/z: 390,1 [M+H]⁺.

Etapla 3. (4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-Azido-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol

- A (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-azido-N-((E)-1-(dimetilamino)etiliden)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida (600 mg, 1,448 mmol) en ácido acético (7 ml) y dioxano (7 ml) se añadió (5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)hidrazina (335 mg, 1,593 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía automática ISCO (80 g de gel de sílice, acetato de etilo al 0-65 %/hexanos) para proporcionar (4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-azido-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol (639 mg, 0,833 mmol, rendimiento del 57,5 %) en forma de un sólido de color canela. MS (ESI) m/z: 537,2 [M+H]⁺.

Etapa 4. ((4-Cloro-3-fluoro-5-metoxifenil)etnil)trimetilsilano

5 A una mezcla desgasificada de 5-bromo-2-cloro-1-fluoro-3-metoxibenceno (0,25 g, 1,044 mmol), yoduro de cobre (I) (3,38 mg, 0,018 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,015 g, 0,021 mmol) en TEA (1,740 ml) se añadió etniltrimetilsilano (0,155 ml, 1,096 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía automática ISCO (40 g de gel de sílice, acetato de etilo al 0-20 %/hexanos) para proporcionar ((4-cloro-3-fluoro-5-metoxifenil)etnil)trimetilsilano (251 mg, 0,978 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,91 (dd, *J* = 1,65, 8,91 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 1,43 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,25-0,28 (m, 9H).

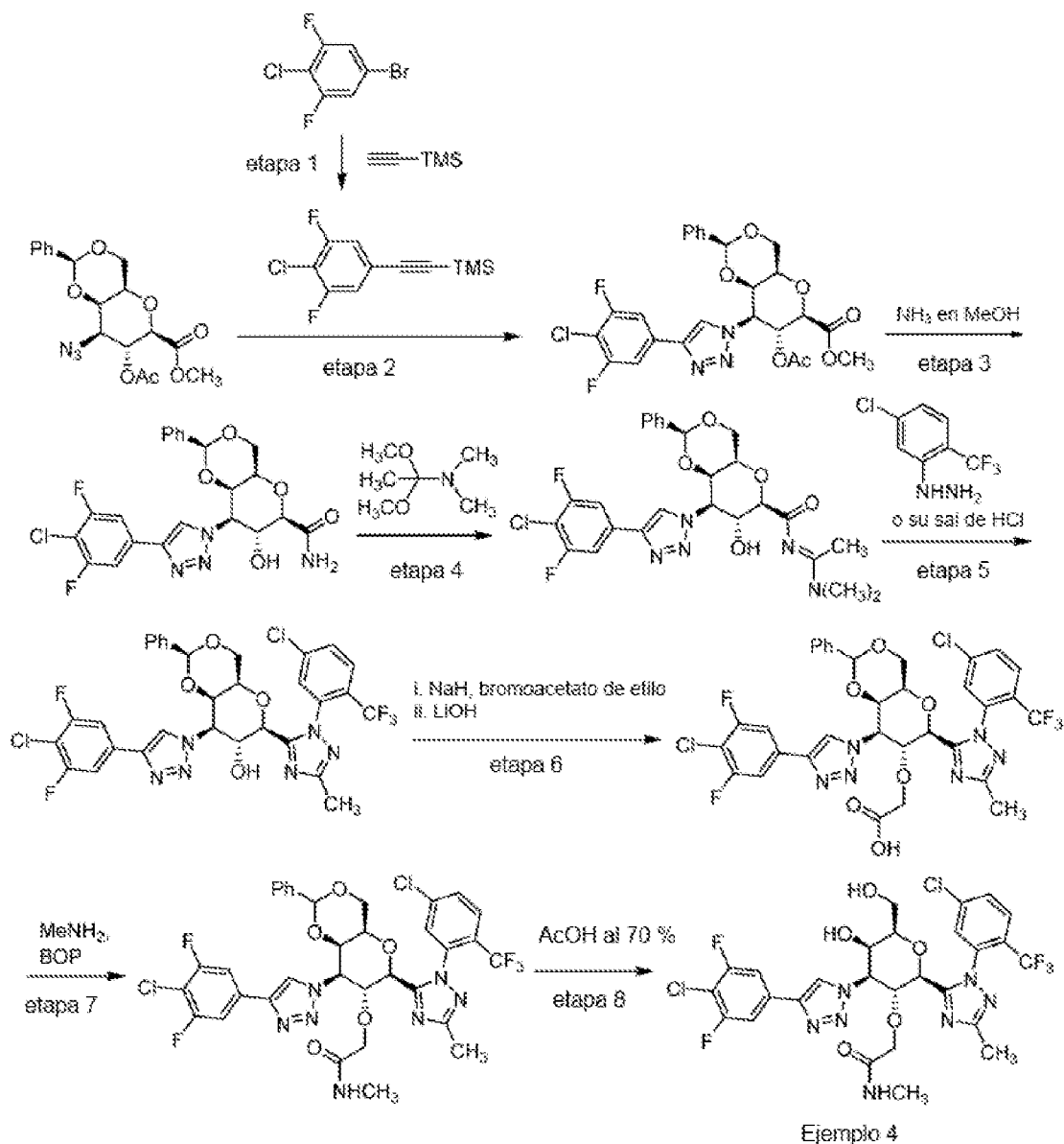
Etapa 5. (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-7-ol

15 A (4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-azido-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol (38 mg, 0,052 mmol) en dioxano (1,076 µl) y agua (215 µl) se añadieron (+)-L-ascorbato de sodio (10,24 mg, 0,052 mmol), sulfato de cobre (II) pentahidratado (11,61 mg, 0,047 mmol) y ((4-cloro-3-fluoro-5-metoxifenil)etnil)trimetilsilano (23,88 mg, 0,093 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y, a continuación, se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía automática ISCO (40 g de gel de sílice, acetato de etilo al 0-50 %/diclorometano) para proporcionar (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol (33 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 61,2 %) en forma de un sólido de color canela. MS (ESI) *m/z*: 721,4 [M+H]⁺.

25 Etapa 6. (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(1-(5-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-cloro-3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

30 Se agitó una mezcla de (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol (33 mg, 0,032 mmol) en ácido acético (1,05 ml) y agua (0,45 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con metanol y se inyectó para HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 C18 5u (10 min): Disolvente A: H₂O al 90 %-ACN al 10 %-TFA al 0,1 %, Disolvente B: ACN al 10 %-H₂O al 90 %-TFA al 0,1 % Gradiente: B al 30-50 % durante 15 min; Caudal: 40 ml/min). Las fracciones correctas se combinaron, se concentraron al vacío, se basificaron a pH 9-10 con solución de NaHCO₃ saturado y se extrajeron con diclorometano (3 x 30 ml). La retirada del disolvente al vacío proporcionó el producto deseado, (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-cloro-3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol (10 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 49,0 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 721,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,58 (s, 1H), 7,96 (d a, *J* = 8,58 Hz, 1H), 7,86 (d a, *J* = 8,36 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d a, *J* = 9,68 Hz, 1H), 4,85-4,90 (m, 2H), 4,33-4,40 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 2H), 2,45 (s, 3H). Cl₅₀ de hGal-3 = 0,014 µM.

Ejemplo 4. 2-((2S,3R,4S,5R,6R)-2-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-N-metilacetamida



Etapa 1. ((4-Cloro-3,5-difluorofenil)etnil)trimetilsilano

A una mezcla desgasificada de 5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno (27,3 g, 120 mmol), yoduro de cobre (I) (0,389 g, 2,041 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,432 g, 2,041 mmol) en TEA (120 ml) a temperatura ambiente se añadió etniltrimetilsilano (17,30 ml, 122 mmol) durante 20 min. Se observó una ligera exotermia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, a continuación, se diluyó con hexanos y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna ultrarrápida de gel de sílice, eluyendo con hexano para proporcionar ((4-cloro-3,5-difluorofenil)etnil)trimetilsilano (29,23 g, 109 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1 RMN H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,03-7,10 (m, 2H), 0,22-0,29 (m, 9H).

Etapa 2. (2S,4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-acetoxi-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo

A una solución de (4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-acetoxi-8-azido-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo (3,0 g, 7,95 mmol) en DMF (30 ml) y H₂O (12 ml) se añadieron (+)-L-ascorbato de sodio (1,575 g, 7,95 mmol), sulfato de cobre (II) pentahidratado (1,786 g, 7,16 mmol) y ((4-cloro-3,5-difluorofenil)etnil) trimetilsilano (3,11 g, 12,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se mezcló con agua enfriada con hielo (180 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido marrón se recogió mediante filtración con succión. El sólido se diluyó con una mezcla de CHCl₃ (400 ml) y MeOH (60 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo, se agitó durante 10 min y se sometió a filtración cuando estaba caliente. El residuo sólido se lavó con una mezcla de CHCl₃ (50 ml) y THF (50 ml). Las capas orgánicas se

combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (100 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se sometió a filtración. La torta de filtración se recogió y se secó al vacío a 50 °C durante la noche para dar (4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-acetoxi-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo 3,87 g, (rendimiento del 89 %). MS (ESI) m/z: 550,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,06 (s, 1H), 7,49-7,33 (m, 7H), 5,87 (dd, J = 11,0, 9,6 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,19 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 12,8, 1,8 Hz, 1H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,49 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H).

Etapa 3 (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida

Se añadió amoníaco en metanol (7 N) (700 ml, 4900 mmol), preenfriado en nevera, a (4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-acetoxi-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo (9,84 g, 17,89 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un matraz cerrado herméticamente durante 18 h. La mezcla (ahora solución transparente) se concentró al vacío hasta sequedad. Al residuo se añadió diclorometano (30 ml) y la mezcla se concentró al vacío para dar (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida (9,28 g, 17,89 mmol, rendimiento del 100 %, 95 % puro) en forma de un sólido de color blanco: MS (ESI) m/z: 493,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,04 (dd, J = 10,5, 3,3 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,66-4,49 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 12,8, 1,7 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 12,8, 1,7 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

Etapa 4. (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-((E)-1-(dimetilamino)etiliden)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida

Se calentó una mezcla heterogénea de (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida (3,75 g, 7,30 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletan-1-amina (3,30 g, 22,30 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a 60 °C durante 5 h. Los volátiles se extrajeron al vacío. Al residuo se añadió hexano (100 ml) y éter dietílico (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y el producto insoluble, (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-((E)-1-(dimetilamino)etiliden)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida (4,34 g, 7,34 mmol, rendimiento del 100 %, 95 % puro), se recogió en forma de un sólido de color beige mediante filtración con succión y se secó al vacío durante la noche. MS (ESI) m/z: 562,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,05 (s, 1H), 7,52-7,29 (m, 7H), 6,25 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 10,5, 3,4 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 12,6, 1,5 Hz, 1H), 4,52-4,36 (m, 2H), 4,15-3,89 (m, 2H), 3,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 5. (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-7-ol

Se agitó una mezcla de (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-((E)-1-(dimetilamino)etiliden)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxamida (3,00 g, 5,07 mmol) y (5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)hidrazina (1,175 g, 5,58 mmol) en dioxano (24 ml) y ácido acético (24 ml) a 80 °C durante 60 min. La mezcla se concentró al vacío hasta casi sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo (450 ml), se lavó con solución de K₂HPO₄ 1 M (2 x 80 ml) y salmuera (80 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener una mezcla en bruto. Este producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se añadieron 15 g de gel de sílice. El disolvente se evaporó para dar un residuo sólido, que se cargó en un cartucho de carga sólida y se purificó mediante cromatografía automatizada ISCO (330 g de gel de sílice, MeOH al 0-2,5 %/CH₂Cl₂ en gradiente de 60 min). El producto así obtenido se recrystalizó además en hexano y EtOAc para dar (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-7-ol (1,899 g, 2,68 mmol, rendimiento del 52,8 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 709,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 5H), 5,38 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 4,78 (ddd, J = 10,9, 9,0, 2,1 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 3,3, 1,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 12,8, 1,8 Hz, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,52 (c, J = 1,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 6. Ácido 2-(((4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-7-il)oxi)acético

A una solución de (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-7-ol (500 mg, 0,705 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %) (56,4 mg, 1,410 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min antes de añadir 2-bromoacetato de etilo (0,094 ml, 0,846 mmol) en THF (2 ml) durante 1 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min, a continuación, se inactivó con EtOH (2 ml), se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF (25 ml) y se añadió una solución de hidróxido de litio (67,2 mg, 2,81 mmol) en agua (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5

h y, a continuación, se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 5 ml. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se acidificó con solución de HCl 1 N a pH = 5-6. El producto insoluble, ácido 2-(((4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il)oxi)acético (532 mg, 0,693 mmol, rendimiento del 98 %), se recogió en forma de un sólido de color blanco mediante filtración por succión y se secó a 50 °C al vacío. MS (ESI) *m/z*: 767,4 [M+H]⁺.

Etapas 7. 2-(((4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il)oxi)-N-metilacetamida

Se agitó una mezcla de ácido 2-(((4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il)oxi)acético (30 mg, 0,039 mmol), metilamina en THF (0,039 ml, 0,078 mmol), BOP (25,9 mg, 0,059 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,020 ml, 0,117 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), solución de HCl 0,5 N (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La retirada del disolvente al vacío proporcionó 2-(((4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il)oxi)-N-metilacetamida (30 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 8. 2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-2-(1-(5-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)-N-metilacetamida

Se calentó una mezcla de 2-(((4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il)oxi)-N-metilacetamida (30 mg, 0,038 mmol) y ácido acético al 70 % (2,5 ml, 0,038 mmol) a 70 °C durante 9 h. La mezcla se diluyó con metano y se inyectó para HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 (10 min); Disolvente A: H₂O al 90 %-metanol al 10 %-TFA al 0,1 %, Disolvente B: metanol al 10 %-H₂O al 90 %-TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 20-100 % durante 15 min; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones correctas se combinaron, se concentraron al vacío, se basificaron a pH 9-10 con solución de NaHCO₃ saturado y se extrajeron con diclorometano (3 x 30 ml). El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el producto deseado, 2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-2-(1-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)-N-metilacetamida (18 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 67,6 %), en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 692,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,82 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 10,6, 2,9 Hz, 1H), 4,96 (t a, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,93 (d a, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,77-3,58 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). Cl₅₀ de hGal-3 = 0,023 µM.

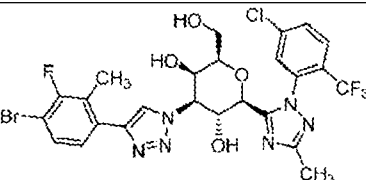
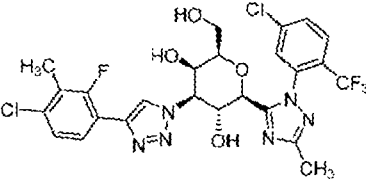
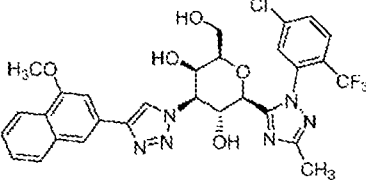
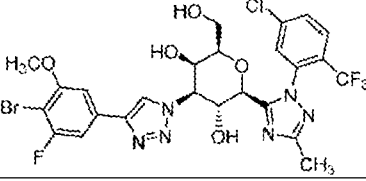
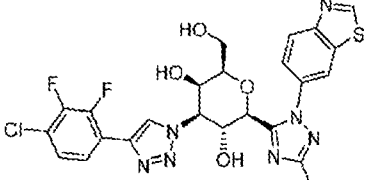
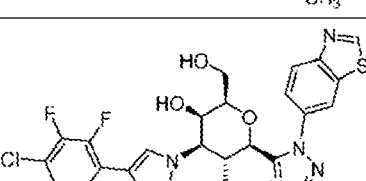
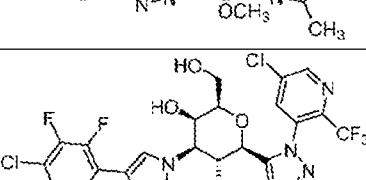
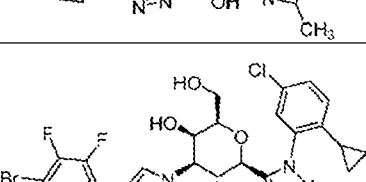
Los ejemplos 5 a 25 de la siguiente tabla se sintetizaron usando los procedimientos descritos para los ejemplos 1 a 4.

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método A) / ¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
5		MS (ESI) <i>m/z</i> : 590,2. δ 9,42 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,75-7,59 (m, 2H), 5,01 (dd, <i>J</i> = 10,5, 2,9 Hz, 1H), 4,74 (dd, <i>J</i> = 10,5, 9,3 Hz, 1H), 4,61 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,12 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,81-3,68 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	20
6		MS (ESI) <i>m/z</i> : 619,0. δ 8,59 (d, <i>J</i> = 3,30 Hz, 1H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 7,15, 8,69 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 1H), 7,96 (t, <i>J</i> = 9,13 Hz, 2H), 7,85-7,90 (m, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,56-7,65 (m, 2H), 4,89-4,96 (m, 2H), 4,39 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 1,54 Hz, 1H), 3,76 (d, <i>J</i> = 6,16 Hz, 1H), 3,66-3,72 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).	62
7		MS (ESI) <i>m/z</i> : 637,2. δ 8,47 (d, <i>J</i> = 3,52 Hz, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 7,48, 8,58 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,58 Hz, 1H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 1,54, 8,58 Hz, 1H), 4,86-4,95 (m, 2H), 4,37 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 4,12 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).	6

(continuación)

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método A) / ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
8		MS (ESI) <i>m/z</i> : 636,8. δ 8,36 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,82 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,51 (dc, <i>J</i> = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 6,7, 2,0 Hz, 1H), 4,83 (dd, <i>J</i> = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 4,71-4,76 (m, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, <i>J</i> = 2,9, 1,1 Hz, 1H), 3,70 (td, <i>J</i> = 6,2, 5,7, 1,0 Hz, 1H), 3,58 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).	17
9		MS (ESI) <i>m/z</i> : 666,2. RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,97 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,90 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 6,5, 1,9 Hz, 1H), 4,93 (dd, <i>J</i> = 10,7, 3,0 Hz, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 2,47 (s, 3H).	12
10		MS (ESI) <i>m/z</i> : 680,8. δ 8,37 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,51 (dc, <i>J</i> = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 6,2, 2,0 Hz, 1H), 4,83 (dd, <i>J</i> = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, <i>J</i> = 2,8, 1,1 Hz, 1H), 3,70 (td, <i>J</i> = 6,1, 5,7, 1,1 Hz, 1H), 3,58 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).	11
11		MS (ESI) <i>m/z</i> : 636,8. δ 8,68 (s, 1H), 7,96 (d a, <i>J</i> = 8,58 Hz, 1H), 7,82-7,93 (m, 2H), 7,77 (s a, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 4,88-4,95 (m, 2H), 4,37 (d a, <i>J</i> = 9,02 Hz, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,67 (d a, <i>J</i> = 5,28 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H).	14
12		MS (ESI) <i>m/z</i> : 647,3. δ 8,41 (d, <i>J</i> = 3,52 Hz, 1H), 8,00-8,10 (m, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 4,84-4,91 (m, 2H), 4,36 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 1H), 4,11 (d, <i>J</i> = 1,54 Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).	56
13		MS (ESI) <i>m/z</i> : 612,4. δ 8,56-8,62 (m, 1H), 8,15 (ddd, <i>J</i> = 1,76, 6,38, 8,36 Hz, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,68 (ddd, <i>J</i> = 1,76, 6,11, 8,20 Hz, 1H), 4,88-4,98 (m, 2H), 4,38 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 1H), 4,13 (d, <i>J</i> = 1,98 Hz, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> = 6,16 Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).	19
14		MS (ESI) <i>m/z</i> : 633,4. δ 8,44 (d, <i>J</i> = 3,52 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,58 Hz, 1H), 7,79-7,89 (m, 2H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 1,54, 8,80 Hz, 1H), 4,88-4,92 (m, 2H), 4,36 (d a, <i>J</i> = 9,02 Hz, 1H), 4,12 (d a, <i>J</i> = 1,32 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,67 (d a, <i>J</i> = 5,50 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).	137
15		MS (ESI) <i>m/z</i> : 681,2. RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,48 (d, <i>J</i> = 3,85 Hz, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 7,29, 8,39 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,87 (d a, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,78 (d a, <i>J</i> = 3,03 Hz, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 1,51, 8,67 Hz, 1H), 4,87-4,94 (m, 2H), 4,37 (d a, <i>J</i> = 9,08 Hz, 1H), 4,13 (d, <i>J</i> = 1,65 Hz, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> = 6,33 Hz, 1H), 3,65-3,69 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).	96

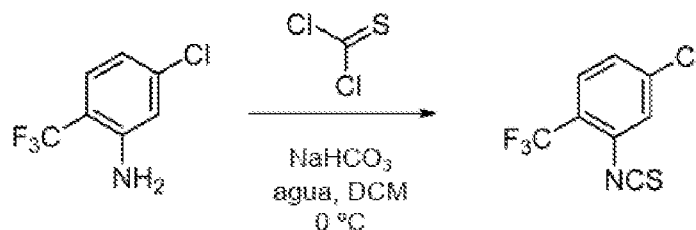
(continuación)

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método A) / ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4 , a menos que se indique otra cosa)	Cl_{50} de hGal-3 (nM)
16		MS (ESI) m/z : 661,2. δ 8,30 (s, 1H), 7,92-7,99 (m, 1H), 7,86 (d a, J = 1,10 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 0,99, 8,47 Hz, 1H), 4,85-4,92 (m, 2H), 4,36 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 1,54 Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,42 (d, J = 2,42 Hz, 3H).	74
17		MS (ESI) m/z : 617,2. δ 8,41 (d, J = 3,74 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 4,85-4,91 (m, 2H), 4,35 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 1,54 Hz, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (d, J = 2,42 Hz, 3H).	18
18		MS (ESI) m/z : 630,8. δ 8,42 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,32-4,21 (m, 1H), 4,05 (c, J = 1,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,61-3,47 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).	1330
19		MS (ESI) m/z : 677,2. δ 8,59 (s, 1H), 7,96 (d a, J = 8,58 Hz, 1H), 7,86 (d a, J = 8,36 Hz, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 1H), 4,86 (s a, 2H), 4,32-4,40 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,73 (c, J = 6,09 Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).	23
20		MS (ESI) m/z : 575,7 (Método A). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,25 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 9,0, 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,7, 6,7, 2,0 Hz, 1H), 4,89-4,76 (m, 2H), 4,52-4,31 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,74 (ddd, J = 7,3, 4,1, 1,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 7,4 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).	9
21		MS (ESI) m/z : 589,8. δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 9,0, 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,7, 6,7, 2,0 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 10,5, 3,0 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 10,5, 9,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	10
22		MS (ESI) m/z : 622,1. δ 8,93-8,98 (m, 1H), 8,46 (d, J = 3,52 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 (ddd, J = 1,98, 6,71, 8,69 Hz, 1H), 4,73-4,98 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,11 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,58-3,65 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).	55
23		MS (ESI) m/z : 636,6. δ 8,48 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,8, 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 14,2, 8,4, 2,1 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,79-4,88 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,59 (td, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 0,81-1,06 (m, 2H), 0,81-0,64 (m, 2H).	20

(continuación)

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método A) / ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
24		MS (ESI) <i>m/z</i> : 718,0. RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,78 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,08 (dd, <i>J</i> = 10,6, 2,9 Hz, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 4,11 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 4,02-3,86 (m, 3H), 3,84-3,64 (m, 7H), 2,48 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H).	28
25		MS (ESI) <i>m/z</i> : 559,6. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,96-7,78 (m, 3H), 5,35-5,48 (m, 2H), 5,08-4,84 (m, 3H), 4,49 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 7,6, 4,3 Hz, 1H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 2,41 (s, 3H).	

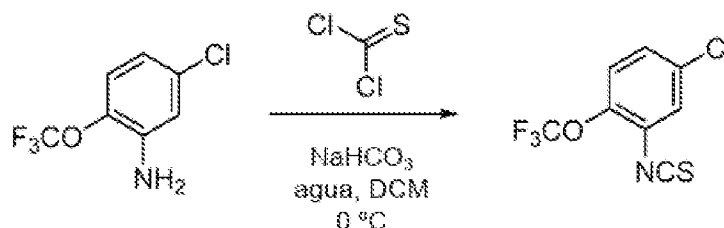
Preparación de 4-cloro-2-isotiocianato-1-(trifluorometil)benceno



- 5 A un matraz con forma de pera de 200 ml se añadió bicarbonato de sodio (7,7 g, 92 mmol) y agua (30 ml). Después de agitar 10 min, se añadieron DCM (30 ml) y 5-cloro-2-(trifluorometil)anilina (2,1 ml, 15 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, a continuación, se añadió tiofosgeno (1,8 ml, 23 mmol) durante un período de 10 min. Se dejó que la reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, la reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2x100 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 80 g de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; B al 0 % a B al 40 %; caudal = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 8,3 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z*: 237,9 [M+H]⁺ (Método B). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,66-7,57 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H).

15

Preparación de 4-cloro-2-isotiocianato-1-(trifluorometoxi)benceno



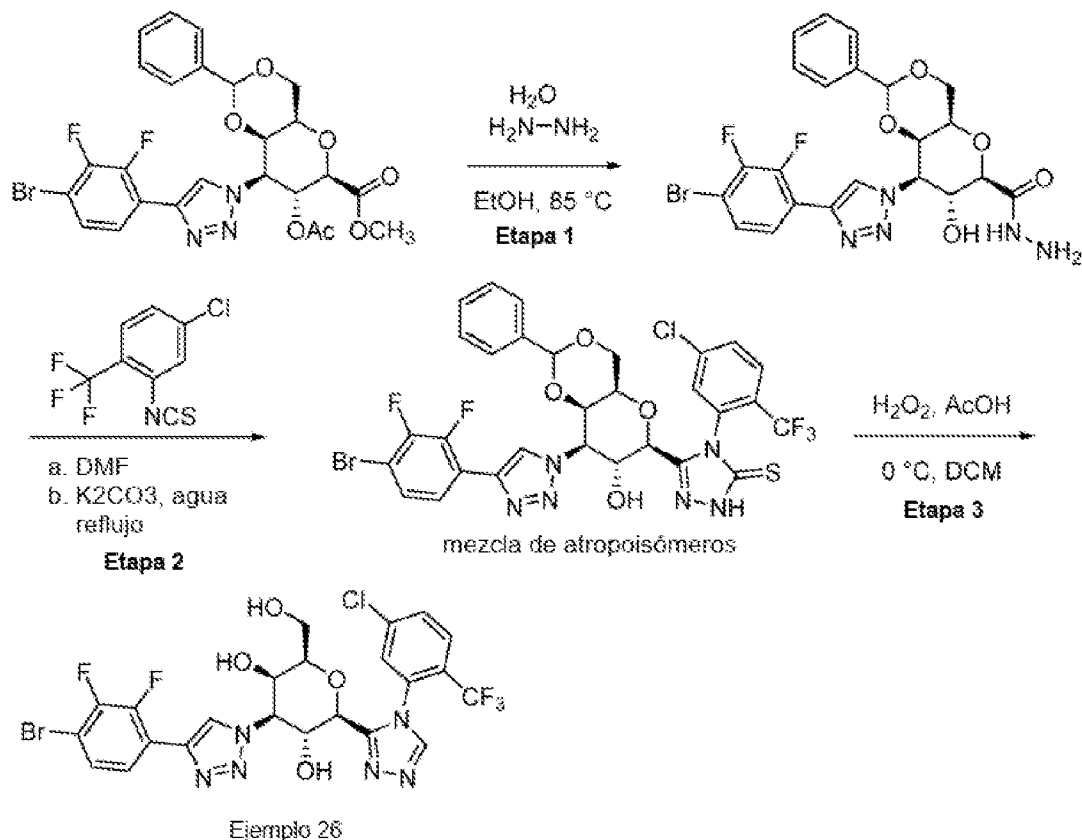
- 20 A un matraz con forma de pera de 200 ml se añadió bicarbonato de sodio (7,2 g, 85 mmol) y agua (60 ml). Después de agitar 10 min, se añadieron DCM (60 ml) y 5-cloro-2-(trifluorometoxi)anilina (3,0 g, 14 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, a continuación, se añadió tiofosgeno (1,6 ml, 21 mmol) durante un período de 10 min. Se dejó que la reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, la reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2x100 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 80 g de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; B al 0 % a B al 40 %; caudal = 60 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 13 mmol, rendimiento del 90 %)

25

en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,30-7,25 (m, 3H).

Ejemplo 26. (2S,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol

5



Etapa 1: Preparación de (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carbohidrazida

- 10 A un matraz con forma de pera de 200 ml se añadió (4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-acetoxi-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo (250 mg, 0,42 mmol), hidrato de hidrazina (0,31 ml, 4,2 mmol) y etanol (8 ml). La reacción se agitó a 85 °C. Después de 18 h, el disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (inyección 5x2 ml; Método: Sistema de gradiente disolvente: Desde A al 40 %: B al 60 % a A al 0 %: B al 100 %; (A = MeCN al 10 %/H₂O al 90 % + TFA al 0,1 %); (B = MeCN al 90 %/H₂O al 10 % + TFA al 0,1 %); Detección a 220 nm; grad. de 10 min; Phenomenex AXIA 5u C18, 30x100 mm). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. El residuo resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 0,23 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 554,9 [M+H]⁺ (Método B). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46-8,43 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 5H), 5,63-5,60 (m, 1H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H).

20

Etapa 2: Preparación de 5-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (mezcla de atropoisómeros)

- 25 Etapa 2a: A un matraz con forma de pera de 100 se añadió (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carbohidrazida (150 mg, 0,23 mmol), 4-cloro-2-isotiocianato-1-(trifluorometil)benceno (63 mg, 0,270 mmol) y DMF (10 ml). La reacción se agitó. Después de 18 h, la reacción se diluyó con agua y el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración al vacío.

- 30 Etapa 2b: El producto de la Etapa 2a se suspendió en agua (10 ml) y K₂CO₃ (1,0 g, 7,2 mmol). La reacción se agitó vigorosamente a reflujo. Después de 18 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (inyección 4x2 ml; Método: Sistema de gradiente disolvente: Desde A al 20 %: B al 80 % a A al 0 %: B al 100 %; (A = MeCN al 10 %/H₂O al 90 % + TFA al 0,1 %); (B = MeCN al 90 %/H₂O al 10 % + TFA al 0,1 %); Detección a 220 nm; grad. de 10 min; Phenomenex AXIA 5u C18, 30x100 mm). Las fracciones puras se

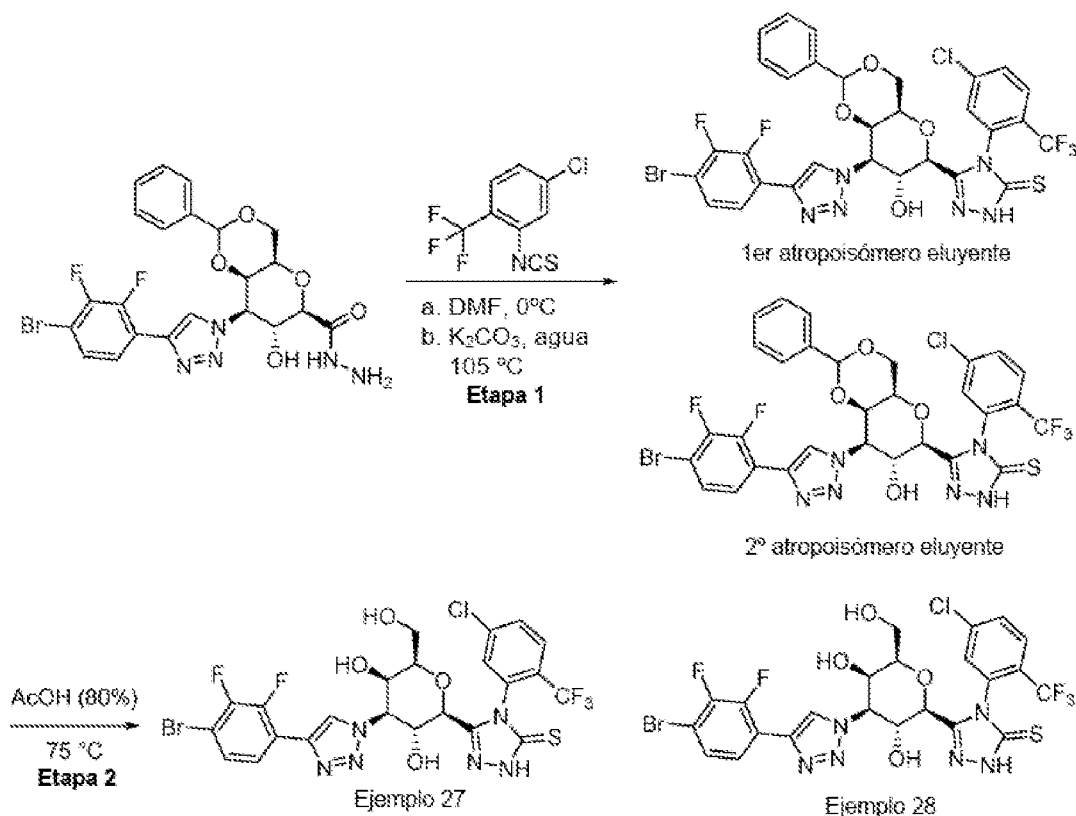
35

combinaron y se concentraron. El residuo resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color canela. MS (ESI) m/z : 774,1 $[M+H]^+$ (Método B) (se observaron dos picos que eluían estrechamente con masa idéntica).

5 Etapa 3: Preparación del Ejemplo 26

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 5-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (42 mg, 0,054 mmol) y DCM (3 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno (50 % acuoso) (0,012 ml, 0,19 mmol) en AcOH (3 ml). A continuación, se dejó que la reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó. Después de 18 h, la reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con NaOH 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos en B al 18 %, B al 18-58 % durante 20 minutos, a continuación, una retención de 4 minuto en B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 41 %). MS (ESI) m/z : 651,1 $[M+H]^+$ (Método C). RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,86-8,77 (m, 1H), 8,46-8,37 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,99-7,87 (m, 3H), 7,72-7,64 (m, 1H), 5,61-5,55 (m, 1H), 5,36-5,26 (m, 1H), 5,00-4,85 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 2H). Cl_{50} de hGal-3 = 10 nM.

Ejemplo 27 y Ejemplo 28. 5-((2S,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (atropoisómero único)



Etapa 1: Preparación de 5-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (atropoisómero único)

La mezcla de atropoisómeros se sintetizó según los métodos descritos para la síntesis del Ejemplo 26 (Etapa 2) a partir de (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carbohidrazida (440 mg, 0,80 mmol). La mezcla de atropoisómeros se separó mediante HPLC preparativa (inyección 7x2 ml; Método: Sistema de gradiente disolvente: Desde A al 50 %: B al 50 % a A al 0 %: B al 100 %; (A = MeCN al 10 %/H₂O al 90 % + TFA al 0,1 %); (B = MeCN al 90 %/H₂O al 10 % + TFA al 0,1

%); Detección a 220 nm; grad. de 10 min; Phenomenex AXIA 5u C18, 30x100 mm). Las respectivas fracciones puras (1^{er} y 2^o eluyente) se combinaron y concentraron. El residuo resultante se secó al vacío para proporcionar el respectivo atropoisómero puro:

- 5 1^{er} atropoisómero eluyente (110 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 18 %). MS (ESI) m/z: 772,7 [M+H]⁺ temperatura ambiente = 1,06 min (Método B).
2^o atropoisómero eluyente (90 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 15 %). MS (ESI) m/z: 772,7 [M+H]⁺ temperatura ambiente = 1,08 min (Método B).

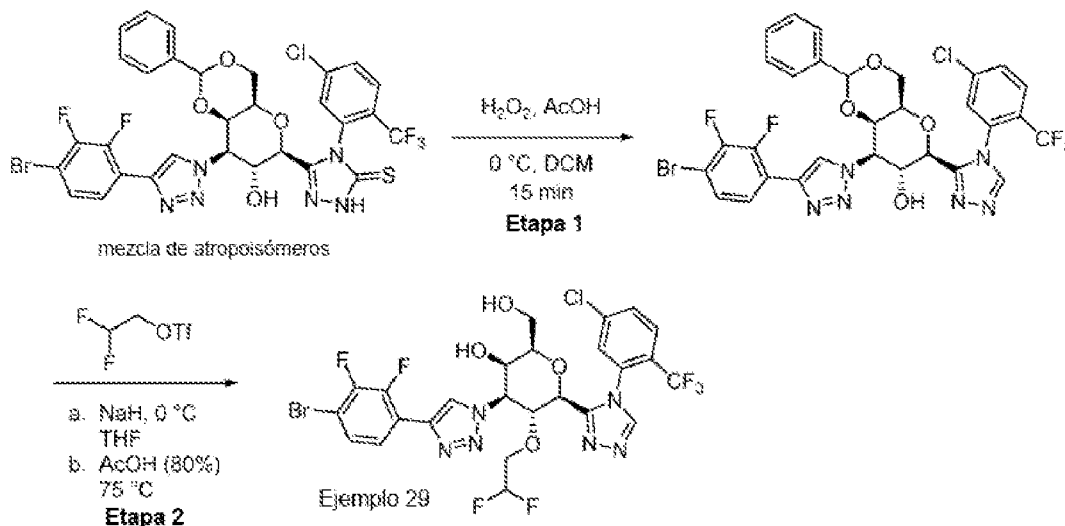
10 Etapa 2: Preparación del Ejemplo 27 (atropoisómero del Ejemplo 28)

A un vial de 40 ml se añadió 5-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (1^{er} atropoisómero eluyente) (110 mg, 0,14 mmol) y AcOH (80 %) (4 ml). El vial se tapó y la reacción se agitó a 75 °C. Después de 18 h, el disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos en B al 21 %, B al 21-61 % durante 20 minutos, a continuación, una retención de 4 minutos en B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 38 %). MS (ESI) m/z: 682,8 [M+H]⁺ temperatura ambiente = 1,651 min (Método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45-8,40 (m, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H). Cl₅₀ de hGal-3 = 76 nM.

25 Etapa 2: Preparación del Ejemplo 28 (atropoisómero del Ejemplo 27)

A un vial de 40 ml se añadió 5-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (2^o atropoisómero eluyente) (90 mg, 0,117 mmol) y AcOH (80 %) (4 ml). El vial se tapó y la reacción se agitó a 75 °C. Después de 18 h, el disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos en B al 17 %, B al 17-57 % durante 20 minutos, a continuación, una retención de 4 minutos en B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 0,042, rendimiento del 35 %). MS (ESI) m/z: 683,1 [M+H]⁺ temperatura ambiente = 1,618 min (Método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,75-5,65 (m, 1H), 5,24-5,17 (m, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 2H). Cl₅₀ de hGal-3 = 6,9 nM.

Ejemplo 29. (2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(2,2-difluoroetoxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ol



45 Etapa 1: Preparación de (4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(4-(5-cloro-2-

(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 5-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (mezcla de atropoisómeros) (210 mg, 0,27 mmol) y DCM (5 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno (50 % acuoso) (0,12 ml, 1,9 mmol) en AcOH (5 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 15 min, la mezcla se inactivó con NaOH 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 0,27 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 740,5 [M+H]⁺ (Método B). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89-8,80 (m, 1H), 8,48-8,29 (m, 1H), 8,00-7,85 (m, 3H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 5H), 5,78-5,67 (m, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 2H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación del Ejemplo 29

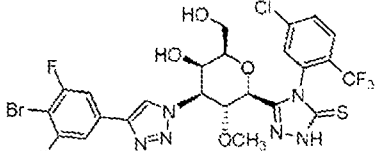
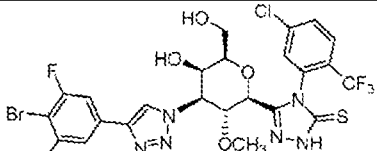
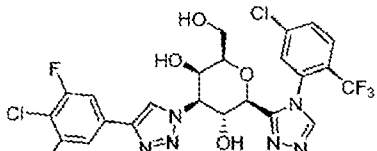
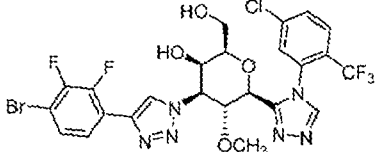
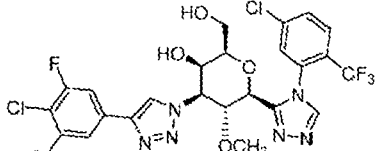
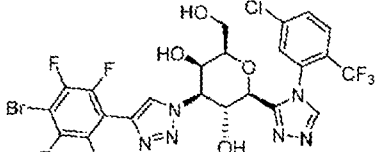
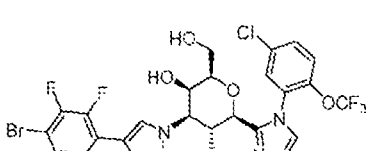
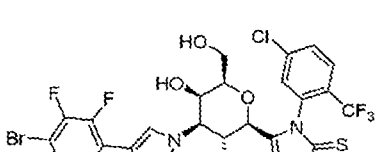
Etapa 2a: A un matraz con forma de pera de 25 ml se añadió (4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol (60 mg, 0,081 mmol) y THF (5 ml). La reacción se enfrió a 0 °C, a continuación, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (27 mg, 0,68 mmol). La reacción se agitó a la temperatura anterior durante 20 min, a continuación, se añadió gota a gota trifluorometan sulfonato de 2,2-difluoroetilo (0,089 ml, 0,68 mmol) durante un período de 5 min. La reacción continuó a 0 °C. Después de 1,5 h, la reacción se diluyó con NH₄Cl sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 12 g de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 10 min; B al 0 % a B al 100 %; caudal = 8 ml/min). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío.

Etapa 2b: El producto de la Etapa 2a se disolvió en AcOH al 80 % (4 ml) y se agitó a 75 °C. Después de 30 h, el disolvente se concentró y el residuo resultante se disolvió en THF (2 ml) y NaOH 1 M (2 ml) y el vial se agitó vigorosamente. Después de 30 min, la reacción se diluyó con ácido cítrico al 5 % (15 ml) y se repartió con EtOAc (15 ml). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos en B al 30 %, B al 30-70 % durante 20 minutos, a continuación, una retención de 0 minuto en B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 40 %). MS (ESI) m/z: 715,1 [M+H]⁺ (Método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99-7,85 (m, 2H), 7,66 (s, 2H), 5,56-5,50 (m, 2H), 5,16-5,05 (m, 2H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H). Cl₅₀ de hGal-3 = 11 nM.

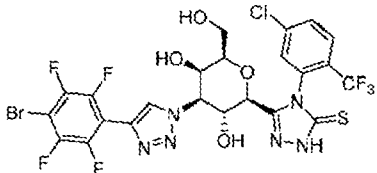
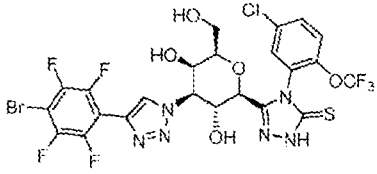
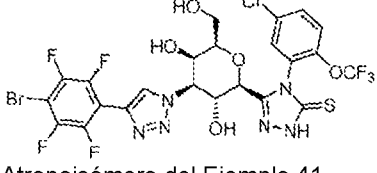
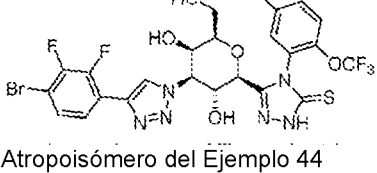
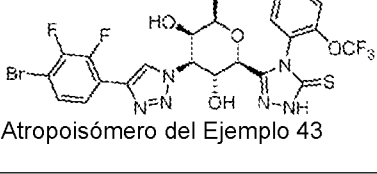
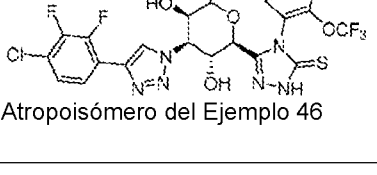
Los Ejemplos 30 a 65 de la siguiente tabla se sintetizaron según los métodos descritos para los Ejemplos 26 a 29, utilizando materiales de partida adecuados.

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método C, a menos que se indique lo contrario) / RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
30		MS (ESI) m/z: 647,2. δ 9,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,78 (d a, J = 7,1 Hz, 2H), 5,53-5,46 (m, 1H), 5,07-4,93 (m, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,73-4,34 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H)	22
31		MS (ESI) m/z: 665,0. δ 9,17-9,06 (m, 1H), 8,91-8,80 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 5,50-5,37 (m, 1H), 5,12-4,97 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 1H), 4,28-4,14 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,47 (s, 3H)	24

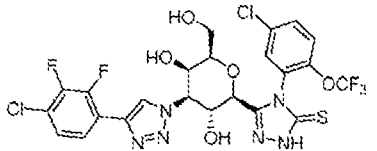
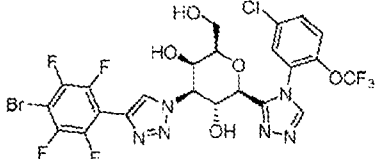
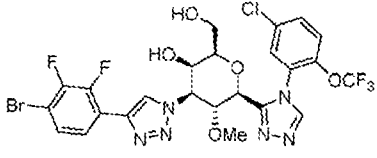
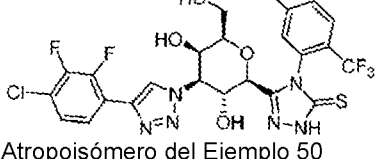
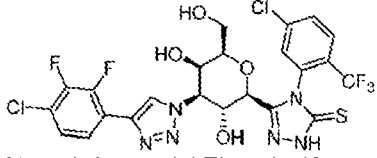
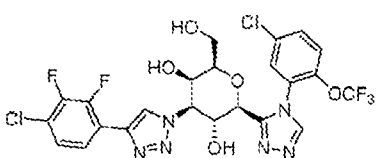
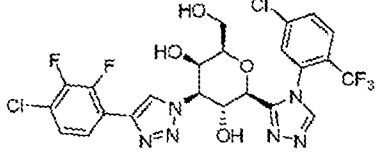
(continuación)

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método C, a menos que se indique lo contrario) / RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
32	 Atropoisómero del Ejemplo 33	MS (ESI) m/z: 696,9. δ 9,05 (s, 1H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 5,55-5,39 (m, 1H), 5,09-4,94 (m, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,05 (s, 3H)	20
33	 Atropoisómero del Ejemplo 32	MS (ESI) m/z: 696,9. δ 9,08-9,03 (m, 1H), 8,04 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,80 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 5,53-5,46 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 2,99 (s, 3H)	290
34		MS (ESI) m/z: 622,8. δ 8,92-8,87 (m, 1H), 8,87-8,79 (m, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,92-7,67 (m, 1H), 5,56-5,47 (m, 1H), 5,45-5,31 (m, 1H), 5,01-4,85 (m, 2H), 4,80-4,63 (m, 2H), 4,38-4,15 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H)	20
35		MS (ESI) m/z: 665,3. δ 8,88-8,80 (m, 1H), 8,68 (d a, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,86 (s a, 2H), 7,70-7,60 (m, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 5,12-4,96 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,54-4,35 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 2,97 (s, 3H)	9,3
36		MS (ESI) m/z: 638,1. s 9,19-9,11 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 5,49-5,06 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,86-4,73 (m, 1H), 4,62-4,35 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,04 (s, 3H).	35
37		MS (ESI) m/z: 687,2. δ 8,82 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 8,53-8,44 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 5,69-5,33 (m, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,95-4,60 (m, 1H), 4,41-4,23 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H).	5,7
38		MS (ESI) m/z: 667,2. δ 8,87 (s, 1H), 8,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 5,65-5,54 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,89-4,77 (m, 1H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H).	11
39	 Atropoisómero del Ejemplo 40	MS (ESI) m/z: 719,2. δ 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H).	160

(continuación)

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método C, a menos que se indique lo contrario) / RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
40	 Atropoisómero del Ejemplo 39	MS (ESI) m/z: 719,2. δ 8,43-8,37 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 5,74-5,60 (m, 1H), 5,25-5,06 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,70-4,52 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 1H).	6,9
41	 Atropoisómero del Ejemplo 42	MS (ESI) m/z: 735,0. δ 8,47-8,41 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 5,76-5,24 (m, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,75-4,62 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,97-3,84 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H).	10
42	 Atropoisómero del Ejemplo 41	MS (ESI) m/z: 735,1. δ 8,50-8,45 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 5,72-5,31 (m, 1H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H).	63
43	 Atropoisómero del Ejemplo 44	MS (ESI) m/z: 712,8. δ 8,76-8,60 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,52-5,38 (m, 1H), 5,18-5,07 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 1H), 4,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 1H).	18
44	 Atropoisómero del Ejemplo 43	MS (ESI) m/z: 713,0. δ 8,74-8,57 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,77-7,64 (m, 2H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,57-3,33 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 1H).	12
45	 Atropoisómero del Ejemplo 46	MS (ESI) m/z: 655,0. δ 8,38-8,32 (m, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 5,77-5,21 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,71-4,59 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,66-3,42 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 1H).	8

(continuación)

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método C, a menos que se indique lo contrario) / RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
46	 Atropoisómero del Ejemplo 45	MS (ESI) m/z: 655,3. δ 8,42-8,34 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 5,74-5,30 (m, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H).	74
47		MS (ESI) m/z: 703,2. δ 8,89-8,82 (m, 1H), 8,53-8,46 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 5,68-5,32 (m, 1H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 1H).	14
48		MS (ESI) m/z: 681,1 [M+H]⁺ 8,95-8,89 (m, 1H), 8,72-8,66 (m, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 5,58-5,33 (m, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,84-4,66 (m, 1H), 4,51-4,34 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,51-3,30 (m, 1H), 2,97 (s, 3H).	14
49	 Atropoisómero del Ejemplo 50	MS (ESI) m/z: 639,2. δ 8,46-8,38 (m, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 5,71-5,30 (m, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,37-3,24 (m, 1H).	140
50	 Atropoisómero del Ejemplo 49	MS (ESI) m/z: 639,2. δ 8,39-8,30 (m, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 5,73-5,16 (m, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H).	8,7
51		MS (ESI) m/z: 623,1. δ 8,86 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 5,65-5,30 (m, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,89-4,76 (m, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H).	14
52		MS (ESI) m/z: 606,8. δ 8,88-8,79 (m, 1H), 8,48-8,38 (m, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,94-7,70 (m, 1H), 7,58 (t a, J = 7,8 Hz, 1H), 5,64-5,25 (m, 1H), 5,05-4,86 (m, 2H), 4,73-4,59 (m, 1H), 4,43-4,27 (m, 1H), 3,94 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 3,61 (s a, 1H).	9,7

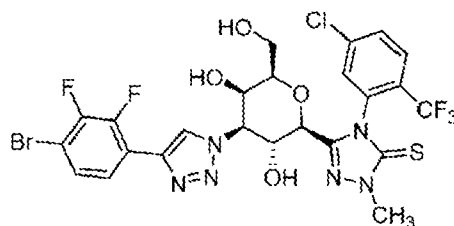
(continuación)

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método C, a menos que se indique lo contrario) / RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
53		MS (ESI) m/z: 687,2. δ 8,94 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,93 (s a, 2H), 7,85 (d a, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 5,60-5,32 (m, 2H), 5,27-5,20 (m, 1H), 5,09-4,99 (m, 1H), 4,90-4,72 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,58-3,26 (m, 1H) (un protón oscurecido).	19
54		MS (ESI) m/z: 671,2. δ 8,94-8,91 (m, 1H), 8,86-8,83 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 8,02-7,92 (m, 3H), 7,61-7,54 (m, 1H), 5,61-5,43 (m, 2H), 5,37-5,22 (m, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 5,14-5,06 (m, 1H), 4,98-4,70 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H).	12
55		MS (ESI) m/z: 717,0. δ 8,96-8,89 (m, 1H), 8,81-8,75 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 5,56-5,42 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,59-3,43 (m, 1H), 2,93 (s, 3H).	11
56		MS (ESI) m/z: 637,2. δ 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 5,53-5,42 (m, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,80-4,64 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,53-3,39 (m, 1H), 2,91 (s, 3H).	11
57		MS (ESI) m/z: 732,5 (Método B). RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,86 (s, 1H), 8,68 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 5,50-5,21 (m, 1H), 5,15-5,00 (m, 2H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 3H) (un protón oscurecido).	21
58		MS (ESI) m/z: 733,1. δ 8,94-8,91 (m, 1H), 8,87-8,85 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 5,27-5,16 (m, 2H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H).	14
59		MS (ESI) m/z: 750,4 (Método B). RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,86 (s, 1H), 8,68 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 5,26-5,18 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,77-3,56 (m, 3H).	57

(continuación)

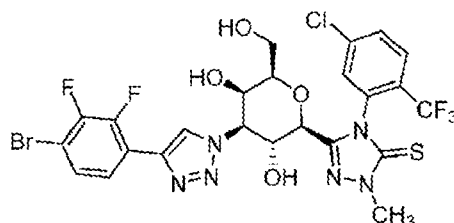
EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método C, a menos que se indique lo contrario) / RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
60		MS (ESI) m/z: 689,0. δ 8,95-8,91 (m, 1H), 8,88-8,86 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,60-7,53 (m, 1H), 5,56-5,50 (m, 1H), 5,25-5,18 (m, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H).	14
61		MS (ESI) m/z: 780,9. δ 8,96 (s, 1H), 8,86-8,83 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 6,01-5,77 (m, 1H), 5,62-5,49 (m, 1H), 5,30-5,22 (m, 1H), 5,19-5,07 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,59-4,48 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 1H) (un protón oscurecido).	49
62		MS (ESI) m/z: 697,1. δ 9,13 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02-7,87 (m, 3H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 5,60-5,31 (m, 1H), 5,24-5,11 (m, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,91-4,76 (m, 1H), 4,38 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,71-3,55 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 1H) (un protón oscurecido).	40
63		MS (ESI) m/z: 716,2. δ 9,14-9,06 (m, 1H), 8,96-8,88 (m, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 5,60-5,25 (m, 1H), 5,24-5,18 (m, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 5,03-4,59 (m, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H).	78
64		MS (ESI) m/z: 746,9. δ 9,11 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 5,97-5,69 (m, 1H), 5,58-5,51 (m, 1H), 5,27-5,13 (m, 1H), 5,13-4,89 (m, 1H), 4,79-4,57 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,76-3,59 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H).	100
65		MS (ESI) m/z: 765,0. δ 8,94-8,87 (m, 1H), 8,84 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 5,97-5,71 (m, 1H), 5,56-5,49 (m, 1H), 5,30-4,95 (m, 2H), 4,79-4,57 (m, 1H), 4,39 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 3,71-3,57 (m, 1H) (un protón oscurecido).	18

Ejemplo 66 (atropoisómero del Ejemplo 67). 5-((2S,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona



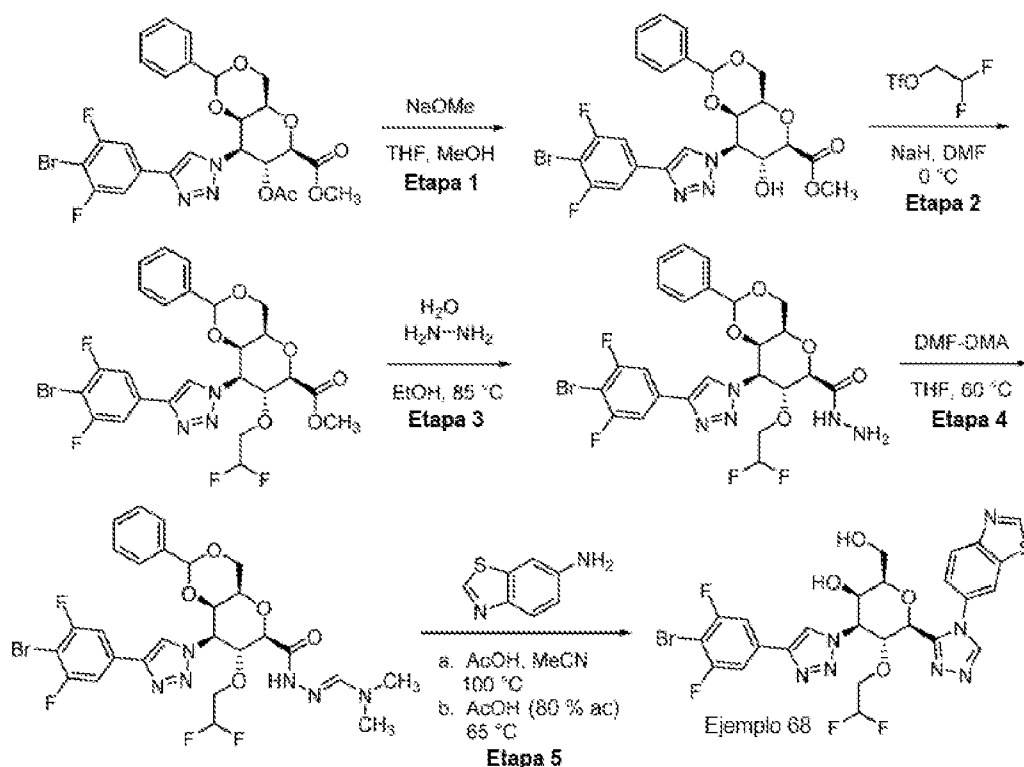
El Ejemplo 66 se sintetizó según los métodos descritos para la síntesis de los Ejemplos 26 - 28, sustituyendo el hidrato de hidrazina por metilhidrazina cuando sea apropiado. MS (ESI) m/z : 697,2 $[M+H]^+$ (Método C). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42-8,39 (m, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,56 (s, 3H). Cl_{50} de hGal-3 = 750 nM.

Ejemplo 67 (atropoisómero del Ejemplo 66). 5-((2S,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona



El Ejemplo 67 se sintetizó según los métodos descritos para la síntesis de los Ejemplos 26 - 28, sustituyendo el hidrato de hidrazina por metilhidrazina cuando sea apropiado. MS (ESI) m/z : 698,0 $[M+H]^+$ (Método C). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36-8,32 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 5,76-5,68 (m, 1H), 5,28-5,17 (m, 1H), 5,00-4,86 (m, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,56 (s, 3H) (un protón oscurecido). Cl_{50} de hGal-3 = 9,3 nM.

Ejemplo 68. (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(4-(benzo[d]tiazol-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(2,2-difluoroetoxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ol



Etapa 1: Preparación de (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo

5 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió (4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-acetoxi-8-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 1,7 mmol), THF (17 ml), MeOH (17 ml), seguido de metóxido de sodio (solución al 25 % en MeOH) (0,39 ml, 1,7 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de N₂. Después de 18 h, la solución se neutralizó con HCl 1 N (1 ml), el disolvente se concentró y el residuo se coevaporó con tolueno. Al residuo resultante se añadió bicarbonato de sodio (1,4 g, 17 mmol), yodometano (0,53 ml, 8,4 mmol) y DMF (30 ml). La reacción se agitó en atmósfera de N₂. Después de 18 h, la reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2x75 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por trituración con éter. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 1,3 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 554,0 [M+H]⁺ (Método B). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02-8,93 (m, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,34 (s, 5H), 5,82-5,71 (m, 1H), 5,58-5,51 (m, 1H), 5,23-5,15 (m, 1H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 3H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(2,2-difluoroetoxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo

20 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo (0,40 g, 0,72 mmol) y DMF (15 ml). La reacción se enfrió a 0 °C, a continuación, se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (0,087 g, 2,2 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 45 min, se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (0,29 ml, 2,2 mmol) y la reacción continuó a 0 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 1 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido se trituró con éter, el producto se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,43 g, 0,70 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 618,0 [M+H]⁺ (Método B). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20-9,12 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,38 (s, 5H), 5,74-5,45 (m, 3H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68-3,58 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(2,2-difluoroetoxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carbohidrazida

35 A un matraz con forma de pera de 100 ml se añadió (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(2,2-difluoroetoxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carboxilato de metilo (0,43 g, 0,70 mmol) y EtOH (30 ml). A esta mezcla se añadió hidrato de hidrazina (0,34 ml, 7,0 mmol) y la reacción se agitó a 85 °C. Después de 48 h, el disolvente se concentró y el semisólido resultante se precipitó con éter, se sometió a sonicación y el producto sólido se recogió mediante filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con éter y el producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,36 g, 0,58 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color canela. MS (ESI) m/z: 618,1 [M+H]⁺ (Método B). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75-9,68 (m, 1H), 9,20-9,16 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,36 (s, 5H), 5,78-5,74 (m, 2H), 5,70-5,53 (m, 2H), 5,46-5,38 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H).

45 Etapa 4: Preparación de (E)-N'-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(2,2-difluoroetoxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carbonil)-N,N-dimetilformohidrazonamida

50 A un matraz con forma de pera de 100 ml se añadió (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(2,2-difluoroetoxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carbohidrazida (70 mg, 0,11 mmol), THF (5 ml) y DMF-DMA (0,018 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó a 65 °C. Después de 2 h, el disolvente se concentró, el residuo se trituró con éter y el sólido se recogió mediante filtración al vacío. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 672,9 [M+H]⁺ (Método B).

55 Etapa 5: Preparación del Ejemplo 68

60 Etapa 5a: A un matraz con forma de pera de 10 ml se añadió (E)-N'-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(2,2-difluoroetoxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina-6-carbonil)-N,N-dimetilformohidrazonamida (76 mg, 0,11 mmol), benzo[d]tiazol-6-amina (26 mg, 0,17 mmol), MeCN (1 ml) y AcOH (1 ml). La reacción se agitó a 105 °C. Después de 1,5 h, el disolvente se concentró y el residuo se disolvió en tolueno y se concentró de nuevo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de 24 g de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 15 min; B al 0 % a B al 10 %; caudal = 24 ml/min, el producto sale a B al 100 %). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío.

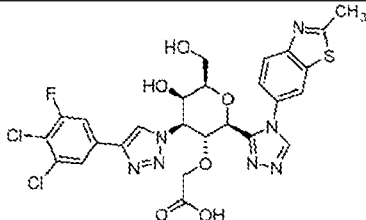
65 Etapa 2b: El producto de la Etapa 5a se disolvió en AcOH (80 % acuoso) (3 ml) y se agitó a 75 °C. Después de 48 h, el disolvente se concentró y el residuo se evaporó junto con tolueno (2x). El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y THF

(1 ml), a continuación, se añadió NaOMe (1 gota, solución al 25 % en MeOH). Después de 15 min, la reacción se neutralizó con HCl 1 N, el disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos en B al 20 %, B al 20-60 % durante 25 minutos, a continuación, una retención de 4 minutos en B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 16 %). MS (ESI) m/z: 670,0 [M+H]⁺ (Método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 5,67-5,54 (m, 1H), 5,53-5,32 (m, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H) (dos protones oscurecidos). Cl₅₀ de hGal-3 = 25 nM.

Los ejemplos 70 a 75 de la siguiente tabla se sintetizaron según los métodos descritos para el Ejemplo 68 usando materiales de partida apropiados.

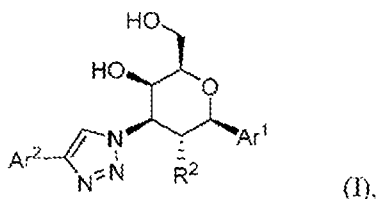
EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método C, a menos que se indique lo contrario) / RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
70		MS (ESI) m/z: 670,1. δ 9,55 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,82-8,77 (m, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 5,62-5,34 (m, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 1H) (un protón oscurecido).	11
71		MS (ESI) m/z: 684,1. δ 8,98 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 5,59-5,34 (m, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 5,14-5,06 (m, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,41-3,26 (m, 1H) 2,86 (s, 3H) (un protón oscurecido).	20
72		MS (ESI) m/z: 634,2. δ 9,12 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,75-7,69 (m, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 5,09-4,99 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 2,88 (s, 3H) (un protón oscurecido).	16
73		MS (ESI) m/z: 704,1 (Método B). δ 9,22 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,47-8,43 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,25-5,17 (m, 1H), 5,14-5,05 (m, 1H), 5,03-4,84 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,89 (s, 6H) (tres protones oscurecidos).	54
74		MS (ESI) m/z: 594,2. δ 8,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 5,39-5,34 (m, 1H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,96-4,90 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,88 (s, 3H).	35

(continuación)

EJ. N.º	Estructura	LCMS (Método C, a menos que se indique lo contrario) / RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa)	Cl ₅₀ de hGal-3 (nM)
75		MS (ESI) m/z: 650,2. δ 9,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 5,22-5,14 (m, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,62-4,48 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 2,89 (s, 3H).	18

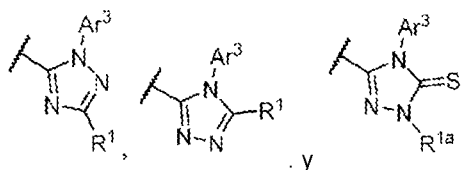
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Ar¹ se selecciona independientemente entre



Ar² es independientemente fenilo o naftilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

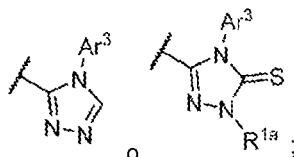
Ar³ se selecciona independientemente entre fenilo, piridinilo y benzotiazolilo; y en donde cada resto de anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R¹ y R^{1a} son independientemente H o alquilo C₁₋₄; y

R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -OCH₂C(O)OH, -OCH₂C(O)N(alquilo C₁₋₂)(CH₂)₂NH(alquilo C₁₋₄), -OCH₂C(O)-(cicloalquilo C₃₋₆), y -OCH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₄).

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

Ar¹ es independientemente



Ar² es independientemente fenilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

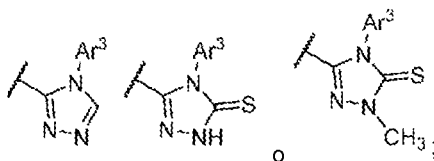
Ar³ se selecciona independientemente entre fenilo, piridinilo y benzotiazolilo; y en donde cada resto de anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1a} es independientemente H o alquilo C₁₋₄; y

R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -OCH₂C(O)OH, y -OCH₂C(O)N(alquilo C₁₋₂)(CH₂)₂NH(alquilo C₁₋₄).

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde:

Ar¹ es independientemente



Ar² es independientemente fenilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl y Br;

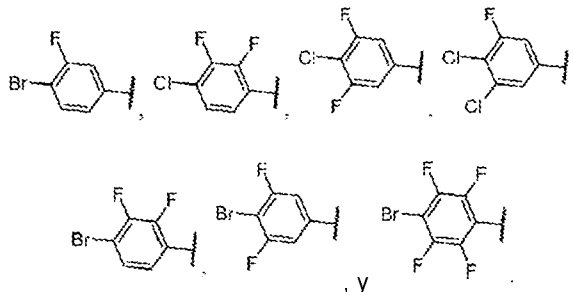
Ar³ es independientemente fenilo o benzotiazolilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre Cl, CH₃, CF₃ y -OCF₃; y

R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, -OCH₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CF₂CHF₂, -

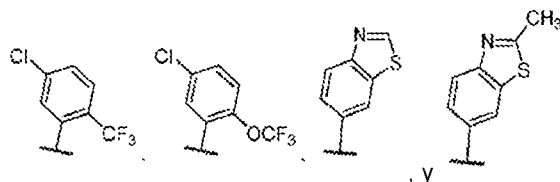
$\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_3)$.

4. El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde:
 Ar^2 se selecciona independientemente entre:

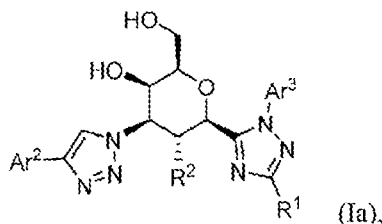
5



10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde:
 Ar^3 se selecciona independientemente entre:



15 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20

Ar^2 es independientemente fenilo o naftilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

Ar^3 se selecciona independientemente entre fenilo, piridinilo y benzotiazolilo; y en donde cada resto de anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

25

R^1 es independientemente alquilo C_{1-4} ; y

R^2 se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-6})$, y $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$.

30 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde:

Ar^2 es independientemente fenilo o naftilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre ciano, F, Cl, Br, CH_3 y $-\text{OCH}_3$;

Ar^3 se selecciona independientemente entre fenilo, piridinilo y benzotiazolilo; y en donde cada resto del anillo está sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre Cl, CF_3 , $-\text{OCF}_3$ y ciclopropilo;

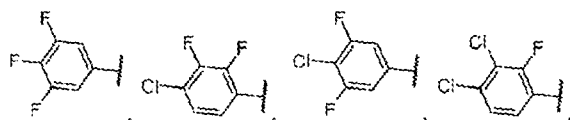
35

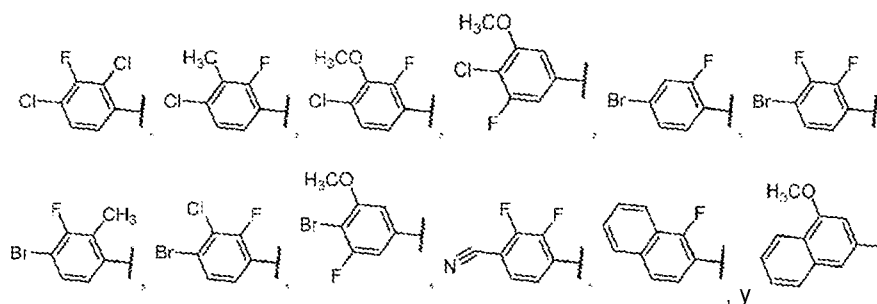
R^1 es CH_3 ; y

R^2 se selecciona independientemente entre hidroxilo, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{ciclopropilo})$, y $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$.

8. El compuesto de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde:

40 Ar^2 se selecciona independientemente entre:



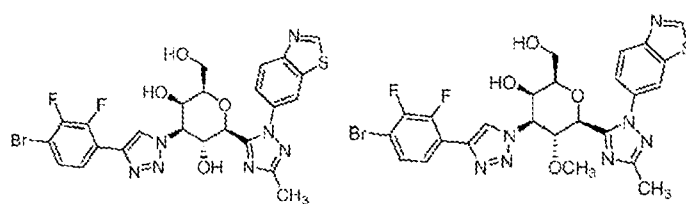


5

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^2 es hidroxilo.

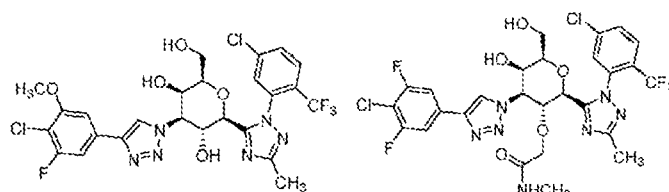
10. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es:

10



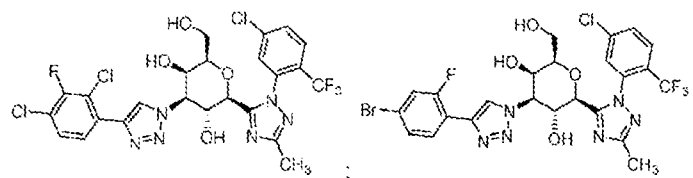
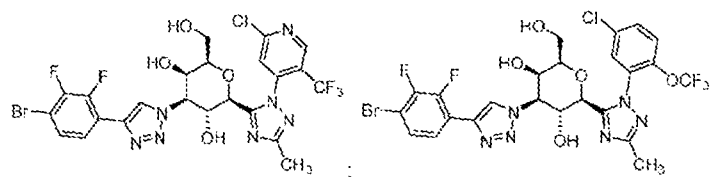
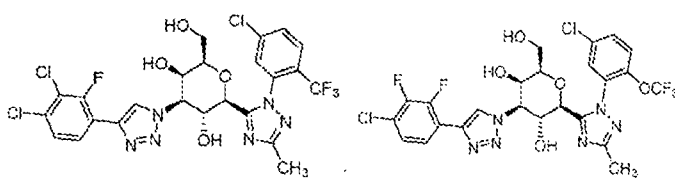
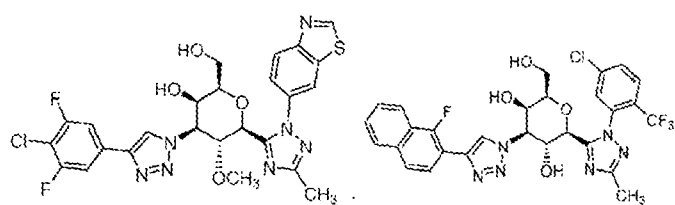
Ejemplo 1

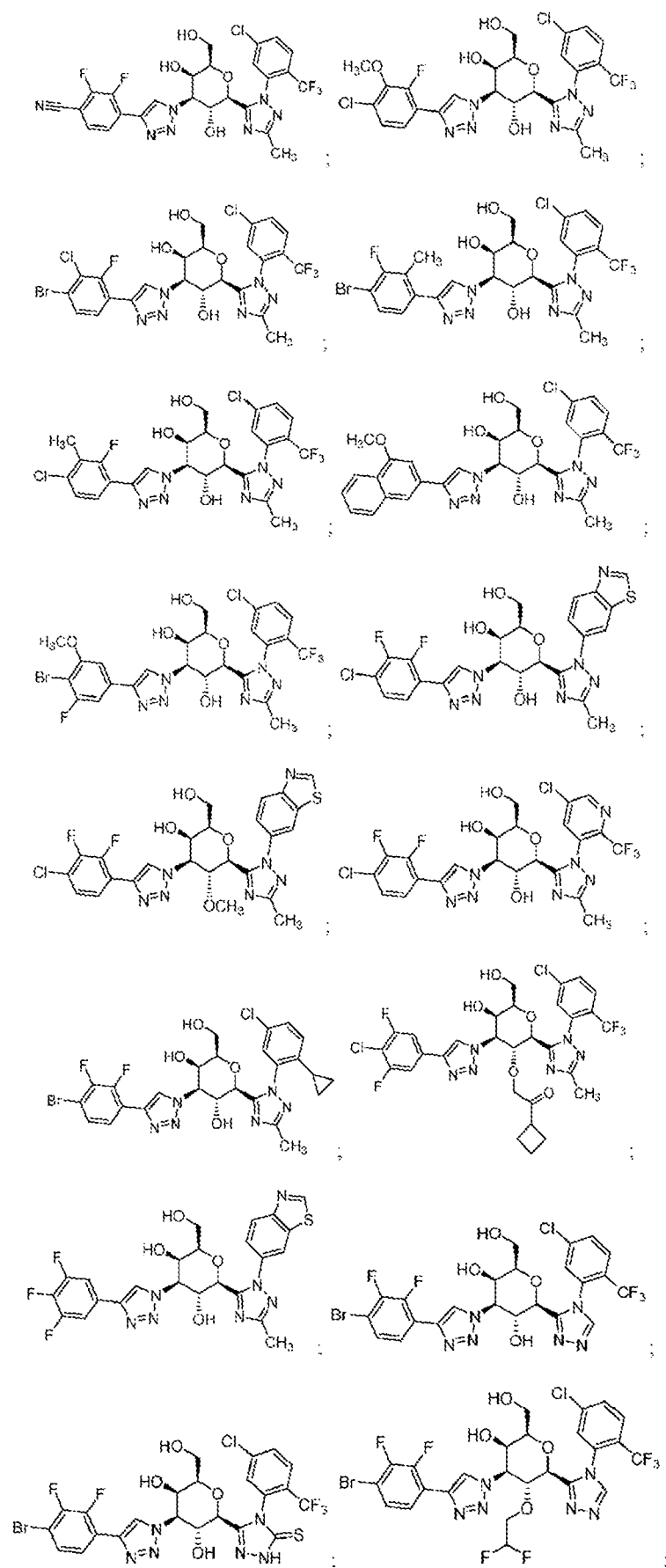
Ejemplo 2

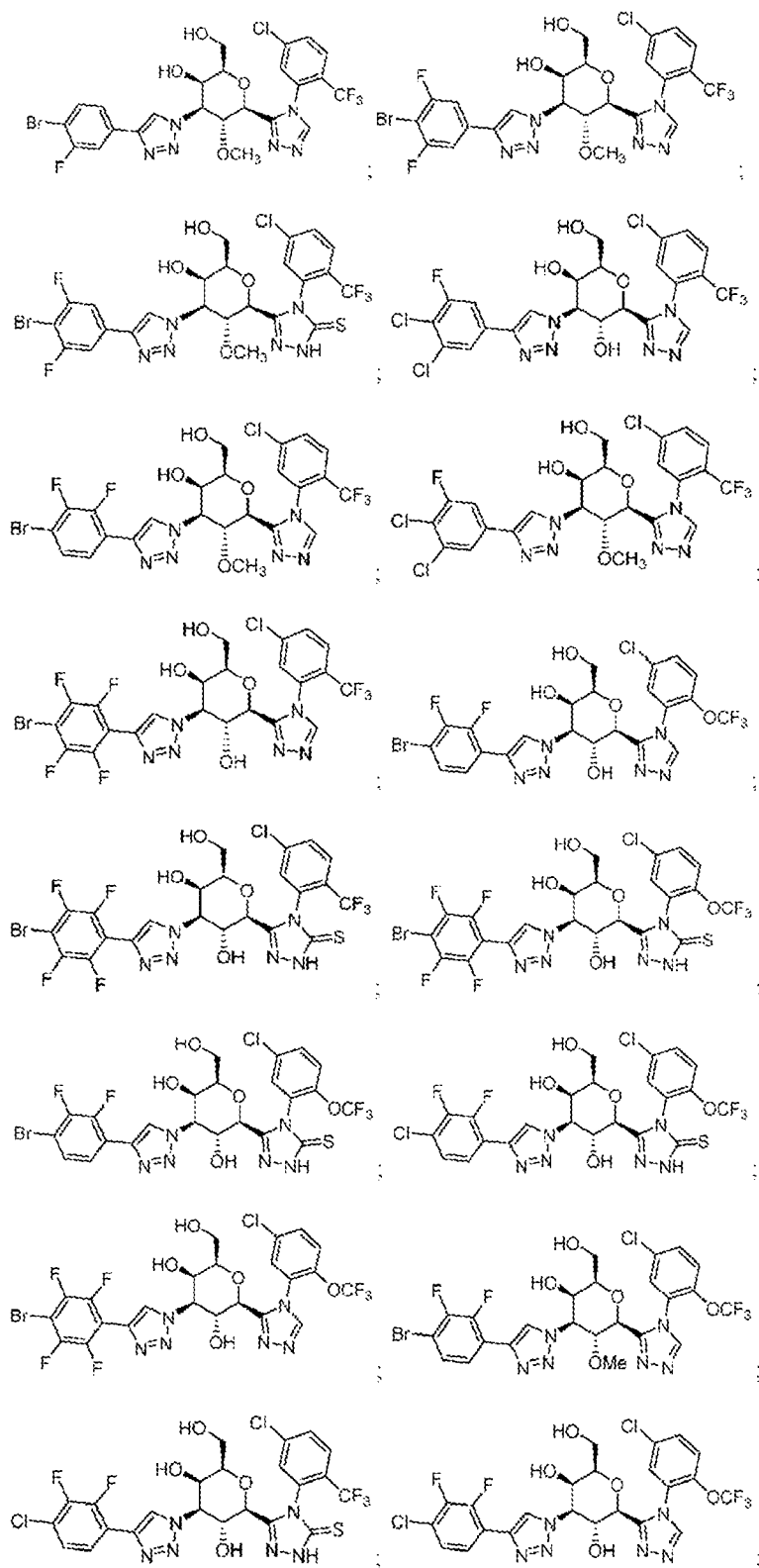


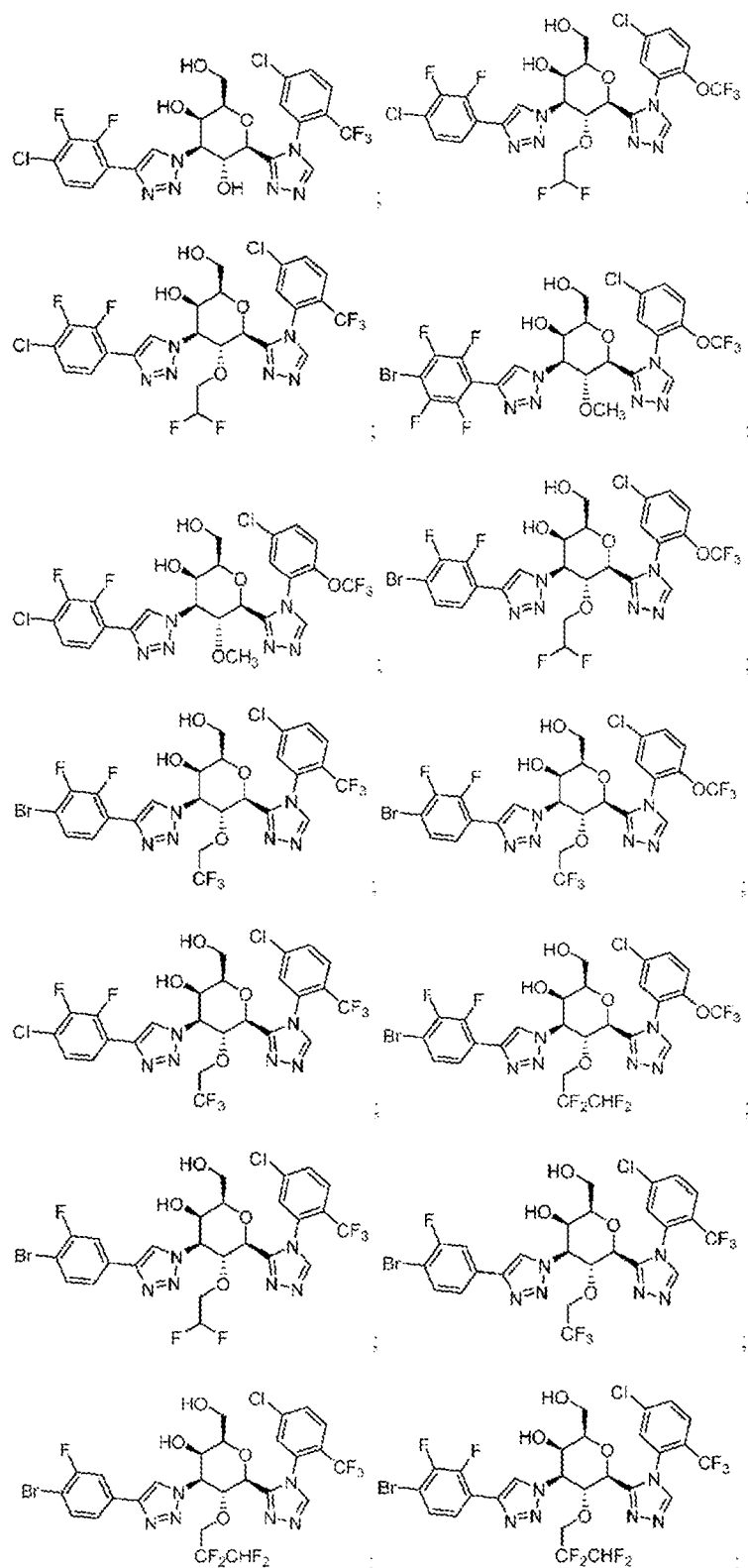
Ejemplo 3

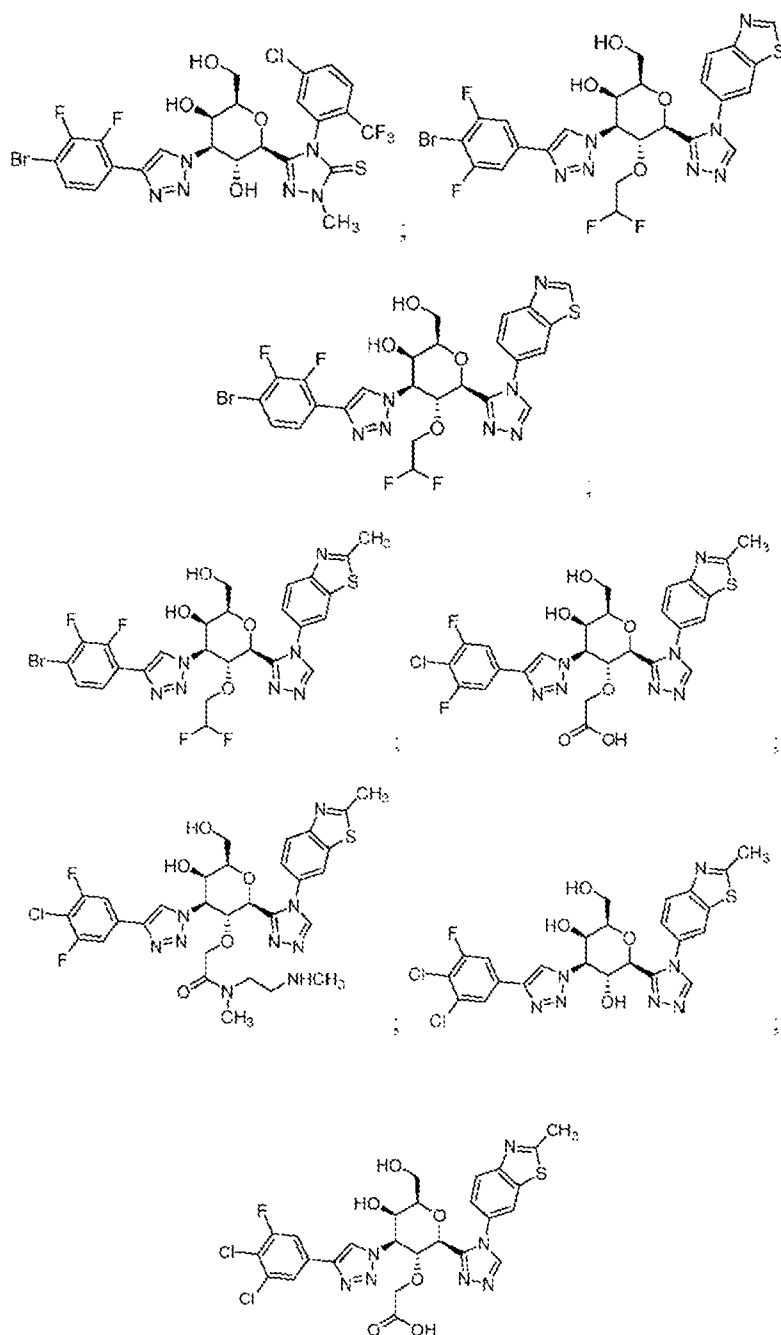
Ejemplo 4











o

11. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición de la reivindicación 11, para su uso como un medicamento.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición de la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de la fibrosis de órganos (incluyendo el hígado, riñón, pulmón, corazón y piel), enfermedades y afecciones hepáticas (incluyendo hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, fallo regenerativo, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hipofunción hepática y trastorno de la circulación sanguínea hepática), enfermedades proliferativas celulares, cánceres y afecciones (incluyendo tumor sólido, metástasis tumoral sólida, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (LLC)) y metástasis invasiva de células cancerosas), enfermedades y afecciones inflamatorias (incluyendo psoriasis, nefropatía y neumonía), enfermedades y afecciones del tubo gastrointestinal (incluyendo síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y secreción pancreática anómala), enfermedades y afecciones renales, enfermedades y afecciones

asociadas a las vías urinarias (incluyendo hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados a la enfermedad neuropática de la vejiga, tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del conducto raquídeo y síntomas derivados de la diabetes), enfermedades y afecciones de las vías urinarias bajas (incluyendo la obstrucción de las vías urinarias bajas), enfermedades y afecciones inflamatorias de las vías urinarias bajas (incluyendo disuria y polaquiuria), enfermedades y afecciones pancreáticas, enfermedades y afecciones asociadas a la angiogénesis anómala (incluyendo obstrucción arterial), esclerodermia, enfermedades y afecciones asociadas al cerebro (incluyendo infarto cerebral y hemorragia cerebral), dolor neuropático y neuropatía periférica, enfermedades y afecciones oculares (incluyendo degeneración macular senil (DMS), retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial y cicatrización de cirugía de filtración de glaucoma).

14. El compuesto o composición para su uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad o afección es fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis arterial o esclerosis sistémica.