

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 851**

51 Int. Cl.:

C07D 407/14 (2006.01) **A61K 31/4192** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2021 PCT/EP2021/077381**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2022 WO22073969**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2021 E 21785913 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024 EP 4225752**

54 Título: **Espiro derivados de alfa-d-galactopiranosidos**

30 Prioridad:

06.10.2020 WO PCT/EP2020/077968

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

25.04.2025

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.00%)
 Hegenheimermattweg 91
 4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**BOLLI, MARTIN;
 GATFIELD, JOHN;
 GRISOSTOMI, CORINNA;
 REMEN, LUBOS;
 SAGER, CHRISTOPH y
 ZUMBRUNN, CORNELIA**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 014 851 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

Espiro derivados de alfa-d-galactopiranosidos

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

Las galectinas se definen como familia de proteína con base en sitios de unión β -galactosido conservados encontrados dentro de su aminoácido (aa) ~130 característico de dominios de reconocimiento de carbohidratos (CRDs, por sus siglas en inglés) (Barondes SH et al., *Cell* 1994; 76, 597-598). Las secuencias de genoma de humano, ratón y rata revelan la existencia de al menos 16 galectinas conservadas y proteínas similares a galectina en un genoma de mamífero (Leffler H. et al., *Glycoconj. J.* 2002, 19, 433-440). Hasta ahora, se identificaron tres subclases de galectina, las galectinas prototípicas que contienen un dominio de reconocimiento de carbohidrato (CRD); la galectina de quimeras que consiste de repeticiones en tándem inusuales de tramos cortos ricos en prolina y glicina fusionados sobre CRD; y las galectinas tipo repetición en tándem, que contienen dos CRD distintos en tándem conectados por un enlazador (Zhong X., *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019; 46:197-203). Como las galectinas pueden unirse ya sea de manera bivalente o multivalente, pueden, por ejemplo, reticular glicoconjugados de superficie celular para disparar eventos de señalización celular. A través de este mecanismo, las galectinas modulan una amplia variedad de procesos biológicos (Sundblad V. et al., *Histol Histopathol* 2011; 26: 247-265).

La galectina-3 (Gal-3), el único tipo de quimera en la familia de galectinas, tiene un peso molecular de 32-35 kDa y consiste en 250 residuos de aminoácidos humanos, un CRD altamente conservado y un dominio N-terminal (ND) atípico. La galectina-3 es monomérica hasta altas concentraciones (100 μ M), pero se pueden agregar con ligandos a concentraciones mucho menores, lo cual es promovido por su región no de CRD N-terminal vía un mecanismo de oligomerización que todavía no se entiende completamente (Johannes, L. et al., *Journal of Cell Science* 2018; 131, jcs208884).

Gal-3 está ampliamente distribuida en el cuerpo, pero el nivel de expresión varía entre diferentes órganos. Dependiendo de su localización extracelular o intracelular, puede exhibir una amplia diversidad de funciones biológicas, incluyendo inmunomodulación, interacciones de hospedero-patógeno, angiogénesis, migración celular, curación de heridas y apoptosis (Sundblad V. et al., *Histol Histopathol* 2011;26: 247-265). Gal-3 es altamente expresada en muchos tumores humanos y tipos de células, tales como células mieloides, células inflamatorias (macrófagos, mastocitos, neutrófilos, células T, eosinófilos, etc.), fibroblastos y cardiomiocitos (Zhong X. et al., *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019; 46:197-203), indicando que Gal-3 está involucrada en la regulación de procesos inflamatorios y fibróticos (Henderson NC. Et al., *Immunological Reviews* 2009; 230: 160-171; Sano H. et al., *J Immunol.* 2000; 165(4):2156-64). Adicionalmente, los niveles de expresión de proteína Gal-3 están sobreexpresados bajo ciertas condiciones patológicas, tales como neoplasmas e inflamación (Chiariotti L. et al., *Glycoconjugate Journal* 2004 19, 441-449; Farhad M. et al., *Oncolmmunology* 2018, 7:6, e1434467).

Existen múltiples líneas de evidencia que soportan intervención funcional de Gal-3 en el desarrollo de enfermedades inflamatorias/autoinmunes, tales como asma (Gao P. et al. *Respir Res.* 2013, 14:136; Rao SP et al. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4:68), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, psoriasis de placa (Lacina L. et al. *Folia Biol (Praha)* 2006; 52(1-2):10-5) dermatitis atópica (Saegusa J. et al. *Am J Pathol.* 2009, 174(3):922-31), endometriosis (Noel JC et al. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011 19(3):253-7), o encefalitis viral (Liu FT et al., *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1253:80-91; Henderson NC, et al., *Immunol Rev.* 2009;230(1):160-71; Li P et al., *Cell* 2016; 167:973-984). Recientemente, Gal-3 ha surgido como un jugador clave de inflamación crónica y desarrollo de fibrogénesis de órganos, por ejemplo, hígado (Henderson NC et al., *PNAS* 2006; 103: 5060-5065; Hsu DK et al. *Int J Cancer.* 1999, 81(4):519-26), riñón (Henderson NC et al., *Am. J. Pathol.* 2008; 172:288-298; Dang Z. et al. *Transplantation.* 2012, 93(5):477-84), pulmón (Mackinnon AC et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2012, 185: 537-546; Nishi Y. et al. *Allergol Int.* 2007, 56(1):57-65), corazón (Thandavarayan RA et al. *Biochem Pharmacol.* 2008, 75(9):1797-806; Sharma U. et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(3):H1226-32), tal como el sistema nervioso (Burguillos MA et al. *Cell Rep.* 2015, 10(9):1626-1638), y en neovascularización de córnea (Chen WS. Et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017, Vol.58, 9-20). Adicionalmente, se encontró que Gal-3 está asociada con engrosamiento dérmico de tejidos queloides (Arciniegas E. et al., *The American Journal of dermatopathology* 2019; 41(3):193-204) y esclerosis sistémica (SSc) especialmente con fibrosis de piel y vasculopatía proliferativa observada en tal condición (Taniguchi T. et al. *J Rheumatol.* 2012, 39(3):539-44). Se encontró que Gal es sobreexpresada en pacientes que sufren de enfermedad crónica de riñón (CKD, por sus siglas en inglés), insuficiencia renal asociada y en especial en aquéllos afectados por diabetes. De manera interesante, los datos obtenidos a partir de esta población de pacientes mostraron la correlación entre la sobreexpresación de Gal-3 en glomérulos y la excreción de proteína urinaria observada (Kikuchi Y. et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2004,19(3):602-7). Además, un reciente estudio prospectivo del 2018 demostró que mayores niveles en plasma de Gal-3 están asociados con un riesgo elevado para desarrollar CKD incidente, en particular entre la población que sufre hipertensión (Rebholz CM. et al. *Kidney Int.* 2018 Ene; 93(1): 252-259). Gal-3 está altamente elevada en enfermedades cardiovasculares (Zhong X. et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019,

46(3):197-203), tal como aterosclerosis (Nachtigal M. et al. Am J Pathol. 1998; 152(5):1199-208), enfermedad de arterias coronarias (Falcone C. et al. Int J Immunopathol Pharmacol 2011, 24(4):905-13), insuficiencia cardíaca y trombosis (Nachtigal M. et al., Am J Pathol. 1998; 152(5):1199-208; Gehlken C. et al., Heart Fail Clin. 2018,14(1):75-92; DeRoo EP. et al., Blood. 2015, 125(11):1813-21). La concentración en sangre de Gal-3 está elevada en pacientes obesos y diabéticos y se asocia con un mayor riesgo de complicación micro y macrovascular (tal como insuficiencia cardíaca, nefropatía/retinopatía, enfermedad arterial periférica, evento cerebrovascular, o infarto miocárdico) (Qi-hui-Jin et al. Chin Med J (Engl). 2013,126(11):2109-15). Gal-3 influye oncogénesis, progresión de cáncer, y metástasis (Vuong L. et al., Cancer Res 2019 (79) (7) 1480-1492), y se mostró que ejerce un papel como un factor protumor al actuar dentro del entorno de microtumor para suprimir la vigilancia inmunitaria (Ruvolo PP. et al. Biochim Biophys Acta. 2016 Mar,1863(3):427-437; Farhad M. et al. Oncoimmunology 2018 Feb 20;7(6):e1434467). Entre los cánceres que expresan alto nivel de Gal-3 se encuentran aquéllos que afectan la glándula tiroides, el sistema nervioso central, la lengua, los senos, el cáncer gástrico, células escamosas de cabeza y cuello, el páncreas, la vejiga, el riñón, el hígado, la paratiroides, las glándulas salivales, pero también linfoma, carcinoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma y neuroblastoma (Sciacchitano S. et al. Int J Mol Sci 2018 Jan 26,19(2):379).

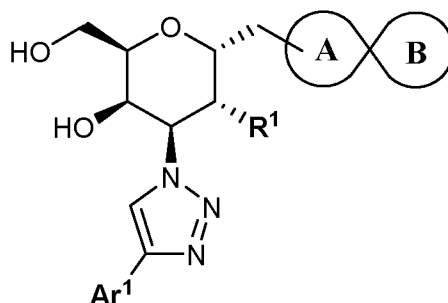
Además, se ha propuesto que la inhibición de Gal-3 es benéfica en el tratamiento de COVID-19 (Caniglia JL et al. PeerJ 2020, 8:e9392) e influenza H5N1 (Chen YJ et al. Am. J. Pathol. 2018, 188(4), 1031-1042) posiblemente debido a los efectos antiinflamatorios.

Recientemente, los inhibidores de Gal-3 han mostrado efectos positivos cuando se usan en inmunoterapia de combinación. Press Release, 7 de febrero de 2017) y fibrosis pulmonar idiopática (Galecto Biotech. Press Release, 10 de marzo de 2017) y en cirrosis de NASH (5 de diciembre de 2017). WO20180209276, WO2018209255 y WO2019089080 divulgan compuestos que tienen afinidad de unión con proteínas de galectina para el tratamiento de trastornos de resistencia sistémica a la insulina. De esta manera, los inhibidores de Gal-3, solos o en combinación con otras terapias, pueden ser útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos, tales como fibrosis de órganos, enfermedades y trastornos cardiovasculares, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica, enfermedades y trastornos hepáticos, enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales, enfermedades y trastornos oculares, enfermedades de proliferación celular y cánceres, enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes, enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal, enfermedades y trastornos pancreáticos, enfermedades y trastornos asociados a angiogénesis anormal, enfermedades y trastornos asociados al cerebro, dolor neuropático y neuropatía periférica, y/o rechazo de trasplante.

Varias publicaciones y solicitudes de patente describen inhibidores sintéticos de Gal-3 que se están explorando como agentes antifibróticos (ver, por ejemplo, WO2005113568, WO2005113569, WO2014067986, WO2016120403, US20140099319, WO2019067702, WO2019075045, WO2014078655, WO2020078807 y WO2020078808). WO2002057284, WO2005113569, y WO2014078655 divulgan un amplio alcance genérico de inhibidores de galectina beta-configurados. WO2016120403, WO2020104335, WO2021001528, WO2021038068 y WO2021004940 divulgan un amplio alcance genérico de inhibidores de galectinas de alfa-D-galactósidos.

La presente invención proporciona novedosos compuestos de fórmula (I), los cuales son inhibidores de galectina-3 alfa-configurados. Los presentes compuestos pueden ser, así, útiles para la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos donde está indicada la modulación de unión de Gal-3 a sus ligandos de carbohidratos naturales.

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



Fórmula (I)

en donde

Ar¹ representa

- arilo (especialmente fenilo) el cual está no sustituido, o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido (especialmente di- o trisustituido), en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, metilo, ciano, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

[en una submodalidad, dicho arilo es fenilo el cual está di- o tri-sustituido, en donde al menos uno de dichos sustituyentes se une en una posición meta o para de dicho fenilo; en donde en particular, si está presente, tal sustituyente en la posición para se selecciona de halógeno y metilo];

- 5
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está no sustituido, mono- o disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, metilo, ciano y metoxi; o
 - heteroarilo de 9 o 10 miembros, en donde dicho heteroarilo de 9 o 10 miembros es independientemente no sustituido, o monosustituido con metilo;

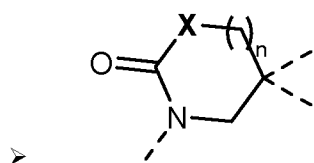
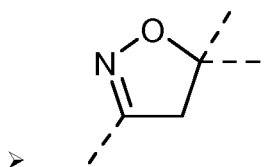
R¹ representa

- 10
- hidroxí;
 - alcoxi de C₁₋₄ (especialmente metoxi);
 - -O-CO-alquilo de C₁₋₃;
 - O-CO-NH-R^{N11} en donde R^{N11} representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₃;
 - -O-CH₂-fluoroalquilo de C₁; o
- 15
- -O-CH₂-CO-R^{1X} en donde R^{1X} representa
 - -hidroxí;
 - alcoxi de C₁₋₃ (especialmente metoxi);
 - morfolin-4-ilo; o
 - -NR^{N21}R^{N22} en donde R^{N21} y R^{N22} ambos representan independientemente hidrógeno o metilo; y

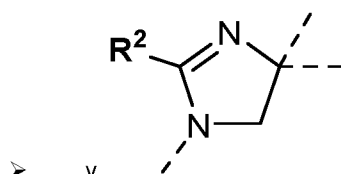


representa un fragmento espirocíclico, en donde:

anillo A representa un heterocicloalquileno seleccionado de



- 25
- , en donde X representa nitrógeno u oxígeno, y n representa el entero de 0 o 1 (especialmente X representa nitrógeno y n representa el entero 0 o 1; o X representa oxígeno y n representa el entero 0); y en donde en el caso X representa nitrógeno, dicho nitrógeno está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ (especialmente dicho nitrógeno no está sustituido);



- 30
- y metilo); y , en donde R² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (especialmente

anillo B representa

- 5
- cicloalcano de C₄₋₇-diilo en donde dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo está no sustituido, mono- o disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo, isopropilo); fluoroalquilo de C₁₋₃; alcoxi de C₁₋₄; halógeno (especialmente fluoro); ciano; oxo; hidroxilo; hidroxilo-alquilo de C₁₋₄ (especialmente 2-hidroxilo-prop-2-ilo); hidroxilimino; morfolin-4-ilo; y -NH-R^{N11} en donde R^{N11} representa alquilo de C₁₋₆ (especialmente isopropilo o pent-3-ilo), alcoxi de C₂₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ (especialmente ciclopropilo), fluoroalquilo de C₂₋₃ (especialmente 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo), -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-alcoxi de C₁₋₄;
 - heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de oxígeno de anillo; o
 - 10
 - heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de nitrógeno de anillo, en donde dicho átomo de nitrógeno de anillo está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo), -CO-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -CO-alcoxi de C₁₋₄, o -CO-NH-alquilo de C₁₋₄; y en donde dicho heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo no porta sustituyente adicional además de dicho sustituyente en el átomo de nitrógeno de anillo, o porta un sustituyente adicional en un átomo de carbono de anillo que se une a dicho átomo de nitrógeno de anillo en donde dicho sustituyente es oxo, o -CO-OH;
 - 15
 - o, además, el anillo **B** representa cicloalcano de C₆₋₉-diilo bicíclico puenteado (especialmente biciclo[2,2,1]heptano-2,2-diilo o biciclo[3,2,1]octano-3,3-diilo).

20 En una submodalidad de la modalidad 1), el anillo **B** representa cicloalcano de C₆₋₉-diilo bicíclico puenteado (especialmente biciclo[2,2,1]heptano-2,2-diilo o biciclo[3,2,1]octano-3,3-diilo).

En otra submodalidad de la modalidad 1), el anillo **B** es diferente del cicloalcano de C₆₋₉-diilo bicíclico puenteado.

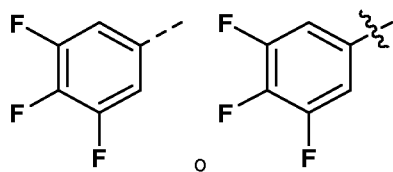
25 Los compuestos de la fórmula (I) contienen cinco centros estereogénicos o asimétricos, los cuales están situados en la parte de tetrahidropirano y los cuales están en la configuración absoluta como se dibuja para la fórmula (I). Además, los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno, y posiblemente más centros estereogénicos o asimétricos adicionales, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales. Los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse así como mezclas de estereoisómeros o preferiblemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse en una manera conocida para un técnico en la materia.

30 En el caso de que un compuesto particular (o estructura genérica) se designe como que está en una cierta configuración absoluta, por ejemplo, como enantiómero (R) o (S), tal designación debe entenderse que se refiere al compuesto respectivo (o estructura genérica) en forma enantiomérica enriquecida, en especial esencialmente pura. De igual manera, en el caso de que un centro asimétrico específico en un compuesto se designe como que está en configuración (R) o (S) o como que está en una cierta configuración relativa, tal designación debe entenderse que se refiere al compuesto que está en forma enriquecida, en especial esencialmente pura, con respecto a la configuración respectiva de dicho centro asimétrico.

35 En el caso de que un compuesto particular contenga (además de la porción de tetrahidropirano) uno o más centros estereogénicos o asimétricos, en donde dicho uno (o más) de dichos centros estereogénicos o asimétricos no se designen explícitamente como (R) o (S), debe entenderse que dichos centros estereogénicos o asimétricos independientemente pueden estar en configuración (R) o (S). Se entiende que tal nombre de compuesto abarca el compuesto donde tal centro está en configuración (R) o (S), o cualquier mezcla de epímeros con respecto a tal centro. De igual manera, en el caso de que tal centro estereogénico o asimétrico se designe como que está en configuración (RS), esto significa que tal centro estereogénico o asimétrico en tal compuesto puede estar presente en configuración (R), en configuración (S), o en cualquier mezcla de epímeros con respecto a tal centro. En el caso de que dos o más de tales centros estereogénicos o asimétricos (en configuración (RS) designada o no designada) estén presentes en una molécula, se entiende que, si no se define explícitamente de otra manera, el orden de configuración absoluta no indica alguna configuración relativa definida con respecto a los dos o más centros. Se entiende que la o las configuraciones (R) o (S) explícitamente designadas y la o las configuraciones (RS) designadas o no designadas, pueden coexistir en una misma molécula y se va a interpretar de manera acorde.

50 En el caso de ciertos compuestos en donde el anillo **B** representa "cicloalcano de C₄₋₇-diilo en donde dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo está mono- o disustituido", los centros estereogénicos en dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo no se asignan específicamente, esto significa que tales centros estereogénicos pueden estar presentes en configuración (r,R) o (s,S), o en cualquier mezcla de los mismos. Por ejemplo, el compuesto "(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo" abarca "(((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo" diastereoisoméricamente enriquecido, en especial esencialmente puro, "(((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo" diastereoisoméricamente enriquecido, en especial esencialmente puro, o cualquier mezcla de dichos diastereómeros.

En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como una línea punteada, o interrumpida por una línea ondulada, muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, los radicales dibujados a continuación



describen un grupo 3,4,5-trifluorofenilo.

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

- 10 El término “esencialmente puro”, cuando se usa en el contexto de estereoisómeros, debe entenderse en el contexto de la presente invención que significa que el estereoisómero respectivo está presente en una pureza de al menos 95 % en peso, especialmente de al menos 99 % en peso, con respecto al otro estereoisómero respectivo / la totalidad de los otros estereoisómeros respectivos.

- 15 La presente invención también incluye compuestos de fórmula (I) isotópicamente etiquetados, especialmente etiquetados con ^2H (deuterio) de acuerdo con las modalidades 1) a 17), dichos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que uno o más átomos se han reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Compuestos de fórmula (I) isotópicamente etiquetados, especialmente etiquetados con ^2H (deuterio) y sales de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo ^2H (deuterio) más pesado puede conducir a mayor estabilidad metabólica, resultando por ejemplo, en vida media *in-vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos, o puede conducir a inhibición reducida de enzimas de citocromo P450, resultando por ejemplo, en un perfil de seguridad mejorado. En una modalidad de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente etiquetados, o están etiquetados solo con uno o más átomos de deuterio. En una submodalidad, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente etiquetados en absoluto. Los compuestos isotópicamente etiquetados de fórmula (I) pueden prepararse en analogía a los métodos descritos de aquí en adelante, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados.

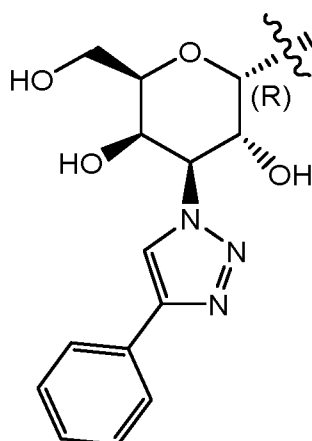
Donde se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto pretende significar también un solo compuesto, sal o similares.

- 30 Cualquier referencia a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las modalidades 1) a 17) debe entenderse que también se refiere a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

- 35 El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión. Tales sales incluyen sales de adición de ácido y/o base inorgánicas u orgánicas dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Para referencia, ver, por ejemplo, “Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.”, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y “Pharmaceutical Salts and Co-crystals”, Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

- 40 Las definiciones provistas en la presente se pretenden aplicar de manera uniforme a los compuestos de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1) a 14) y *mutatis mutandis*, a través de la descripción y las reivindicaciones a menos que una definición expuesta expresamente de otra manera proporcione una definición más amplia o más estrecha. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar el término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera de todos los demás términos como se define en la presente.

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



5 puede nombrarse (2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-ilo o, alternativamente, 1,3-di-desoxi-3-[4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il]- α -D-galactopiranosido-1-ilo, en donde la configuración absoluta de átomo de carbono que porta el punto de unión para el resto de la molécula es (2R)-, respectivamente, alfa. Por ejemplo, el compuesto (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol debe entenderse que también se refiere a: 1-(1,3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]- α -D-galactopiranos)-1(1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)-metano.

10 Siempre que un sustituyente se denote como opcional, se entiende que tal sustituyente puede estar ausente (es decir, el residuo respectivo no está sustituido con respecto a tal sustituyente opcional), en cuyo caso todas las posiciones que tienen una valencia libre (a la cual tal sustituyente opcional podría haberse unido; tal como por ejemplo, en un anillo aromático, los átomos de carbono de anillo y/o los átomos de nitrógeno de anillo que tienen una valencia libre) están sustituidos con hidrógeno donde sea apropiado. De igual manera, en el caso de que se use el término "opcionalmente" en el contexto de heteroátomo(s) (de anillo), el término significa que ya sea el o los heteroátomos opcionales respectivos, o similares, están ausentes (es decir, una cierta parte no contiene heteroátomo(s) / es un carbociclo / o similares), o el o los heteroátomos opcionales respectivos, o similares, están presentes como se define explícitamente. Si no se define explícitamente de otra manera en la modalidad o reivindicación respectiva, los grupos definidos en la presente no están sustituidos.

El término "halógeno" significa fluoruro, cloruro o bromuro, preferiblemente fluoruro.

20 El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo de C_{x-y} " (x e y son cada uno un entero), se refiere a un grupo alquilo como se define antes, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} contiene de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo y pent-3-ilo. Para que no quede duda, en caso de que un grupo se refiera como, por ejemplo, propilo o butilo, se quiere decir n-propilo, respectivamente n-butilo. En el caso de que R^2 represente "alquilo de C_{1-4} ", el término se refiere especialmente a metilo.

El término "hidroxi-alquilo de C_{1-4} " se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4} como se define antes en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con hidroxilo. Como ejemplo es 2-hidroxi-prop-2-ilo.

30 El término "-alquileno de C_{x-y} ", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo bivalentemente unido como se define antes de contener x a y átomos de carbono. El término "-alquileno de C_{0-y} " se refiere a un enlace directo, o a un -alquileno de (C_{1-y}) - como se define antes. Preferiblemente, los puntos de unión de un grupo -alquileno de C_{1-y} están en arreglo 1,1-diilo o en 1,2-diilo, o en 1,3-diilo. En caso de que un grupo alquileno de C_{0-y} se use en combinación con otro sustituyente, el término significa que ya sea dicho sustituyente está enlazado a través de un grupo de alquileno de C_{1-y} al resto de la molécula, o se une directamente al resto de la molécula (es decir, un grupo alquileno de C_0 representa un enlace directo que enlaza dicho sustituyente al resto de la molécula).

35 El término "fluoroalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se define antes que contiene uno a cuatro átomos de carbono, en los cuales uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. El término "fluoroalquilo de C_{x-y} " (x e y son cada uno un entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo de C_{1-3} contiene de uno a tres átomos de carbono en los cuales uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

40 El término "fluoroalcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi como se define antes que contiene uno a tres átomos de carbono, en los cuales uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han

reemplazado con flúor. El término "fluoroalcoxi de C_{x-y} " (x e y son cada uno un entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi de C_{1-3} contiene de uno a tres átomos de carbono en los cuales uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren grupos fluoroalcoxi de C_1 , tal como trifluorometoxi y difluorometoxi.

El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, se refiere especialmente a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado que contiene tres a siete átomos de carbono. El término "cicloalquilo de C_{x-y} " (x e y son cada uno un entero) se refiere a un grupo cicloalquilo como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} contiene de tres a seis átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Dichos grupos cicloalquilos están sustituidos o sin sustituir como se define explícitamente.

El término "-cicloalquileno de C_{x-y} ", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo bivalentemente unido como se define antes de contener x a y átomos de carbono. Preferiblemente, los puntos de unión de cualquier grupo cicloalquilo bivalentemente unido está en el arreglo 1,1-diilo. En caso de que el anillo B represente "cicloalcano de C_{4-7} -diilo", el término se refiere especialmente a ciclobutano-1,1-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, ciclohexano-1,1-diilo, o cicloheptano-1,1-diilo. Dicho "cicloalcano de C_{4-7} -diilo" no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente.

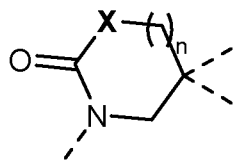
El término "cicloalcano de C_{6-9} -diilo bicíclico puenteado" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo bicíclico puenteado saturado que contiene seis a nueve átomos de carbono. En caso de que el anillo B represente "cicloalcano de C_{6-9} -diilo bicíclico puenteado", el término se refiere especialmente a biciclo[2,2,1]heptano-2,2-diilo o biciclo[3,2,1]-octano-3,3-diilo.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O-, en donde el grupo alquilo es como se define antes. El término "alcoxi de C_{x-y} " (x e y son cada uno un entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi son metoxi, etoxi, isopropoxi y terc-butoxi. Ejemplos de R^1 que representan "alcoxi de C_{1-4} " son metoxi y etoxi; el más preferido es metoxi.

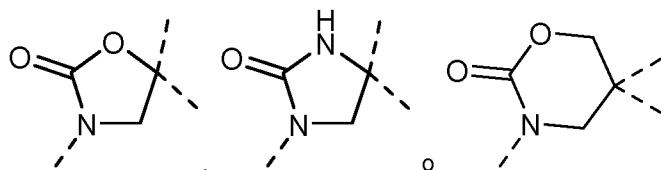
El término "heterocicloalquilo", usado solo o en combinación, y si no se define explícitamente en una manera más amplia o más estrecha, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno (especialmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, dos átomos de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno). El término "heterocicloalquilo de x a y miembros" se refiere a un heterociclo que contiene un total de x a y átomos de anillo.

El término "heterocicloalquileno" usado solo o en combinación, se refiere a grupo heterocicloalquilo bivalentemente unido como se define antes. Para que no quede duda, en caso de que un cierto heterocicloalcano-diilo de 4 a 7 miembros se defina como que contiene un heteroátomo de anillo (tal como un átomo de oxígeno de anillo, o un átomo de nitrógeno de anillo), se entiende que tal heterocicloalcano-diilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, como el usado para el anillo B) contiene exactamente dicho un heteroátomo de anillo y ningún heteroátomo de anillo adicional. En caso de que el anillo B represente "heterocicloalcano-diilo de 4 a 7 miembros", se entiende que dicho heterocicloalcano-diilo esté bivalentemente unido al anillo A a través de un átomo de carbono de anillo de dicho heterocicloalcano-diilo. Un ejemplo de anillo B que representa "heterocicloalcano-diilo de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno de anillo" es tetrahidro-2H-piran-4,4-diilo. Ejemplos de anillo B que representa "heterocicloalcano-diilo de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno de anillo" son piperidin-4,4-diilo o azepan-4,4-diilo. Dichos grupos de heterocicloalquileno no están sustituidos o están sustituidos como se define explícitamente.

En caso de que el anillo A represente el heterocicloalquileno



, dicho heterocicloalquileno se refiere especialmente a las siguientes estructuras:



El término "arilo", usado solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo, en donde dicho grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se define explícitamente.

5 El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, y si no se define explícitamente en una manera más amplia o más estrecha, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno a un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos representativos de tales grupos heteroarilo son grupos heteroarilo de 5 miembros, tales como, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo; grupos heteroarilo de 6 miembros tales como piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo; y grupos heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros tales como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, e imidazotiazolilo. Los grupos de heteroarilo antes mencionados no están sustituidos o están sustituidos como se define explícitamente.

10 El término "heteroarileno" usado solo o en combinación, se refiere a grupo heteroarilo bivalentemente unido como se define antes.

15 El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

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

20 Siempre que la palabra "entre" se use para describir un rango numérico, se va a entender que los puntos finales del rango indicado son incluidos explícitamente en el rango. Por ejemplo: si un rango de temperatura es descrito como que está entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C son incluidos en el rango; o si una variable es definida como que es un entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el entero 1, 2, 3 o 4.

25 A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere a la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere a la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, preferiblemente hasta un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, el término "temperatura ambiente" como se usa en la presente, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

30 Modalidades adicionales de la invención se presenta de aquí en adelante:

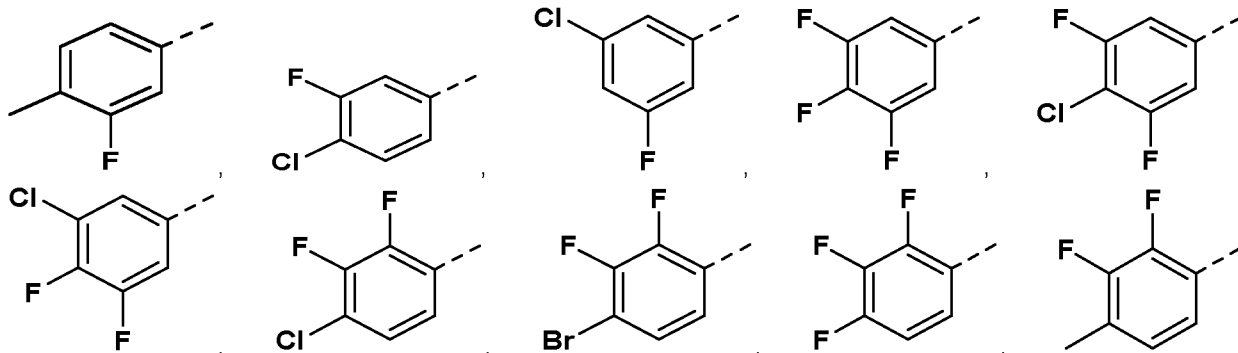
2) Una segunda modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con la modalidad 1), en donde **Ar¹** representa fenilo, el cual está di- o trisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, metilo, ciano, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi (especialmente halógeno o metilo).

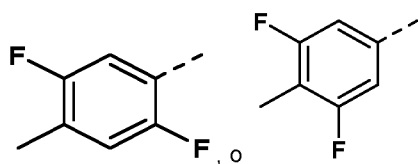
En una submodalidad, al menos uno de dichos sustituyentes está unido en una posición *meta* o *para* de dicho fenilo.

35 3) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con la modalidad 1), en donde **Ar¹** representa fenilo, el cual está mono-, di- o trisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno y metilo.

4) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con la modalidad 1), en donde **Ar¹** representa fenilo, el cual está di- o trisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno y metilo; en donde al menos uno de dichos sustituyentes está unido en una posición *meta*- y/o *para* de dicho fenilo.

40 5) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con la modalidad 1), en donde **Ar¹** representa





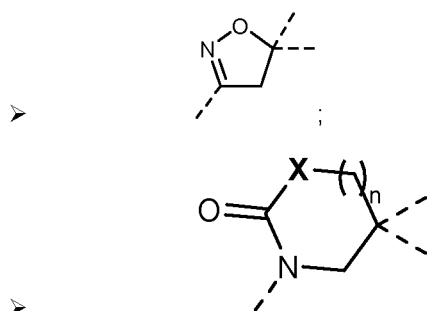
6) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5), en donde R^1 representa

- hidroxil;
- alcoxi de C_{1-4} (especialmente metoxil);
- $-O-CO-$ alquilo de C_{1-3} ;
- $O-CO-NH-R^{N11}$ en donde R^{N11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-3} ;
- $-O-CH_2-$ fluoroalquilo de C_1 ; o
- $-O-CH_2-CO-R^{1X}$ en donde R^{1X} representa

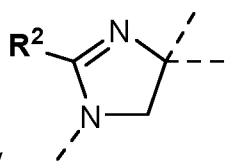
- hidroxil; o
- alcoxi de C_{1-3} (especialmente metoxil).

7) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5), en donde R^1 representa metoxil.

8) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 7), en donde el anillo **A** representa un heterocicloalquileo seleccionado de

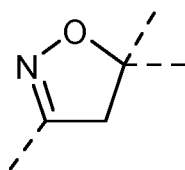


- , en donde X representa nitrógeno u oxígeno, y n representa el entero 0 o 1 (especialmente X representa nitrógeno y n representa el entero 0 o 1; o X representa oxígeno y n representa el entero 0); en donde en caso de que X represente nitrógeno, dicho nitrógeno no está sustituido;



- y , en donde R^2 representa hidrógeno o metilo.

9) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 7), en donde el anillo **A** representa el heterocicloalquileo:



10) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 9), en donde el anillo **B** representa

- cicloalcano de C_{4-7} -diilo no sustituido;

ES 3 014 851 T3


- 5
- cicloalcano de C₄₋₇-diilo en donde dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo está monosustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo, isopropilo); halógeno (especialmente fluoro), ciano; oxo; hidroxilo; hidroxilo-alquilo de C₁₋₄ (especialmente 2-hidroxilo-prop-2-ilo); morfolin-4-ilo; y -NH-R^{N11} en donde R^{N11} representa alquilo de C₁₋₆ (especialmente isopropilo o pent-3-ilo), alcoxi de C₂₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ (especialmente ciclopropilo), fluoroalquilo de C₂₋₃ (especialmente 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo), -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-alcoxi de C₁₋₄;
 - cicloalcano de C₄₋₇-diilo, en donde dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo está disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo) y halógeno (especialmente fluoro);
- 10
- heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de oxígeno de anillo; o
 - heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de nitrógeno de anillo, en donde dicho átomo de nitrógeno no está sustituido o está monosustituido con alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo), -CO-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -CO-alcoxi de C₁₋₄, o -CO-NH-alquilo de C₁₋₄; y en donde dicho heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo no porta sustituyente adicional además de dicho sustituyente en el átomo de nitrógeno de anillo, o porta un sustituyente adicional en un átomo de carbono de anillo que está unido a dicho átomo de nitrógeno de anillo y en donde dicho sustituyente es oxo.
- 15
- 11) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 9), en donde el anillo **B** representa
- 20
- cicloalcano de C₄₋₇-diilo no sustituido (especialmente ciclohexano-1,1-diilo o cicloheptano-1,1-diilo);
 - cicloalcano de C₄₋₇-diilo (especialmente ciclohexano-1,1-diilo) en donde dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo está monosustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo, isopropilo); ciano; hidroxilo; hidroxilo-alquilo de C₁₋₄ (especialmente 2-hidroxilo-prop-2-ilo); y -NH-R^{N11} en donde R^{N11} representa alquilo de C₁₋₆ (especialmente isopropilo o pent-3-ilo), alcoxi de C₂₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ (especialmente ciclopropilo), fluoroalquilo de C₂₋₃ (especialmente 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo), -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-alcoxi de C₁₋₄;
 - cicloalcano de C₄₋₇-diilo (especialmente ciclohexano-1,1-diilo) en donde dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo está disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo) y halógeno (especialmente fluoro);
 - heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de oxígeno de anillo (especialmente tetrahidropiran-4,4-diilo); o
 - heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de nitrógeno de anillo (especialmente piperidin-4,4-diilo o azepan-4,4-diilo), en donde dicho átomo de nitrógeno no está sustituido o está monosustituido con alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo), -CO-alcoxi de C₁₋₄, o -CO-NH-alquilo de C₁₋₄; y en donde dicho heterocicloalcano-diilo de 4 a 7 miembros-diilo no porta sustituyente adicional además de dicho sustituyente en el átomo de nitrógeno de anillo, o porta un sustituyente adicional en un átomo de carbono de anillo que está unido a dicho átomo de nitrógeno de anillo y en donde dicho sustituyente es oxo.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 12) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 9), en donde el anillo **B** representa
- ciclohexano-1,1-diilo o cicloheptano-1,1-diilo;
 - ciclohexano-1,1-diilo el cual está monosustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo, isopropilo); ciano; hidroxilo; hidroxilo-alquilo de C₁₋₄ (especialmente 2-hidroxilo-prop-2-ilo); y -NH-R^{N11} en donde R^{N11} representa ciclopropilo, fluoroalquilo de C₂₋₃ (especialmente 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo), -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-alcoxi de C₁₋₄;
 - ciclohexano-1,1-diilo el cual está disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo) y halógeno (especialmente fluoro);
- 45
- 50
- tetrahidropiran-4,4-diilo;
 - piperidin-4,4-diilo, en donde el átomo de nitrógeno de dicho piperidin-4,4-diilo está monosustituido con -CO-alcoxi de C₁₋₄, o -CO-NH-alquilo de C₁₋₄; y en donde dicho piperidin-4,4-diilo no porta sustituyente adicional además de dicho sustituyente en el átomo de nitrógeno de anillo; o

- 5 \triangleright azepan-4,4-diilo, en donde el átomo de nitrógeno de dicho azepan-4,4-diilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo), -CO-alcoxi de C₁₋₄; y en donde dicho azepan-4,4-diilo no porta sustituyente adicional además de dicho sustituyente en el átomo de nitrógeno de anillo, o porta un sustituyente adicional en un átomo de carbono de anillo que está unido a dicho átomo de nitrógeno de anillo y en donde dicho sustituyente es oxo.

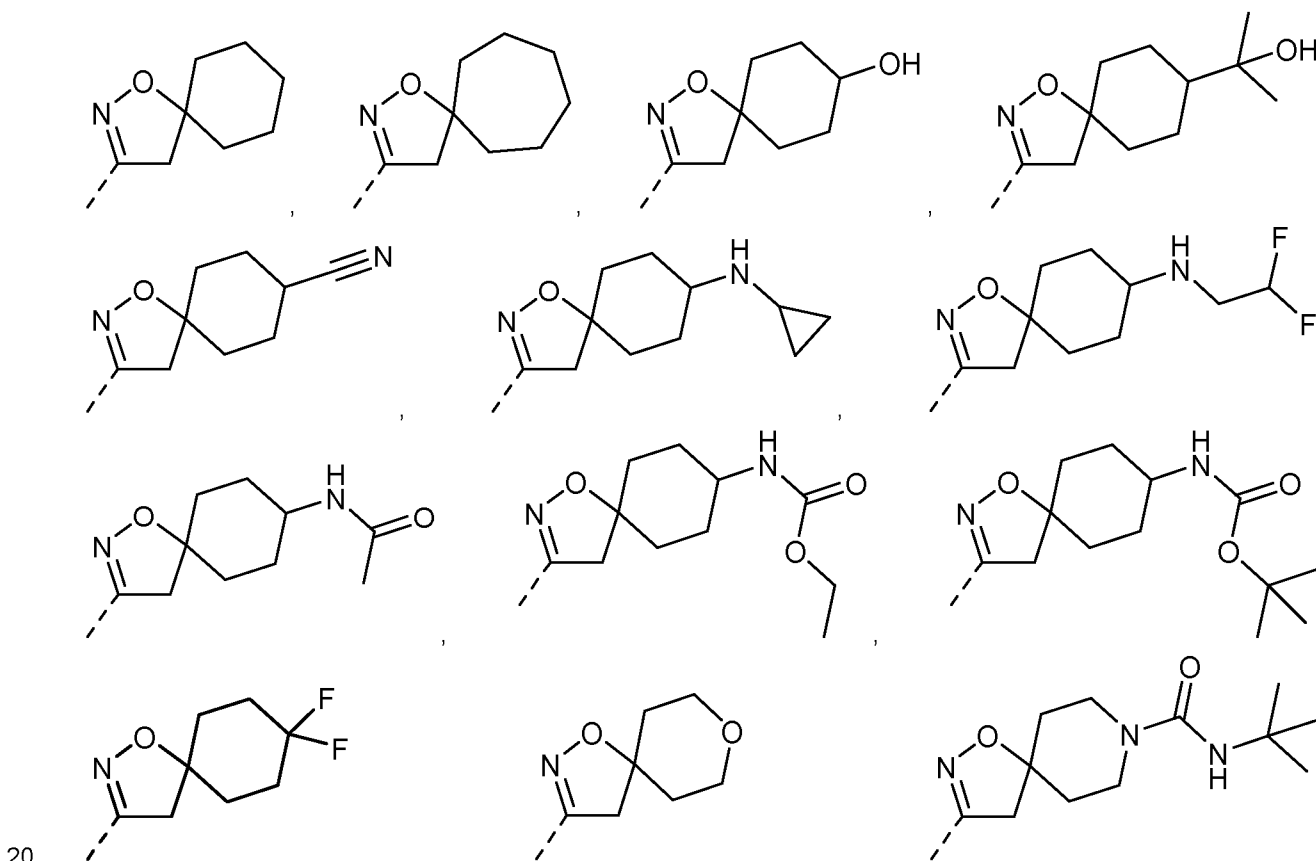
13) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 9), en donde el anillo **B** representa

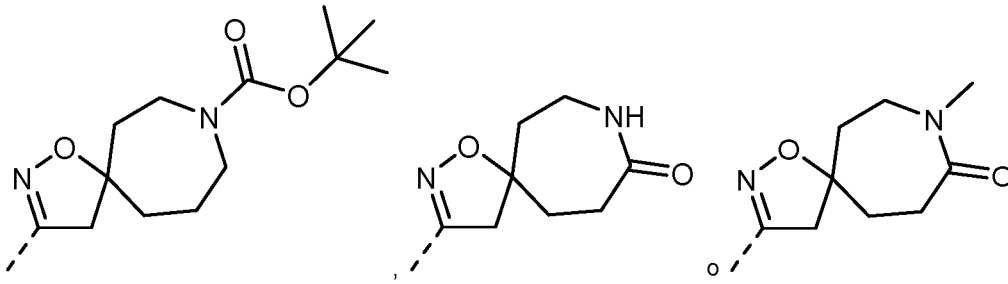
- 10 \triangleright ciclohexano-1,1-diilo;
- \triangleright ciclohexano-1,1-diilo el cual está monosustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de ciano; hidroxi-alquilo de C₁₋₄ (especialmente 2-hidroxi-prop-2-ilo); y -NH-R^{M11} en donde R^{M11} representa -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-alcoxi de C₁₋₄;
- \triangleright ciclohexano-1,1-diilo, el cual está disustituido con fluoro; o
- \triangleright tetrahidropiran-4,4-diilo.

14) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 7), en donde

15  representa un fragmento espirocíclico seleccionado de los siguientes grupos:

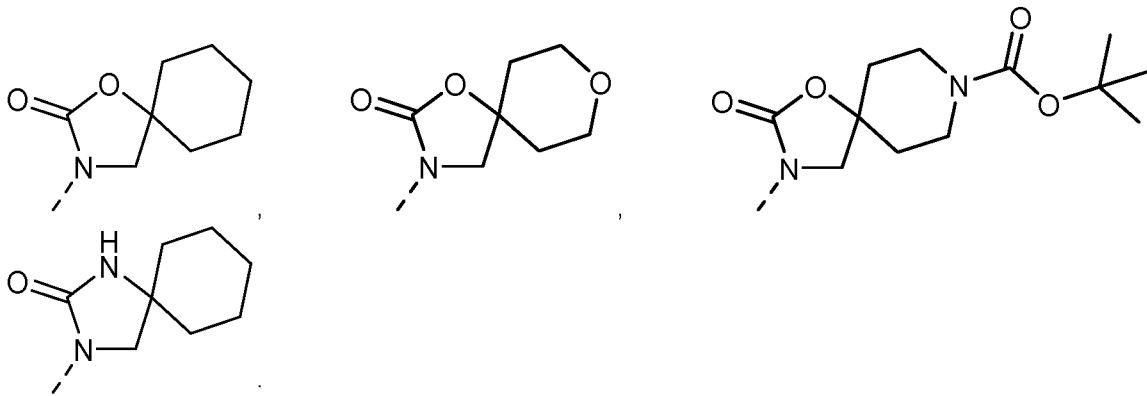
A)



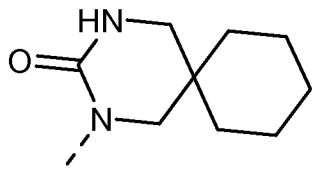


5

B)

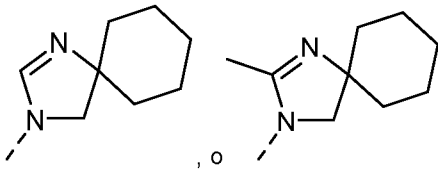


C)



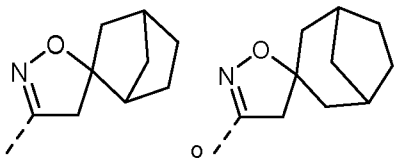
10

D)



; o, además de la lista anterior,

E)



15

en donde cada uno de los grupos anteriores A) a E) representan una submodalidad particular, en donde además los grupos anteriores A) a D) forman una submodalidad particular.

15) La invención, así, se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se define en la modalidad 1), o a tales compuestos

limitados adicionalmente por las características de cualquiera de las modalidades 2) a 14), bajo consideración de sus dependencias respectivas; a sales farmacéuticamente aceptables de las mismas; y al uso de tales compuestos como se describe adicionalmente en la presente a continuación. Para que no quede duda, especialmente las siguientes modalidades que se refieren a los compuestos de la fórmula (I) son, por lo tanto, posibles y previstas y se divulgan específicamente con la presente en forma individualizada

- 5
- 1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+5+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+5+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+1, 8+5+1, 8+6+1, 8+6+2+1, 8+6+3+1, 8+6+4+1, 8+6+5+1, 8+7+1, 8+7+2+1, 8+7+3+1, 8+7+4+1, 8+7+5+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4+1, 9+5+1, 9+6+1, 9+6+2+1, 9+6+3+1, 9+6+4+1, 9+6+5+1, 9+7+1, 9+7+2+1, 9+7+3+1, 9+7+4+1, 9+7+5+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+5+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+4+1, 10+6+5+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 10+7+3+1, 10+7+4+1, 10+7+5+1, 10+8+1, 10+8+2+1, 10+8+3+1, 10+8+4+1, 10+8+5+1, 10+8+6+1, 10+8+6+2+1, 10+8+6+3+1, 10+8+6+4+1, 10+8+6+5+1, 10+8+7+1, 10+8+7+2+1, 10+8+7+3+1, 10+8+7+4+1, 10+8+7+5+1, 10+9+1, 10+9+2+1, 10+9+3+1, 10+9+4+1, 10+9+5+1, 10+9+6+1, 10+9+6+2+1, 10+9+6+3+1, 10+9+6+4+1, 10+9+6+5+1, 10+9+7+1, 10+9+7+2+1, 10+9+7+3+1, 10+9+7+4+1, 10+9+7+5+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+4+1, 11+5+1, 11+6+1, 11+6+2+1, 11+6+3+1, 11+6+4+1, 11+6+5+1, 11+7+1, 11+7+2+1, 11+7+3+1, 11+7+4+1, 11+7+5+1, 11+8+1, 11+8+2+1, 11+8+3+1, 11+8+4+1, 11+8+5+1, 11+8+6+1, 11+8+6+2+1, 11+8+6+3+1, 11+8+6+4+1, 11+8+6+5+1, 11+8+7+1, 11+8+7+2+1, 11+8+7+3+1, 11+8+7+4+1, 11+8+7+5+1, 11+9+1, 11+9+2+1, 11+9+3+1, 11+9+4+1, 11+9+5+1, 11+9+6+1, 11+9+6+2+1, 11+9+6+3+1, 11+9+6+4+1, 11+9+6+5+1, 11+9+7+1, 11+9+7+2+1, 11+9+7+3+1, 11+9+7+4+1, 11+9+7+5+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+4+1, 12+5+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+3+1, 12+6+4+1, 12+6+5+1, 12+7+1, 12+7+2+1, 12+7+3+1, 12+7+4+1, 12+7+5+1, 12+8+1, 12+8+2+1, 12+8+3+1, 12+8+4+1, 12+8+5+1, 12+8+6+1, 12+8+6+2+1, 12+8+6+3+1, 12+8+6+4+1, 12+8+6+5+1, 12+8+7+1, 12+8+7+2+1, 12+8+7+3+1, 12+8+7+4+1, 12+8+7+5+1, 12+9+1, 12+9+2+1, 12+9+3+1, 12+9+4+1, 12+9+5+1, 12+9+6+1, 12+9+6+2+1, 12+9+6+3+1, 12+9+6+4+1, 12+9+6+5+1, 12+9+7+1, 12+9+7+2+1, 12+9+7+3+1, 12+9+7+4+1, 12+9+7+5+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+5+1, 13+6+1, 13+6+2+1, 13+6+3+1, 13+6+4+1, 13+6+5+1, 13+7+1, 13+7+2+1, 13+7+3+1, 13+7+4+1, 13+7+5+1, 13+8+1, 13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+8+4+1, 13+8+5+1, 13+8+6+1, 13+8+6+2+1, 13+8+6+3+1, 13+8+6+4+1, 13+8+6+5+1, 13+8+7+1, 13+8+7+2+1, 13+8+7+3+1, 13+8+7+4+1, 13+8+7+5+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 13+9+3+1, 13+9+4+1, 13+9+5+1, 13+9+6+1, 13+9+6+2+1, 13+9+6+3+1, 13+9+6+4+1, 13+9+6+5+1, 13+9+7+1, 13+9+7+2+1, 13+9+7+3+1, 13+9+7+4+1, 13+9+7+5+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+4+1, 14+5+1, 14+6+1, 14+6+2+1, 14+6+3+1, 14+6+4+1, 14+6+5+1, 14+7+1, 14+7+2+1, 14+7+3+1, 14+7+4+1, 14+7+5+1.

- 30 En la lista anterior, los números se refieren a las modalidades de acuerdo con su numeración provista antes en la presente, mientras que "+" indica la dependencia de otra modalidad. Las modalidades individualizadas diferentes están separadas por comas. En otras palabras, "10+9+4+1" por ejemplo, se refiere a la modalidad 10) dependiendo de la modalidad 9), dependiendo de la modalidad 4), dependiendo de la modalidad 1), es decir, la modalidad "10+9+4+1" corresponde a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1) limitada además por todas las características de las modalidades 4), 9), y 10).

35 16) Otra modalidad se refiere a compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1), los cuales se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:

Acetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo;

- 40 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

Acetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo;

- 45 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;

- 50 (3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;

- 55 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

ES 3 014 851 T3

- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.6]undec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 25 (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- 30 ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- 35 ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- 40 ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 45 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-

ES 3 014 851 T3

- metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-((8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 10 (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 15 (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 25 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ona;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-(2,2-difluoroetoxi)-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acetato de metilo;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-etoxi-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-N-metilacetamida;
- 35 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-1-morfolinoetan-1-ona;
- 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acetato de metilo;
- Carbamato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-eno-8-carboxilato de terc-butilo;
- (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-9-ona;
- 45 (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-8-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-9-ona;

ES 3 014 851 T3

- Ácido (5R,8S)-7-(terc-butoxicarbonil)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-eno-8-carboxílico;
- 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol;
- 5 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol;
- N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida;
- 10 N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida;
- N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida;
- 15 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de etilo;
- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de etilo;
- 20 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de etilo;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(isopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol;
- 25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-(ciclopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-(ciclopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol;
- Ácido 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-dioxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)acético;
- 35 Ácido 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)acético;
- Ácido 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)acético;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol;
- N-(terc-butyl)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida;
- 1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)etan-1-ona;
- 45 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-

2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;

5 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2,4-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((2-metil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-il)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ol; y

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol.

17) Además de los compuestos listados en la modalidad 16), compuestos adicionales de la fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1) se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,5'-isoxazol]-3'-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol; y

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-espiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-isoxazol]-3'-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol.

20 Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las modalidades 1) a 17) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como especialmente oral, por ejemplo, en la forma de una tableta o una cápsula) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

25 La producción de las composiciones farmacéuticas pueden efectuarse en una manera la cual sea familiar a cualquier técnico en la materia (ver, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21a edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) al llevar los compuestos descritos de la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales de vehículo sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos, adecuados y, si se desea, auxiliares farmacéuticos usuales.

30 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en un método para la prevención / profilaxis o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en la presente que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las modalidades 1) a 17). En una submodalidad de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día.

35 Para que no quede duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención / profilaxis o tratamiento de ciertas enfermedades, tales compuestos son adecuados de igual manera para usarse en la preparación de un medicamento para la prevención / profilaxis o tratamiento de dichas enfermedades. De igual manera, tales compuestos también son adecuados en un método para la prevención / profilaxis o tratamiento de tales enfermedades, que comprenden administrar a un sujeto (mamífero, especialmente humano) en necesidad de lo mismo, una cantidad eficaz de tal compuesto.

40 18) Otra modalidad se refiere a los compuestos de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las modalidades 1) a 17), para usar en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos que se refieren a unión de galectina-3 a ligandos naturales.

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

45 Las enfermedades o trastornos que están relacionados a la unión de galectina-3 a ligandos naturales pueden definirse en particular como que incluyen:

- fibrosis de órganos que comprende:
 - todas las formas de fibrosis de pulmón / pulmonar incluyendo todas las formas de enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes, en especial fibrosis pulmonar idiopática (alternativamente llamada alveolitis fibrosante criptogénica); fibrosis pulmonar secundaria a enfermedad inflamatoria sistémica, tales como artritis reumatoide, escleroderma (esclerosis sistémica, SSc), lupus (lupus eritematoso sistémico, SLE), polimiositis, o enfermedad de tejido

50

conectivo mixto (MCTD, por sus siglas en inglés); fibrosis pulmonar secundaria a sarcoidosis; fibrosis pulmonar iatrogénica que incluye fibrosis inducida por radiación; fibrosis pulmonar inducida por silicosis; fibrosis pulmonar inducida por asbesto; y fibrosis pleural;

- 5
- fibrosis de riñón / renal, que incluye fibrosis renal provocada por / asociada con enfermedad crónica de riñón (CKD, por sus siglas en inglés), insuficiencia renal (aguda o crónica), nefritis tubulointersticial, y/o nefropatías crónicas, tales como (glomerulonefritis (primaria) y glomerulonefritis secundaria para enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como SLE o SSc, diabetes, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía de IgA, hipertensión, aloinjerto renal, y síndrome de Alport;
- 10
- todas las formas de fibrosis de hígado / hepática (asociada o no con hipertensión portal) incluyendo cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica, lesión de ductos biliares, cirrosis biliar primaria (también conocida como colangitis biliar primaria), fibrosis hepática inducida por infección o virus (por ejemplo, infección crónica de HCV), y hepatitis autoinmune;
- 15
- todas las formas de fibrosis de corazón / cardíaca, incluyendo fibrosis de corazón / cardíaca asociada con enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Fabry, CKD; diabetes, hipertensión, o hipercolesterolemia;
- fibrosis intestinal, incluyendo fibrosis intestinal secundaria para SSc, y fibrosis intestinal inducida por radiación;
- 20
- fibrosis de piel, incluyendo SSc y cicatrización de piel;
 - fibrosis de cabeza y cuello, incluyendo fibrosis de cabeza y cuello inducida por radiación;
 - fibrosis de ojo / córnea, incluyendo cicatrización (por ejemplo, secuelas de queratomileusis in situ asistida por láser, o trabeculectomía);
 - cicatrización hipertrófica y queloides, incluyendo cicatrización hipertrófica y queloides quirúrgicas o inducidas por quemaduras;
- 25
- secuelas de fibrosis de trasplante de órganos (incluyendo trasplante de córnea);
 - y otras enfermedades fibróticas que incluyen endometriosis, fibrosis de médula espinal, mielofibrosis, fibrosis perivascular y arterial; así como formación de tejido de cicatriz, enfermedad de Peyronie, adhesiones abdominales o intestinales, fibrosis de vejiga, fibrosis de los pasos nasales, y fibrosis mediada por fibroblastos;
- 30
- enfermedades y trastornos hepáticos (agudos o crónicos) que incluyen hepatitis viral aguda y crónica; cirrosis provocada por / asociada con artritis y vasculitis; enfermedades hepáticas metabólicas provocadas por / asociadas con artritis, miocarditis, diabetes o síntomas neurológicos; enfermedades colestáticas provocadas por / asociadas con hiperlipidemia, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por sus siglas en inglés), o colitis ulcerosa; tumores hepáticos; hepatitis y cirrosis autoinmunes provocadas por / asociadas con enfermedad celíaca, anemia hemolítica autoinmune, IBD, tiroiditis autoinmune, colitis ulcerosa,
- 35
- diabetes, glomerulonefritis, pericarditis, tiroiditis autoinmune, hipertiroidismo, poliomiiositis, síndrome de Sjörgen, paniculitis, alveolitis o esteatosis alcohólica; cirrosis asociada con demencia; cirrosis asociada con neuropatía periférica; cirrosis provocada por / asociada con cáncer oral o esofágico; enfermedad de hígado graso no alcohólico (especialmente esteatohepatitis no alcohólica) provocada por / asociada con obesidad, síndrome metabólico o diabetes tipo 2; trastornos de vasos sanguíneos hepáticos (incluyendo síndrome de Budd-Chiari, trombosis de la vena porta, síndrome de obstrucción sinusoidal); insuficiencia hepática aguda y crónica (asociada o no con hipertensión portal); hipofunción hepática;
- 40
- lesión renal aguda y enfermedad renal crónica (CKD) [especialmente CKD de etapas 1 a 5 como se define por los Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, por sus siglas en inglés) Guidelines], en particular CKD (notablemente de estas etapas) provocadas por / asociadas con enfermedades cardíacas (también referidas como síndrome cardiorenal tipo 1 y tipo 2), o provocadas por / asociadas con hipertensión, o provocadas por / asociadas con diabetes (también referidas como enfermedad renal diabética (DKD, por sus siglas en inglés), incluyendo DKD asociada con hipertensión), en donde tales diabetes es especialmente tipo 1 o diabetes tipo 2, o provocadas por / asociadas con enfermedades y trastornos inflamatorios (tales como glomerulonefritis y glomerulonefritis secundaria para enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como SLE o SSc, nefritis tubulointersticial, vasculitis, septicemia, infección de tracto urinario), o provocadas por / asociadas con enfermedad renal poliquística, o provocada por / asociada con nefropatía obstructiva (incluyendo cálculos, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, tumor pélvico retroperitoneal), o provocada por / asociada con síntomas asociados con enfermedad de vejiga neuropática); así como insuficiencia renal aguda y crónica;
- 45
- 50
- 55

- 5 • enfermedades y trastornos cardiovasculares (incluyendo aterosclerosis provocada por / asociada con hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, inflamación, obesidad, edad avanzada/edad; enfermedad arterial periférica provocada por / asociada con hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, edad avanzada/edad; trombosis venosa profunda; embolismo pulmonar provocada por / asociado con obesidad o cáncer; aneurisma y disección aórtico provocado por / asociado con edad avanzada/edad, hipertensión, síndrome de Marfan, trastornos cardíacos congénitos, trastornos inflamatorios o infecciosos; enfermedad cerebrovascular provocada por / asociada con hipertensión, fibrilación atrial, hipercolesterolemia, diabetes, edad avanzada/edad; enfermedad coronaria provocada por / asociada con hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, edad avanzada/edad, o CKD (especialmente CKD de etapas 1 a 5 como se define por los Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines), enfermedad cardíaca reumática provocada por / asociada con infección bacteriana; tumores cardíacos y vasculares; cardiomiopatía y arritmias; enfermedad cardíaca valvular (incluyendo calcificación valvular y estenosis aórtica degenerativa), enfermedad cardíaca inflamatoria provocada por / asociada con infección, carditis, glomerulonefritis, cáncer; insuficiencia cardíaca (HF) definida como que incluye especialmente HF congestiva, incluyendo en particular HF sistólica / HF con fracción de expulsión reducida (HFrEF), y HF diastólica / HF con fracción de expulsión conservada (HFpEF);
- 10 • enfermedades y trastornos intersticiales de pulmón (incluyendo enfermedad intersticial de pulmón relacionada con fumar; enfermedad intersticial de pulmón asociada con / provocada por enfermedad pulmonar obstructiva crónica; neumonía intersticial asociada con enfermedad vascular de colágeno (incluyendo neumonía intersticial usual), o neumonía);
- 20 • enfermedades de proliferación celular y cánceres (incluyendo tumores sólidos, metástasis de tumor sólido, carcinoma, sarcoma, mieloma (y mieloma múltiple), leucemia, linfoma, tipos mixtos de cánceres, fibroma vascular, sarcoma de Kaposi, leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), tumores de médula espinal y metástasis invasiva de células cancerosas);
- 25 • enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes que incluyen enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes crónicos y agudos (en particular incluyendo septicemia, fiebre Q, asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, SLE, SSc, polimiositis, psoriasis de placa (incluyendo psoriasis provocada por / asociada con NASH), dermatitis atópica, enfermedades inflamatorias de riñón / renales, tales como nefropatía (incluyendo nefropatía diabética, glomerulonefritis, nefritis tubulointersticial), enfermedades inflamatorias de corazón / cardíacas), enfermedades inflamatorias de pulmón / relacionadas con los pulmones; enfermedades inflamatorias de hígado / relacionadas con el hígado; diabetes (tipo 1 o tipo 2) y enfermedades relacionadas con diabetes, tales como vasculopatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía periférica diabética o condición relacionada con la piel; encefalitis viral; y COVID-19 y secuelas del mismo);
- 30 • enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal (incluyendo síndrome de intestino irritable (IBS, por sus siglas en inglés), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), gastritis y secreción pancreática anormal);
- 35 • enfermedades y trastornos pancreáticos (incluyendo pancreatitis, por ejemplo, asociadas con fibrosis quística);
- 40 • enfermedades y trastornos asociados a angiogénesis anormal (incluyendo obstrucción arterial);
- enfermedades y trastornos asociados al cerebro (incluyendo accidente cerebrovascular y hemorragia cerebral);
- dolor neuropático y neuropatía periférica;
- 45 • enfermedades y trastornos oculares (incluyendo enfermedad de ojo seco (síndrome de ojo seco), degeneración macular (AMD asociada con edad, enfermedad relacionada con diabetes (retinopatía diabética), vitreoretinopatía proliferativa (PVR, por sus siglas en inglés), pénfigo cicatricial, y glaucoma (incluyendo glaucoma asociado con presión intraocular elevada, y cicatrización ocular después de cirugía de filtración de glaucoma), y angiogénesis/neovascularización de córnea); y
- 50 • el rechazo de trasplante que comprende rechazo de órganos trasplantados, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto-versus-hospedero ocasionadas por trasplante de células madre hematopoyéticas; rechazo de crónico de aloinjerto y vasculopatía crónica de aloinjerto; y secuelas de dicho rechazo de trasplante.

19) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de fibrosis de órganos que incluye fibrosis de hígado / hepática, fibrosis de riñón / renal, fibrosis de pulmón / pulmonar, fibrosis de corazón / cardíaca, fibrosis de ojo / córnea, y fibrosis de piel; así como fibrosis de intestinos, fibrosis de cabeza y cuello,

cicatrización hipertrófica y queloide; y secuelas de fibrosis de trasplante de órgano.

20) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos cardiovasculares.

5 21) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de lesión aguda de riñón y enfermedad crónica de riñón (CKD).

10 22) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos hepáticos (agudos o crónicos).

23) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales.

15 24) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos oculares.

25) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades de proliferación celular y cánceres.

20 26) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes agudos o crónicos.

25 27) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal.

28) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos pancreáticos.

30 29) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos anormales asociados a angiogénesis.

30) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con el cerebro.

35 31) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en la prevención / profilaxis o tratamiento de dolor neuropática y neuropatía periférica.

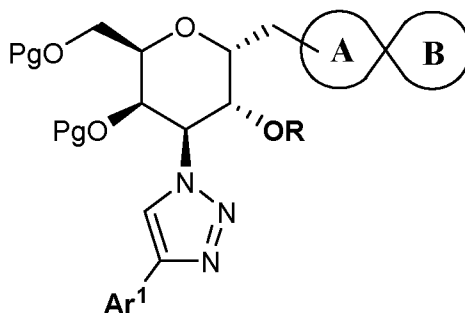
32) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la modalidad 18), en donde dichos compuestos son para usarse en el tratamiento de rechazo de trasplante.

40 **Preparación de compuestos de Fórmula (I):**

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos bien conocidos de la literatura, mediante los métodos dados a continuación, mediante los métodos dados en la parte experimental más adelante o mediante métodos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia, mediante procedimientos de optimización rutinarios. En algunos casos, el orden de realizar los siguientes esquemas de reacción, y/o pasos de reacción, pueden variarse para facilitar la reacción o evitar productos de reacción no deseados. En la secuencia general de reacciones señaladas a continuación, los grupos genéricos R^1 , **A**, **B** y Ar^1 son como se define para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas en la presente se definen explícitamente, o son como se define en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos R^1 , **A**, **B** y Ar^1 pudieran ser incompatibles con el montaje ilustrado en los esquemas a continuación y así requerirán el uso de grupos protectores (Pg). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (ver, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de esta discusión, se supondrá que están presentes los grupos protectores necesarios. En algunos casos, el producto final puede ser modificado, por ejemplo, por manipulación de

sustituyentes para dar un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reducción, oxidación, alquilación, acilación, hidrólisis y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, las cuales son comúnmente conocidas para aquellos técnicos en la materia. Los compuestos obtenidos también pueden convertirse en sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, en una manera conocida *per se*.

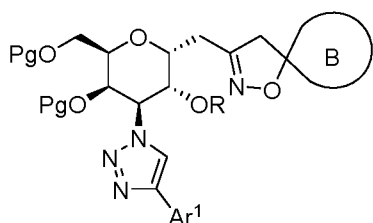
- 5 Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones señaladas a continuación. Solamente se describen unas cuantas de las posibilidades sintéticas que conducen a compuestos de la fórmula (I).



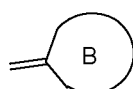
Estructura 1

- 10 Los compuestos de la fórmula (I) se preparan al desproteger un compuesto de estructura 1, en la cual R representa hidrógeno, un grupo protector adecuado, tales como acetilo, trimetilsililo, TBDMS o R¹, como se define en la fórmula (I).

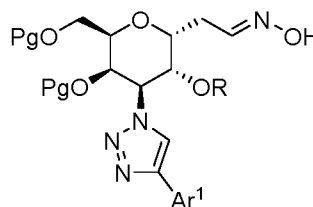
- 15 Los compuestos de estructura 1 en la cual el anillo A representa isoxazolina 3,5,5-trisustituída (estructura 1a) se sintetizan como se muestra a continuación mediante cicloadiciones 1,3-dipolares de óxidos de nitrilo con alquenos exocíclicos de estructura 2. Como precursores de óxidos de nitrilos sirven oximas tales como la Estructura 3, las cuales se oxidan *in situ* (por ejemplo, con N-clorosuccinimida) seguido por eliminación con una base, tal como lutidina, NEt₃ o DIPEA en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF a temperaturas que varían entre rt y 50 °C. Si el anillo B contiene sustituyentes, las mezclas de diastereómeros se forman durante la cicloadición. Estos isómeros pueden separarse mediante cromatografía en gel de sílice usando varias mezclas de disolventes y gradientes o HPLC como se describe en la parte experimental.



Estructura 1a (isoxazolina)

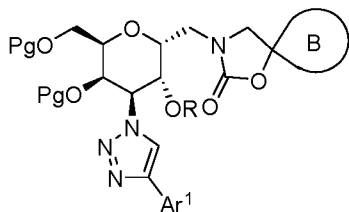


Estructura 2

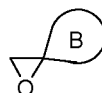


Estructura 3

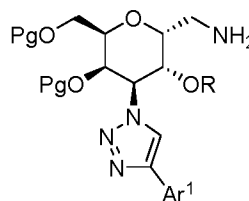
- 25 Los compuestos de estructura 1, en la cual el anillo A representa oxazolidinona 3,5,5-trisustituída (estructura 1b) pueden prepararse al abrir un epóxido exocíclico de estructura 4 con una amina de estructura 5, seguido por ciclización con derivado de ácido carbónico, tal como CDI o fosgeno.



Estructura 1b (oxazolidinona)

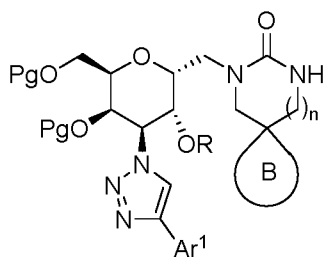


Estructura 4

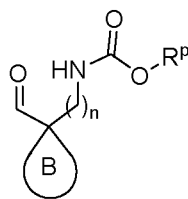


Estructura 5

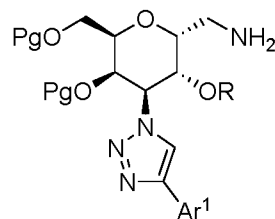
- 30 Los compuestos de estructura 1, en la cual el anillo A representa una urea cíclica de 5 o 6 miembros (estructura 1c) pueden prepararse mediante aminación reductora de un compuesto de estructura 6 con una amina de estructura 5, seguido por ciclización usando una base fuerte, tales como NaH, KOtBu u otra base fuerte no nucleofílica como se muestra en el esquema a continuación.



Estructura 1c (urea cíclica)

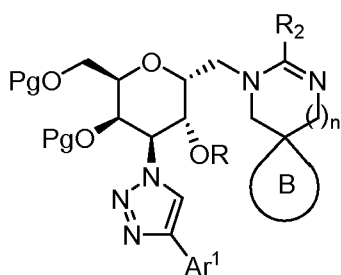


Estructura 6

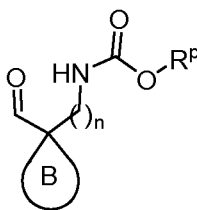


Estructura 5

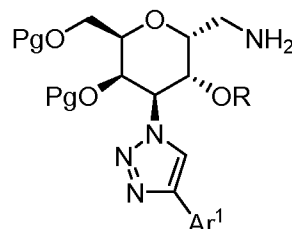
- 5 Los compuestos de estructura 1, en la cual el anillo A representa una amidina cíclica de 5 o 6 miembros (estructura 1d) pueden prepararse mediante aminación reductora de un compuesto de estructura 6 con una amina de estructura 5, seguida por desprotección y ciclización de la diamina resultante con un ortoformiato u ortoacetato o derivadas de los mismos como se muestra en el esquema a continuación.



Estructura 1d (amidinas o guanidinas cíclicas)



Estructura 6



Estructura 5

Parte experimental

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no limitan en absoluto el alcance de la misma.

Todas las temperaturas se declaran en °C. Materiales de inicio comercialmente disponibles fueron usados como se reciben sin purificación adicional. A menos que se especifique de otra manera, todas las reacciones se realizan bajo una atmósfera de nitrógeno o argón. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (Biotage), mediante TLC prep (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄) o mediante HPLC preparativa. Los compuestos descritos en la invención se caracterizaron por ¹H-NMR (400 MHz o 500 MHz Bruker; los desplazamientos químicos están dados en ppm en relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quint = quinteto, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, br = ancha, las constantes de acoplamiento están en Hz) y/o por LCMS (tiempo de retención t_R está dado en min; peso molecular obtenida para el espectro de masas se da en g/mol) usando las condiciones listadas a continuación.

- 20 Métodos de caracterización utilizados:

Los tiempos de retención de LC-MS se han obtenido usando las siguientes condiciones de elución:

LC-MS (A):

- 25 Columna Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 μm, 2.1x50 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A= agua + 0.04 % TFA; disolvente B = acetonitrilo. La tasa de flujo de eluyente fue 0.8 mL/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos en el tiempo):

| t (min) | 0 | 0.01 | 1.20 | 1.90 | 2.10 |
|------------------|----|------|------|------|------|
| Disolvente A (%) | 95 | 95 | 5 | 5 | 95 |
| Disolvente B (%) | 5 | 5 | 95 | 95 | 5 |

Detección: UV a 210 nm.

Las purificaciones por LC-MS preparativa se han realizado usando las condiciones descritas de aquí en adelante.

- 30 LC-MS preparativa (I):

ES 3 014 851 T3

Se utilizó una columna Waters (Waters XBridge C18, 10 µm OBD, 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + 0.5 % de una disolución de NH₄OH al 25 % en agua; disolvente B = acetonitrilo. La tasa de flujo de eluyente fue 75 mL/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos en el tiempo):

5

| | | | | | | |
|------------------|----|------|-----|-----|-----|-----|
| t (min) | 0 | 0.01 | 4.0 | 6.0 | 6.2 | 6.6 |
| Disolvente A (%) | 90 | 90 | 5 | 5 | 90 | 90 |
| Disolvente B (%) | 10 | 10 | 95 | 95 | 10 | 10 |

Detección 210 nm.

LC-MS preparativa (II):

Se utilizó una columna Waters (Waters XBridge C18, 10 µm OBD, 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + HCOOH al 0.5 %; disolvente B = acetonitrilo. La tasa de flujo de eluyente fue 75 mL/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos en el tiempo):

10

| | | | | | | |
|------------------|----|------|-----|-----|-----|-----|
| t (min) | 0 | 0.01 | 4.0 | 6.0 | 6.2 | 6.6 |
| Disolvente A (%) | 90 | 90 | 5 | 5 | 90 | 90 |
| Disolvente B (%) | 10 | 10 | 95 | 95 | 10 | 10 |

Detección 210 nm.

LC-MS preparativa (III):

15 Se utilizó una columna Waters (Zorbax SB-AQ 30x75 mm 5 µm). Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + HCOOH al 0.5 %; disolvente B = acetonitrilo. La tasa de flujo de eluyente fue 75 mL/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos en el tiempo):

| | | | | | | |
|------------------|----|------|-----|-----|-----|-----|
| t (min) | 0 | 0.01 | 4.0 | 6.0 | 6.2 | 6.6 |
| Disolvente A (%) | 90 | 90 | 5 | 5 | 90 | 90 |
| Disolvente B (%) | 10 | 10 | 95 | 95 | 10 | 10 |

Detección 210 nm.

20

Métodos de HPLC quiral preparativa utilizados

La separación de epímeros se ha realizado mediante cromatografía de columna quiral preparativa usando las condiciones descritas de aquí en adelante.

HPLC quiral preparativa (I):

25 Se usó una columna ChiralPack OZ-H, 5 µm, 30 x 250 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = CO₂; disolvente B = ACN/EtOH 1:1. La velocidad de flujo del eluyente fue 160 mL/min. La elución se hizo usando 60 % del disolvente A y 40 % del disolvente B. El V de inyección= 1.0 mL, 10 mg/mL MeOH. Longitud de onda 247 nm. (Ejemplos 2.02/2.03)

HPLC quiral preparativa (II):

30 Se usó una columna ChiralPack OJ-H, 30 x 250 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron

ES 3 014 851 T3

como sigue: disolvente A = CO₂; disolvente B = ACN/MeOH 1:1. La velocidad de flujo del eluyente fue 160 mL/min. La elución se hizo usando 85 % del disolvente A y 15 % del disolvente B. El V de inyección= 2 mL, 10 mg/mL MeOH. Longitud de onda 245 nm. (Ejemplos 1.62/1.63, 1.64/1.65)

HPLC quiral preparativa (III):

- 5 Se usó la columna ChiralPack IC, 5 µm, 30 x 250 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = CO₂; disolvente B = ACN/EtOH/DEA 50:50:0,1. La velocidad de flujo del eluyente fue 160 mL/min. La elución se hizo usando 60 % del disolvente A y 40 % del disolvente B. El V de inyección = 1.2 mL, 11 mg/mL EtOH/ACN 1:1. (Ejemplos 2.20/2.21, 2.22/2.23)

HPLC quiral preparativa (IV):

- 10 Se usó una columna ChiralPack IF, 5 µm, 30 x 250 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = CO₂; disolvente B = ACN/EtOH 50:50. La velocidad de flujo del eluyente fue 160 mL/min. La elución se hizo usando 60 % del disolvente A y 40 % del disolvente B. El V de inyección= 1 mL, 11.2 mg/mL EtOH/ACN 1:1. (Ejemplos 1.44/145 (acetal protegido))

HPLC quiral preparativa (V):

- 15 Se usó una columna ChiralPack IE, 5 µm, 30 x 250 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = CO₂; disolvente B = ACN/MeOH 50:50. La velocidad de flujo del eluyente fue 160 mL/min. La elución se hizo usando 55 % del disolvente A y 45 % del disolvente B. El V de inyección= 3 mL, 10 mg/mL MeOH/ACN 1:1. (Ejemplos 1.15/1.16, 1.52/1.53, 1.61)

HPLC quiral preparativa (VI):

- 20 Se usó una columna ChiralPack OD-H, 30 x 250 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = CO₂; disolvente B = ACN/MeOH 1:1. La velocidad de flujo del eluyente fue 160 mL/min. La elución se hizo usando 70 % del disolvente A y 30 % del disolvente B. El V de inyección= 1 mL, 10 mg/mL MeOH. (Ejemplos 1.56/1.57, 1.58/1.59, 1.60/1.61)

HPLC quiral preparativa (VII):

- 25 Se usó una columna ChiralCell OJ-H, 30 x 250 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = CO₂; disolvente B = ACN/MeOH 1:1. La velocidad de flujo del eluyente fue 160 mL/min. La elución se hizo usando 70 % del disolvente A y 30 % del disolvente B. El V de inyección= 1 mL, 10 mg/mL MeOH. (Ejemplos 1.27/1.28, 1.33/1.34)

NMR:

- 30 Los espectros de ¹H-NMR se realizaron en un Bruker Avance II, 400 MHz Ultra ShieldTM o Brooker Avance III HD, Ascend 500 MHz; desplazamientos químicos están dados en ppm relativos al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, quint = quintuplete, hex = hexteto, hept = hepteto, m = multiplete, br = ancha, constantes de acoplamiento están dados en Hz).

- 35 Abreviaciones (como se usan en la presente):

Ac acetil

Ac₂O anhídrido acético

AcOH ácido acético

ac. acuoso

- 40 BF₃OEt₂ trifluoruro de boro - éter etílico

Boc *ter*-butiloxicarbonilo

Bu butil (tal como en *n*BuLi = *n*-butillitio)

CC columna cromatográfica en sílica

CDI 1,1-carbonildiimidazol

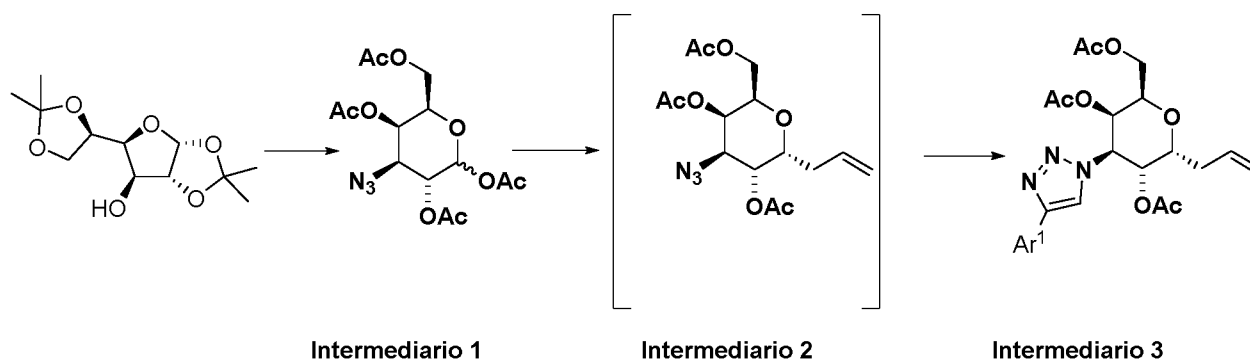
- 45 conc. concentrado

ES 3 014 851 T3

| | | |
|----|-------------------|--|
| | DCM | diclorometano |
| | dil. | dilución |
| | DIPEA | <i>N</i> -etil-diisopropil amina |
| | DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| 5 | DMF | dimetilformamida |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | EA | acetato de etilo |
| | EDC HCl | Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida |
| | eq | equivalente(s) (molar) |
| 10 | Ej. | Ejemplo |
| | Et | etilo |
| | EtOH | etanol |
| | Et ₂ O | dietil éter |
| | FC | cromatografía flash |
| 15 | h | hora(s) |
| | HATU | 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo [4,5- <i>b</i>]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato |
| | Hept | heptano |
| | HOBt | Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol |
| | HPLC | cromatografía de líquidos de alta resolución |
| 20 | M | molaridad (mol L ⁻¹) |
| | Me | metil |
| | MeCN | acetonitrilo |
| | MeOH | metanol |
| | Ms | metanosulfonilo |
| 25 | MS | Espectrometría de masas |
| | min. | minuto(s) |
| | N | normalidad |
| | NaOAc | acetato de sodio |
| | NaOMe | metóxido de sodio |
| 30 | NaOtBu | butóxido <i>terc.</i> (terciario) de sodio |
| | NEt ₃ | triethylamina |
| | o/n | toda la noche |
| | org. | orgánico |
| | Pg | grupo protector |
| 35 | Ph | fenilo |
| | PTSA | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico |

| | | |
|------|------------------------------|---|
| rt | Temperatura ambiente | |
| sat. | saturada | |
| TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio | |
| TBME | <i>tert</i> -butilmetileter | |
| 5 | TBSCl | cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo |
| | TBTU | tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| | tBu | <i>tert</i> -butil = butilo terciario |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |
| 10 | TMEDA | tetrametiletilendiamina |
| | TMSCl | cloruro de trimetilsililo |
| | T3P | anhidrido propilfosfónico |
| | t _R | tiempo de retención |

A- Preparación de precursores e intermediarios



Intermediario 1: Triacetato de (3R,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-4-azidotetrahidro-2H-piran-2,3,5-triilo

Triacetato de (3R,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-4-azidotetrahidro-2H-piran-2,3,5-triilo se sintetiza a partir de (3aR,5S,6S,6aR)-5-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol) siguiendo los procedimientos de la literatura de la referencia: Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67 y referencias citadas en la misma.

Intermediario 2: Diacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-alil-4-azidotetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

Una disolución de intermediario 1 (10 g, 26.8 mmol, 1 eq) en MeCN (100 mL) se enfría a 0 °C y se adicionan aliltrimetilsilano 98 % (13 mL, 80.4 mmol, 3 eq) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo 99 % (2.45 mL, 13.4 mmol, 0.5 eq) (no exotérmica). El baño de hielo se remueve y la mezcla se agitó a rt durante 72 h. La mezcla se vacía sobre disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El crudo se purifica por filtración sobre SiO₂ (DCM/TBME 9:1) para dar el intermediario de título (como una mezcla 9:1 mixture de isómeros alfa/beta) como un aceite incoloro el cual se usa en el siguiente paso sin purificación adicional.

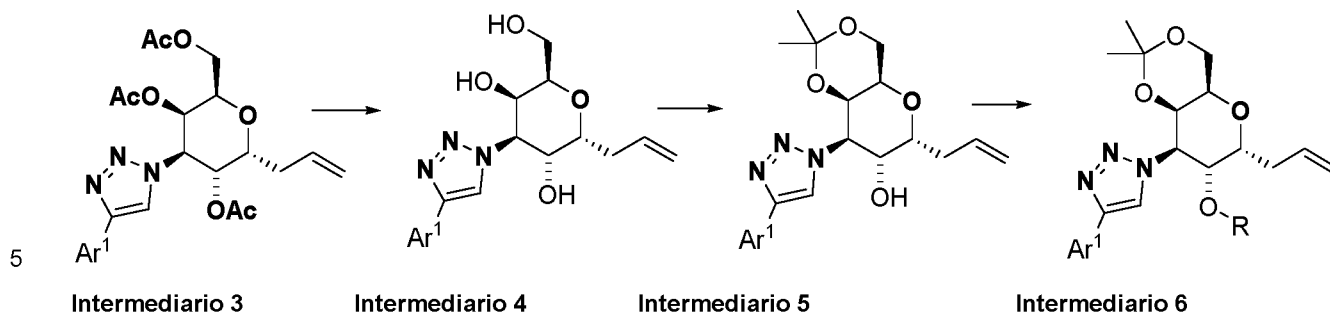
isómero principal: ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 5.70-5.78 (m, 2 H), 5.31 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 3.4 Hz, 1 H), 5.06-5.14 (m, 2 H), 4.98-5.04 (m, 1 H), 4.39 (dd, J¹ = 3.4 Hz, J² = 10.6 Hz, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.91-4.09 (m, 4 H), 2.56-2.65 (m, 1 H), 2.22-2.28 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H).

Intermediario 3a: Diacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-alil-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

A una disolución de intermediario 2 (15 g, 42.5 mmol, 1 eq) en DMF (160 mL) se adicionaron 5-etinil-1,2,3-trifluorobenceno (9950 mg, 63.7 mmol, 1.5 eq), yoduro de cobre(I) (809 mg, 4.25 mmol, 0.1 eq) y Net₃ (17.8 mL, 127 mmol, 3 eq) y se agitaron a rt durante la noche. La mezcla se diluye con EA y HCl diluído. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El crudo se cristalizó a partir de EA (20 mL) y TBME (200

mL) para dar el isómero alfa puro deseado como un sólido incoloro. LCMS (A): $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 512.15$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.78 (s, 1 H), 7.83-7.88 (m, 2 H), 5.75-5.84 (m, 1 H), 5.70-5.74 (m, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 5.18-5.21 (m, 1 H), 5.10-5.14 (m, 1 H), 4.41 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.00-4.04 (m, 1 H), 3.94 (dd, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.30-2.35 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H).



Intermediario 4a: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-*alil*-6-(*hidroximetil*)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-pirano-3,5-diol

10 A una disolución de intermediario 3a (12 g, 23.5 mmol, 1 eq) en metanol (240 mL) se adiciona K_2CO_3 (324 mg, 2.35 mmol, 0.1 eq). La mezcla de reacción se agitó temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentra a vacío para dar una espuma beige. El compuesto crudo se purifica por FC (DCM/MeOH 9:1) para dar el producto deseado como un sólido incoloro.

LCMS (A): $t_R = 0.7$ min; $[M+H]^+ = 385.76$

15 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.72 (s, 1 H), 7.82-7.87 (m, 2 H), 5.88 (m, 1 H), 5.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 5.14-5.19 (m, 2 H), 5.05-5.07 (m, 1 H), 4.90 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 11.4$ Hz, 1 H), 4.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.93 (dd, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1 H), 3.78 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 2.68-2.75 (m, 1 H), 2.33-2.38 (m, 1 H).

Intermediario 5a: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-*alil*-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol

20 Una disolución de intermediario 4a (15 g, 38.9 mmol, 1 eq) en THF (180 mL) se trata con 2,2-dimetoxipropano (19.1 mL, 156 mmol, 4 eq) y monohidrato de PTSA (0.378 g, 1.95 mmol, 0.05 eq) y la disolución amarilla clara se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye con EA y la fase orgánica se lava con disolución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el intermediario de título como un sólido incoloro.

25 LCMS (A): $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 426.13$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.72 (s, 0 H), 8.58-8.64 (m, 1 H), 7.80-7.94 (m, 2 H), 5.81-5.90 (m, 1 H), 5.33-5.38 (m, 1 H), 5.11-5.20 (m, 1 H), 5.00-5.11 (m, 2 H), 4.41-4.52 (m, 1 H), 4.26-4.31 (m, 1 H), 4.12 (ddd, $J^1 = 11.5$ Hz, $J^2 = 5.7$ Hz, $J^3 = 3.2$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J^1 = 12.7$ Hz, $J^2 = 2.0$ Hz, 1 H), 3.66-3.71 (m, 1 H), 3.57-3.65 (m, 1 H), 2.64-2.72 (m, 1 H), 2.34-2.41 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H).

30 **Intermediario 6a:** 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-*alil*-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol

35 A una disolución de intermediario 5a (7.3 g, 17.2 mmol, 1 eq) en THF seco (50 mL) enfriado a 0 °C se adiciona sulfato de dimetilo (2 mL, 20.6 mmol, 1.2 eq) seguido por NaH [55 % dispersión en parafina] (824 mg, 20.6 mmol, 1.2 eq) en forma de porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo dos veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar un sólido incoloro. LCMS (A): $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 440.22$

40 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.71 (s, 1 H), 7.68-7.98 (m, 2 H), 5.70-5.97 (m, 1 H), 5.14-5.21 (m, 2 H), 5.09 (m, 1 H), 4.48 (ddd, $J^1 = 3.5$ Hz, $J^2 = 5.5$ Hz, $J^3 = 11.4$ Hz, 1 H), 4.30 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 4.22 (dd, $J^1 = 5.7$ Hz, $J^2 = 11.5$ Hz, 1 H), 3.93-4.10 (m, 1 H), 3.56-3.74 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.70-2.78 (m, 1 H), 2.20-2.31 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H).

Intermediario 6b: Acetato de (4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-*alil*-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ilo

El intermediario 5a (725 mg, 1.7 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM (10 mL) y se adicionan Ac_2O (0.193 mL, 2.05 mmol, 1.2 eq), DIPEA (0.438 mL, 2.56 mmol, 1.5 eq) y DMAP (10.4 mg, 0.0852 mmol, 0.05 eq). La mezcla se agita a

temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se divide entre disolución de NaHCO_3 y EA. La fase orgánica se lava con NH_4Cl saturado y salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra. La purificación por FC (hept/EA 2:1, 1:1, 1:2) da el intermediario de título como una espuma incolora. LCMS (A): $t_R = 1.04$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467.98$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.63 (s, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 5.81 (m, 1 H), 5.59 (dd, $J^1 = 5.7$ Hz, $J^2 = 11.4$ Hz, 1 H), 5.47 (dd, $J^1 = 3.2$ Hz, $J^2 = 11.4$ Hz, 1 H), 5.19 (dd, $J^1 = 1.9$ Hz, $J^2 = 17.2$ Hz, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 4.36-4.41 (m, 2 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 3.76 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 3.66 (dd, $J^1 = 1.7$ Hz, $J^2 = 12.8$ Hz, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.28-2.33 (m, 1 H), 1.84 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H).

Intermediario 6c: Acetato de ((2R,3R,4R,5R,6R)-3-acetoxi-6-alil-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

10 Paso 1: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-alil-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol

A una mezcla de intermediario 6a (3050 mg, 6.94 mmol, 1 eq) en agua (15 mL) se adiciona ácido acético (30 mL) y la suspensión se agita a 55°C durante 3 h. La disolución se concentra bajo presión reducida y el residuo se seca bajo hv durante la noche. El crudo (sólido amarillo claro) se usa en el siguiente paso sin purificación adicional.

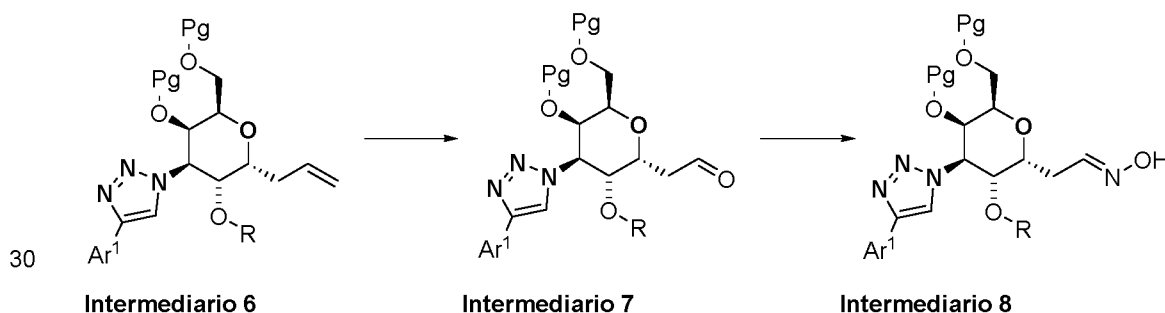
15 Paso 2:

A una disolución de intermediario del paso 1 (3340 mg, 8.36 mmol, 1 eq) y Et_3N (6.99 mL, 50.2 mmol, 6 eq) en DCM (40 mL) a 0°C bajo N_2 se adiciona Ac_2O (2.42 mL, 25.1 mmol, 3 eq) y la disolución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y entonces se concentra bajo presión reducida para dar el intermediario de título como un sólido incoloro.

20 LCMS (A): $t_R = 1.03$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.20$

Intermediario 6d: 1-((4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-alil-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol

25 El intermediario 5a (2000 mg, 4.7 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM seco (30 mL) y la disolución se enfría a 0°C . Bajo N_2 se adiciona 2,6-lutidina (1.1 mL, 9.4 mmol, 2 eq), seguido por la adición en forma de gotas de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (1.32 mL, 5.64 mmol, 1.2 eq) dentro de 5 min. La disolución amarillenta se agita a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactiva con agua y las dos capas se separan. La fase orgánica se seca usando un separador de fases y entonces se concentra bajo presión reducida para dar una espuma blanquecina, la cual se usa sin purificación adicional. LCMS (A): $t_R = 1.23$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540.22$



Intermediario 7a: 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído

35 El intermediario 6a (4270 mg, 9.72 mmol, 1 eq) se suspende en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (15 mL). 2,6-lutidina (1.24 mL, 10.6 mmol, 3 eq) y peryodato de sodio (6235 mg, 29.2 mmol, 3 eq) se adicionan, seguido por la adición de dihidrato de osmato de potasio (15 mg, 0.0408 mmol, 0.0042 eq). La suspensión se agita vigorosamente a temperatura durante la noche. La mezcla se diluye con agua y EA y se ajusta cuidadosamente a pH 2-3 con HCl 1N. Las dos fases se separan y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra bajo presión reducida. El crudo se purifica por FC usando CombiFlash (columna de SiO_2 de 40 g; gradiente: 0-100 % EA en hept) para dar el aldehído deseado como un sólido incoloro. LCMS (A): $t_R = 0.91$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442.12$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.72 (m, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.87 (dd, $J^1 = 9.0$ Hz, $J^2 = 6.8$ Hz, 2 H), 5.11-5.18 (m, 2 H), 4.24-4.30 (m, 2 H), 4.01-4.04 (m, 1 H), 3.57-3.69 (m, 2 H), 3.32 (s), 3.20 (s, 3 H), 2.98 (ddd, $J^1 = 16.2$ Hz, $J^2 = 9.2$ Hz, $J^3 = 3.0$ Hz, 1 H), 2.83 (ddd, $J^1 = 16.2$ Hz, $J^2 = 5.0$ Hz, $J^3 = 1.4$ Hz, 1 H), 1.18-1.33 (m, 6 H).

45 **Intermediario 7b: Acetato de (4aR,6R,7R,8S,8aR)-2,2-dimetil-6-(2-oxoetil)-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ilo**

La preparación es en analogía al Intermediario 7a, iniciando desde el Intermediario 6b. LCMS (A): $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 469.96$

Intermediario 7c: Diacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(2-oxoetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

5 La preparación es en analogía al Intermediario 7a, iniciando desde el Intermediario 3a. LCMS (A): $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 514.10$

Intermediario 7d: 2-((4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído

10 La preparación es en analogía al Intermediario 7a, iniciando desde el Intermediario 6d. LCMS (A): $t_R = 1.16$ min; $[M+H]^+ = 542.18$

Intermediario 8a: Oxima de -2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído

15 El intermediario 7a (1390 mg, 3.15 mmol, 1 eq), HCl de hidroxilamina HCl (328 mg, 4.72 mmol, 1.5 eq) y NaOAc (775 mg, 9.45 mmol, 3 eq) se cargan en un matraz y se suspenden en EtOH (5 mL) y H₂O (5 mL). Se adicionan THF (10 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se divide entre EA y agua. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida. El crudo se tritura en TBME y hept 3/1 (20 mL), se trata con sonido ultrasónico y se filtran cristales blanquecinos y se secan a hv.

La oxima deseada (mezcla E/Z) se aísla como un sólido blanquecino. LCMS (A): $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 457.16$

20 **Intermediario 8b: Acetato de (4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-(-2-(hidroxiiimino)etil)-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ilo**

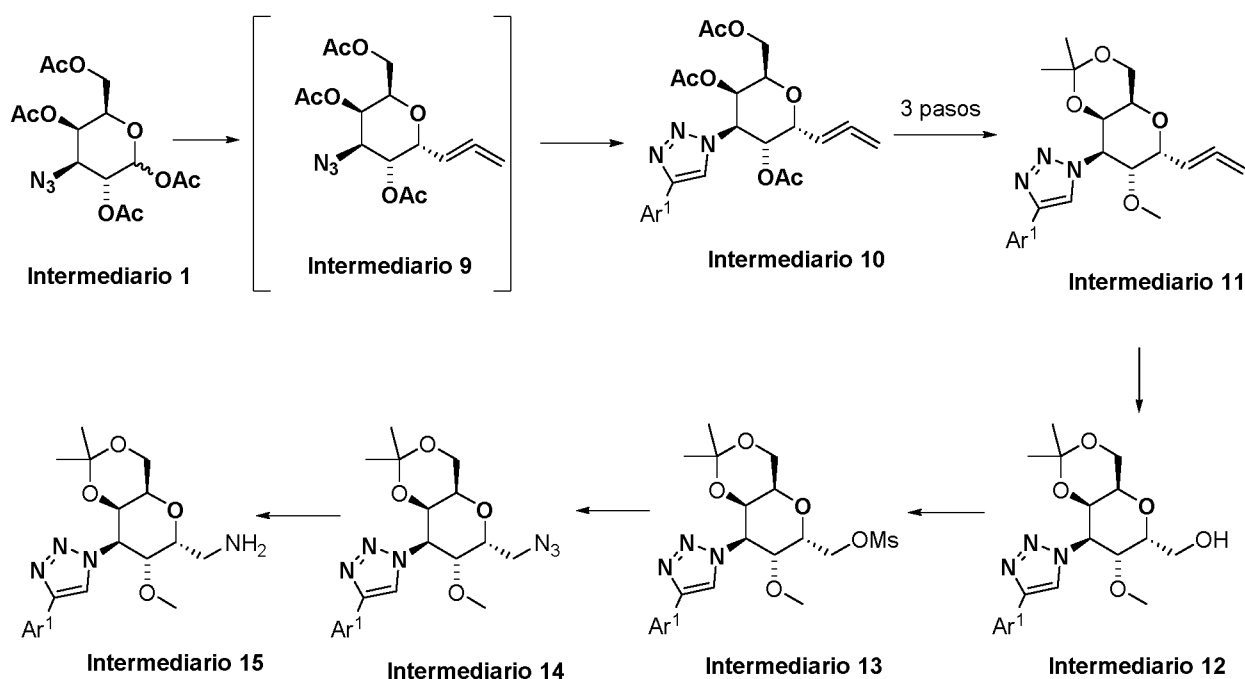
La preparación es en analogía al Intermediario 8a, iniciando desde el Intermediario 7b. LCMS (A): $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 485.18$

Intermediario 8c: Diacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(-2-(hidroxiiimino)etil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diilo

25 La preparación es en analogía al Intermediario 8a, iniciando desde el Intermediario 7c. LCMS (A): $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 529.05$

Intermediario 8d: Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído

30 La preparación es en analogía al Intermediario 8a, iniciando desde el Intermediario 7d. LCMS (A): $t_R = 1.11$ min; $[M+H]^+ = 558.19$



Intermediario 9: Diacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(propa-1,2-dien-1-il)-4-(2(1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-pirano-3,5-diilo

El intermediario 1 (3733 mg, 10 mmol, 1 eq) se disuelve en MeCN (20 mL) y se enfría a 3 °C. Trimetil(propargil)silano (3.73 mL, 25 mmol, 2.5 eq) se adiciona seguido por BF₃OEt₂ (3.7 mL, 30 mmol, 3 eq) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (3.66 mL, 20 mmol, 2 eq) en forma de gotas. La mezcla se agita a 0 °C durante 1.5 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se divide entre TBME y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto crudo se purifica por FC (hept/EA 2:1) para dar el intermediario de aleno deseado como un aceite amarillento.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 5.56 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 4.98-5.05 (m, 3 H), 4.74 (m, 1 H), 4.35 (dd, J¹ = 3.3 Hz, J² = 11.2 Hz, 1 H), 4.20-4.23 (m, 1 H), 4.00-4.03 (m, 1 H), 3.90 (dd, J¹ = 7.0 Hz, J² = 11.4 Hz, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.00-2.02 (m, 4 H).

Intermediario 10a: Diacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(propa-1,2-dien-1-il)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-pirano-3,5-diilo

El compuesto del título se preparó en analogía con el Intermediario 3a, iniciando desde el Intermediario 9. LCMS (A): t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 510.24

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.81 (s, 1 H), 7.82-7.86 (m, 2 H), 5.80 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.65-5.72 (m, 2 H), 5.40 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J¹ = 6.6 Hz, J² = 2.3 Hz, 2 H), 4.96-4.99 (m, 1 H), 4.50 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.01 (m, 2 H), 2.00-2.04 (m, 6 H), 1.87 (s, 3 H).

Intermediario 11a: 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-6-(propa-1,2-dien-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol

El intermediario del título se preparó iniciando desde el Intermediario 10a y siguiendo los procedimientos de los Intermediarios 4a, 5a y 6a. LCMS (A): t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 438.21

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.71 (s, 1 H), 7.87 (dd, J¹ = 6.8 Hz, J² = 9.0 Hz, 2 H), 5.75 (m, 1 H), 5.13 (dd, J¹ = 3.3 Hz, J² = 11.4 Hz, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 4.98 (m, 2 H), 4.34-4.34 (m, 1 H), 4.26 (dd, J¹ = 5.6 Hz, J² = 11.5 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J¹ = 2.0 Hz, J² = 12.9 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J¹ = 1.5 Hz, J² = 12.9 Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H).

Intermediario 12a: ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)metanol

El intermediario 11a (1000 mg, 2.29 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM/MeOH 4:1 (60 mL) y se enfría a -70 °C. Se burbujea ozono a través de la disolución hasta que la disolución de KI en el depurador se volvió café (~60 min). El O₃ en exceso se purga al burbujear N₂ a través durante 10 min. NaBH₄ (86.5 mg, 2.29 mmol, 1 eq) se adiciona a -78 °C, el baño de hielo seco se remueve y se permite que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactiva cuidadosamente con agua (25 mL), las capas se separan, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida.

El sólido crudo se purifica por FC usando CombiFlash (columna de SiO₂ de 24 g; gradiente de hept/EA 2/1 a 100 % EA en 20 min) para dar el intermediario de título como un sólido incoloro. LCMS (A): t_R = 0.84 min; [M+H]⁺ = 430.29

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.69 (s, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 5.29 (dd, J¹ = 11.4 Hz, J² = 3.4 Hz, 1 H), 4.80 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 4.24 (dd, J¹ = 11.4 Hz, J² = 6.1 Hz, 1 H), 3.96-4.07 (m, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 3.71 (dd, J¹ = 12.7 Hz, J² = 1.4 Hz, 1 H), 3.63 (ddd, J¹ = 12.3 Hz, J² = 5.8 Hz, J³ = 2.9 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H).

Intermediario 13a: Metanosulfonato de ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)metilo

El intermediario 12a (400 mg, 0.932 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM (8 mL) y se enfría a 0 °C. A esta temperatura MsCl (0.0736 mL, 0.932 mmol, 1 eq) y DIPEA (0.191 mL, 1.12 mmol, 1.2 eq) se adicionan y la mezcla se agita a 0 °C durante 30 min. Más MsCl (0.0144 mL, 0.186 mmol, 0.2 eq) se adiciona y la mezcla se agita a 0 °C durante 30 min adicionales. La mezcla se diluye con DCM y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre un separador de fases y se concentra bajo presión reducida. La espuma cruda se purifica mediante FC usando CombiFlash (columna de SiO₂ de 12 g; gradiente de hept a hept/EA 1/2 en 16 min) para dar el intermediario deseado como un sólido incoloro. LCMS (A): t_R = 0.96 min; [M+H]⁺ = 508.14

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.72-8.74 (m, 1 H), 7.83-7.90 (m, 2 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 4.89-4.98 (m, 1 H), 4.75-4.84 (m, 1 H), 4.27-4.37 (m, 3 H), 4.06-4.09 (m, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.73 (dd, J¹ = 12.9 Hz, J² = 1.5 Hz, 1 H), 3.26 (d, J = 6.1 Hz, 6 H), 1.34 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H).

Intermediario 14a: 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(azidometil)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol

A una disolución de intermediario 13a (409 mg, 0.806 mmol, 1 eq) en DMF seca (10 mL) bajo N₂ se adiciona azida de sodio (62.9 mg, 0.967 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 5 h. La temperatura se aumenta a 80 °C y la mezcla se agita a esta temperatura hasta la terminación de la reacción. Se permite que la mezcla se enfríe a rt, se diluye con EA y agua y las fases se separan. La fase acuosa se extrae una vez más con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El sólido incoloro crudo se purifica por FC usando CombiFlash (columna de SiO₂ de 12 g; gradiente: hept a hept/EA 1/1 en 17 min) para dar el intermediario deseado como un sólido incoloro.

LCMS (A): t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 455.19

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 8.68-8.74 (m, 1 H), 7.82-7.91 (m, 2 H), 5.13-5.23 (m, 1 H), 4.67-4.74 (m, 1 H), 4.27-4.33 (m, 2 H), 4.17-4.25 (m, 1 H), 4.05-4.12 (m, 1 H), 3.78-3.86 (m, 1 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 3.23-3.26 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H).

Intermediario 15a: ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)metanamina

A una disolución de intermediario 14a (500 mg, 1.1 mmol, 1 eq) en THF (7.5 mL) se adiciona PPh₃ (583 mg, 2.2 mmol, 2 eq) y agua (1.5 mL). La mezcla resultante se calienta entonces bajo N₂ a 60 °C durante 3 h. La mezcla se diluye con EA y entonces se extrae con ácido cítrico al 10 % (3 veces) hasta que toda la amina se remueve a partir de fase orgánica. Las fases acuosas combinadas se extraen una vez más con EA y entonces se basifican con NaHCO₃ saturado acuoso. La fase acuosa básica se extrae con EA. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se usan como tales.

LCMS (A): t_R = 0.72 min; [M+H]⁺ = 429.09

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 8.42-8.90 (m, 1 H), 7.77-7.89 (m, 2 H), 5.09 (dd, J¹ = 11.4 Hz, J² = 3.4 Hz, 1 H), 4.27-4.31 (m, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 3.99-4.03 (m, 1 H), 3.74 (dd, J¹ = 1.5 Hz, J² = 12.8 Hz, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.11 (dd, J¹ = 13.8 Hz, J² = 10.5 Hz, 1 H), 2.67 (dd, J¹ = 13.8 Hz, J² = 3.4 Hz, 1 H), 1.32 (s, 3 H).

Todos los análogos adicionales de los intermediarios 3-15 con diferentes sustituyentes de Ar¹ se han preparado en analogía a los procedimientos anteriores comenzando a partir de aril acetilenos sustituidos conocidos o comercialmente disponibles.

Los siguientes análogos más importantes de los intermediarios de 6, 8, 14 y 15 se prepararon principalmente y usaron en la síntesis de ejemplos finales:

| Intermediario | Compuesto | t _R [min] (LC-MS método A) | Datos de MS m/z [M+H] ⁺ |
|---------------|---|---------------------------------------|------------------------------------|
| 6e | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.04 | 436.23 |
| 6f | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.06 | 456.16 |
| 6g | Acetato de ((2R,3R,4R,5R,6R)-3-acetoxi-6-alil-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metilo | 1.03 | 480.16 |
| 6h | Acetato de ((2R,3R,4R,5R,6R)-3-acetoxi-6-alil-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metilo | 1.05 | 500.07 |
| 6i | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.00 | 418.25 |
| 6j | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.06 | 436.25 |
| 6k | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.08 | 456.17 |
| 6l | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.06 | 500.10 |

ES 3 014 851 T3

| | | | |
|----|---|------|--------|
| 6m | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.02 | 438.16 |
| 6n | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.02 | 440.20 |
| 6o | Acetato de (4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-alil-8-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ilo | 1.05 | 464.20 |
| 6p | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.05 | 456.21 |
| 6q | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.04 | 436.21 |
| 6r | 4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,6-difluorobenzonitrilo | 1.03 | 447.22 |
| 6s | 4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,3-difluorobenzonitrilo | 1.03 | 452.24 |
| 6t | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-alil-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.01 | 452.24 |
| 8e | Acetato de ((2R,3R,4R,5R,6R)-3-acetoxi-6-(2-(hidroxiimino)etil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo | 0.89 | 501.16 |
| 8f | Acetato de ((2R,3R,4R,5R,6R)-3-acetoxi-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(2-(hidroxiimino)etil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metilo | 0.89 | 497.11 |
| 8g | Acetato de ((2R,3R,4R,5R,6R)-3-acetoxi-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(2-(hidroxiimino)etil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metilo | 0.91 | 517.01 |
| 8h | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.81 | 421.12 |
| 8i | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.88 | 455.07 |
| 8j | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.85 | 439.10 |
| 8k | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.89 | 500.99 |
| 8l | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.89 | 453.18 |
| 8m | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.86 | 435.18 |
| 8n | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.93 | 473.19 |
| 8o | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.93 | 519.14 |
| 8p | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6- | 0.92 | 473.12 |

| | | | |
|-----|---|------|--------|
| | il)acetaldehído | | |
| 8q | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.89 | 453.19 |
| 8r | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.89 | 455.19 |
| 8s | Acetato de (4aR,6R,7R,8S,8aR)-8-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(2-(hidroxiimino)etil)-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ilo | 0.91 | 481.21 |
| 8t | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-metoxi-2,2-dimetil-8-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.88 | 457.19 |
| 8u | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.92 | 473.18 |
| 8v | Oxima de 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)acetaldehído | 0.89 | 453.23 |
| 14c | 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(azidometil)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol | 1.06 | 471.17 |
| 15b | ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)metanamina | 0.70 | 425.31 |
| 15c | ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)metanamina | 0.71 | 445.18 |

B- Preparación de los ejemplos

Procedimiento general A: Cicloadiciones de óxidos de nitrilos con alquenos:

- 5 Una disolución del intermediario de oxima (1 eq) y NCS (1.5 eq) en DMF (5 mL/mmol) se agita a temperatura ambiente hasta la conversión completa de cloruro de hidroximoilo. Se adicionan alqueno (1-3 eq) y DIPEA o 2,6-lutidina (3 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente o 50 °C hasta la conversión completa del intermediario. Los productos se aíslan después del tratamiento acuoso (HCl./EA) y se purifica como se describe en los métodos generales.

Procedimiento general B: Desprotección con AcOH ac.

- 10 El intermediario protegido (acetal y/o Pg de sililo) (1 eq) se somete a reflujo en AcOH/H₂O 1:1 (5 mL/mmol) hasta la terminación de la reacción. Se purificaron los productos como se describió en los métodos generales.

Procedimiento general C: Desprotección de acetato con K₂CO₃ en MeOH

K₂CO₃ (0.1 eq) se adiciona al intermediario protegido de acetato (1 eq) en MeOH (5 mL/mmol) y se agita a temperatura ambiente hasta la terminación de la reacción. Se purificaron los productos como se describió en los métodos generales.

Procedimiento general D: Desprotección de Boc con TFA

- 15 Se adiciona TFA (10-20 eq) a una disolución de intermediario protegido con Boc (1 eq) en DCM (5 mL/mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la conversión completa. Se remueven los volátiles bajo presión reducida y el residuo se divide entre DCM y Disolución de NH₄OH. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentran a vacío. Si es necesario, el producto se purifica adicionalmente como se describe en los métodos generales.

Procedimiento general E: Desprotección de Boc con HCl

- 20 Una disolución de amina protegida con Boc (1 eq) en dioxano (5 mL/mmol) se trata con una disolución de HCl en dioxano (4 M, 10-20 eq) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta la terminación de la reacción. Los volátiles se remueven bajo presión reducida y el producto crudo aislado por trituración con TBME.

Procedimiento general F: Acilación de Schotten Baumann

Se adiciona cloruro o anhídrido de acilo (1.2 eq) a 0 °C a una mezcla bifásica de amina (1 eq) en DCM (5 mL/mmol) y disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL/mmol) bajo agitación vigorosa. La mezcla se agita adicionalmente a temperatura ambiente hasta la conversión completa. Las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto se purifica como se describe en los métodos generales.

Procedimiento general G: derivatización con cloruros de sulfonilo, cloroformatos o isocianatos

El electrófilo (cloruro de sulfonilo, cloroformiato o isocianato, 1.1 eq) se adiciona a una mezcla de amina inicial (1 eq, ya sea base libre o como TFA o sal de HCl) en DCM (5 mL/mmol) y una base (NEt₃ o DIPEA, 5 eq) a 0 °C o temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la terminación de la reacción. El producto se purifica como se describe en los métodos generales.

Procedimiento general H: aminación reductiva

Una mezcla de intermediario de amina (1 eq) y aldehído BB o cetona (1-2 eq) en DCM se trata con NaBH(OAc)₃ (3 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la conversión completa. Después del tratamiento acuoso (DCM/ NH₄OH diluido), los productos deseados se aíslan como se describe en los métodos generales.

Procedimiento general I: Saponificación

El éster (1 eq) en THF/H₂O 1:1 o THF/MeOH/H₂O 3:2:1 (1mL/mmol) y LiOH.H₂O (1.5 – 3 eq) se agitan a temperatura ambiente hasta la terminación de reacción. Después del tratamiento acuoso (EA/H₂O), el producto se purifica como se describe en los métodos generales.

Procedimiento general J: Olefinación de Wittig

A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio 98 % (1.05 eq) en Et₂O seco (1.5 mL/mmol) bajo N₂ a 0 °C se adiciona en forma de gotas una disolución de n-butillitio 1.6 M en hexanos (1.05 eq) dentro de 15 min mientras que la temperatura se mantiene por abajo de 5 °C. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se adiciona en forma de gotas una disolución de la cetona (1 eq) en Et₂O seco (1mL/mmol) dentro de 15 min. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente hasta la terminación de la reacción. La mezcla se inactiva cuidadosamente con agua (2 gotas), Et₂O (1.5 mL/mmol) se adiciona y la suspensión se filtra y se lava con Et₂O. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se almacena en el congelador.

Procedimiento general K: Reducción de cetona con NaBH₄

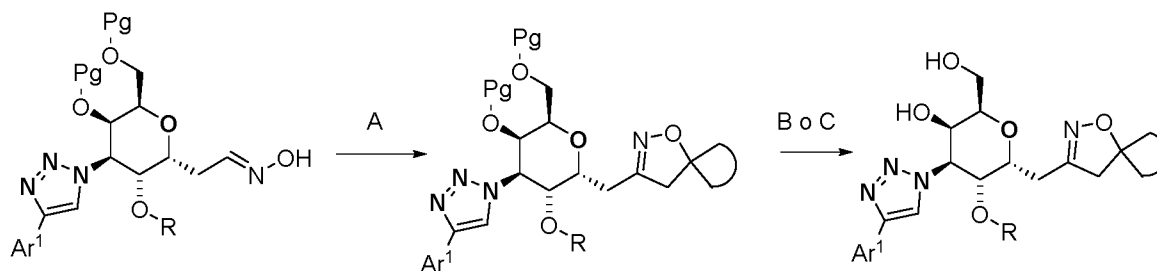
La cetona (1eq) se disuelve en EtOH (11 mL/mmol) y THF (6 mL/mmol) y se enfría a 0 °C. Se adiciona NaBH₄ (2 eq) y la mezcla se agita a 0 °C hasta la terminación de conversión de la reacción. La mezcla se diluye con EA y agua, se acidifica mediante la adición de HCl 1 N. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua, y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto se purifica como se describe en los métodos generales.

Procedimiento general L: Apertura de epóxido con aminas

Una disolución de epóxido (1.1 eq) y amina (1 eq) en MeOH (10 mL/mmol) se calienta a reflujo en un vial sellado hasta la terminación de la reacción. La mezcla se concentra a vacío y se purifica como se describe en los métodos generales.

Procedimiento general M: ciclización con trifosgeno

Una disolución de trifosgeno (1 eq) en DCM (5 mL/mmol) se adiciona a una disolución de amino alcohol (1 eq) y DIPEA (10 eq) en DCM (10 mL/mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la terminación de la reacción. Después del tratamiento acuoso (DCM/NaHCO₃ saturado), el compuesto se purifica como se describe en los métodos generales.



Los compuestos de los ejemplos 1.01 – 1.82 listados en la tabla 1 a continuación se preparan comenzando con el intermediario 8 al aplicar el procedimiento general A al derivado de metileno exocíclico apropiado (ya sea

ES 3 014 851 T3

comercialmente disponible o preparado a partir de la cetona cíclica correspondiente mediante olefinación de Wittig (procedimiento general J), seguido por la desprotección de acuerdo con el procedimiento general C o D. Los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral preparativa usando el método apropiado listado antes.

Tabla 1

| Ej. | Compuesto | t _R [min] (LC-MS método A) | Datos de MS m/z [M+H] ⁺ |
|------|---|---|--|
| 1.01 | Acetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo | 0.81 | 537.23 |
| 1.02 | (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol | 0.69 | 495.21 |
| 1.03 | Acetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo | 0.93 | 571.26 |
| 1.04 | (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol | 0.83 | 529.24 |
| 1.05 | (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol | 0.81 | 497.16 |
| 1.06 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de terc-butilo | 0.94 | 612.00 |
| 1.07 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.64 | 512.16 |
| 1.08 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.92 | 511.18 |
| 1.09 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.88 | 497.19 |
| 1.10 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-oxa-6-azaspiro[3.4]oct-6-en-7-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.85 | 483.13 |
| 1.11 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo (mezcla de epímeros) | 0.93 | 626.27 |
| 1.12 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.92 | 509.24 |
| 1.13 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.91 | 511.26 |
| 1.14 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.92 | 507.31 |

ES 3 014 851 T3

| | | | |
|------|---|------|--------|
| 1.15 | ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo (separación del ejemplo 1.11) | 0.93 | 626.24 |
| 1.16 | ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo (separación del ejemplo 1.11) | 0.94 | 626.29 |
| 1.17 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.96 | 573.08 |
| 1.18 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.96 | 527.20 |
| 1.19 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.94 | 509.24 |
| 1.20 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.91 | 489.32 |
| 1.21 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.94 | 507.25 |
| 1.22 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.96 | 527.15 |
| 1.23 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.79 | 513.20 |
| 1.24 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.92 | 547.21 |
| 1.25 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-((8-isopropil-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 1.05 | 553.27 |
| 1.26 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.93 | 543.25 |
| 1.27 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-isopropil-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 1.25) | 1.04 | 553.27 |
| 1.28 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-isopropil-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 1.25) | 1.05 | 553.27 |
| 1.29 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-dimetil-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 1.00 | 539.25 |
| 1.30 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((8-metil-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.97 | 526.26 |

ES 3 014 851 T3

| | | | |
|------|--|------|--------|
| 1.31 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol [1-(1,3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-α-D-galacto-piranos)-1(1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)-metano] | 0.96 | 527.22 |
| 1.32 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((7,7-dimetil-1-oxa-2-azaspiro[4.4]non-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.98 | 525.24 |
| 1.33 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-(((5r,8R)-8-metil-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 1.30) | 0.97 | 525.25 |
| 1.34 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-(((5s,8S)-8-metil-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 1.30) | 0.97 | 525.25 |
| 1.35 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol | 0.77 | 513.22 |
| 1.36 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol | 0.79 | 509.22 |
| 1.37 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol | 0.81 | 529.18 |
| 1.38 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.6]undec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol | 0.95 | 525.25 |
| 1.39 | (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonitrilo | 0.85 | 536.19 |
| 1.40 | (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-carbonitrilo [1-(1,3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-α-D-galacto-piranos)-1(trans-8-ciano-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)-metano] | 0.86 | 536.22 |
| 1.41 | ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo (separación del ejemplo 1.50) | 0.92 | 626.30 |
| 1.42 | ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo (separación del ejemplo 1.50) | 0.93 | 626.33 |
| 1.43 | ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo (separación del ejemplo 1.51) | 0.93 | 622.32 |
| 1.44 | ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo (separación del ejemplo 1.51) | 0.94 | 622.33 |

ES 3 014 851 T3

| | | | |
|------|--|------|--------|
| 1.45 | ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo (separación del ejemplo 1.49) | 0.95 | 642.26 |
| 1.46 | ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de ter-butilo (separación del ejemplo 1.49) | 0.96 | 642.29 |
| 1.47 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol | 0.92 | 507.28 |
| 1.48 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-((8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.83 | 569.24 |
| 1.49 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8-carbonitrilo (mezcla de epímeros) | 0.88 | 552.05 |
| 1.50 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (mezcla de epímeros) | 0.84 | 536.22 |
| 1.51 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (mezcla de epímeros) | 0.84 | 532.10 |
| 1.52 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 1.48) | 0.83 | 569.25 |
| 1.53 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 1.48) | 0.84 | 569.24 |
| 1.54 | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-((8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.85 | 565.09 |
| 1.55 | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-((8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.88 | 585.19 |
| 1.56 | (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo | 0.86 | 532.24 |
| 1.57 | (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo | 0.86 | 532.23 |
| 1.58 | (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo | 0.84 | 536.22 |
| 1.59 | (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo | 0.85 | 536.22 |
| 1.60 | (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo | 0.88 | 552.16 |

ES 3 014 851 T3

| | | | |
|------|---|------|--------|
| 1.61 | (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo | 0.88 | 552.17 |
| 1.62 | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.84 | 565.09 |
| 1.63 | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.85 | 565.15 |
| 1.64 | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.87 | 585.17 |
| 1.65 | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.88 | 585.16 |
| 1.66 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ona | 0.8 | 525.19 |
| 1.67 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-(2,2-difluoroetoxi)-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.96 | 562.03 |
| 1.68 | 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acetato de metilo | 0.93 | 569.22 |
| 1.69 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-etoxi-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.96 | 525.25 |
| 1.70 | 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-N-metilacetamida | 0.84 | 568.21 |
| 1.71 | 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-1-morfolinoetan-1-ona | 0.84 | 624.28 |
| 1.72 | 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acetato de metilo | 0.92 | 601.24 |
| 1.73 | Carbamato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ilo | 0.82 | 540.22 |
| 1.74 | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.65 | 586.23 |
| 1.75 | (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-eno-8-carboxilato de terc-butilo (mezcla de epímeros) [1-(1,3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-α-D-galacto-piranos)-1(8-(terc-butoxicarbonil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-3-il)-metano] | 0.97 | 622.27 |
| 1.76 | (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-9-ona (mezcla de epímeros) | 0.71 | 536.25 |

ES 3 014 851 T3

| | | | |
|------|--|------|--------|
| 1.77 | (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-8-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-9-ona (mezcla de epímeros) | 0.74 | 550.0 |
| 1.78 | Ácido (5RS,8S)-7-(terc-butoxicarbonil)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-eno-8-carboxílico (mezcla de epímeros) | 0.85 | 657.92 |
| 1.79 | (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-eno-7-carboxilato de terc-butilo (mezcla de epímeros) | 0.93 | 614.14 |
| 1.80 | 7-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaspiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo | 0.93 | 600.08 |
| 1.81 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,5'-isoxazol]-3'-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol | 0.95 | 519.51 |
| 1.82 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-espiro[biciclo[3.2.1]octano-3,5'-isoxazol]-3'-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol | 0.97 | 533.13 |

Los siguientes ejemplos (Tabla 2) se preparan comenzando a partir de intermediarios de oxima 8 y alquenos exocíclicos aplicando el procedimiento general A, seguido por desprotección (procedimiento B, C, D, E o I) y derivación subsecuente siguiendo los procedimientos F, G, H o K). La desprotección final (si es necesario) se realiza siguiendo los procedimientos B o C.

5

Tabla 2

| Ej. | Compuesto | t _R [min] (LC-MS método A) | Datos de MS m/z [M+H] ⁺ |
|------|---|---|--|
| 2.01 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol (mezcla de epímeros) | 0.76 | 527.21 |
| 2.02 | (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol (separación del ejemplo 2.01) | 0.76 | 527.2 |
| 2.03 | (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol (separación del ejemplo 2.01) | 0.76 | 527.2 |
| 2.04 | N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida | 0.771 | 568.2 |
| 2.05 | N-((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida | 0.78 | 568.21 |
| 2.06 | N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida | 0.76 | 564.27 |
| 2.07 | N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida | 0.79 | 584.22 |

ES 3 014 851 T3

| | | | |
|------|---|------|--------|
| 2.08 | N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida | 0.75 | 568.26 |
| 2.09 | ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de etilo | 0.87 | 594.27 |
| 2.10 | ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de etilo | 0.85 | 598.03 |
| 2.11 | ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de etilo | 0.89 | 614.02 |
| 2.12 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(isopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.67 | 568.24 |
| 2.13 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(isopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.68 | 568.24 |
| 2.14 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((8-(pentan-3-ilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.73 | 596.26 |
| 2.15 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.66 | 590.2 |
| 2.16 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8-(ciclopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.67 | 566.22 |
| 2.17 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-(((8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.68 | 608.19 |
| 2.18 | Oxima de 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ona (mezcla de isómeros E/Z) | 0.77 | 540.17 |
| 2.19 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((8-morfolino-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (mezcla de epímeros) | 0.66 | 596.27 |
| 2.20 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 2.15) | 0.84 | 590.10 |
| 2.21 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5s,8S)-8-((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 2.15) | 0.86 | 590.11 |
| 2.22 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-(ciclopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 2.16) | 0.67 | 566.22 |
| 2.23 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5s,8S)-8-(ciclopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol (separación del ejemplo 2.16) | 0.67 | 566.22 |

ES 3 014 851 T3

| | | | |
|------|--|------|--------|
| 2.24 | Ácido 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acético | 0.69 | 553.2 |
| 2.25 | Ácido 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acético | 0.81 | 551.23 |
| 2.26 | Ácido 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acético | 0.82 | 555.19 |
| 2.27 | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.82 | 587.24 |
| 2.28 | N-(terc-butil)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida | 0.86 | 611.19 |
| 2.29 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((8-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.65 | 526.21 |
| 2.30 | 1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)etan-1-ona | 0.76 | 554.18 |
| 2.31 | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((8-(metilsulfonyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol | 0.81 | 590.10 |

Los ejemplos de la tabla 3 se preparan comenzando con aminas (intermediarios 15) y epóxidos de acuerdo con el procedimiento general L y M, seguido por desprotección (procedimiento general B o C)

5

10

Tabla 3

| Ej. | Compuesto | t _R [min] (LC-MS método A) | Datos de MS m/z [M+H] ⁺ |
|------|--|---|--|
| 3.01 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo | 0.92 | 628.23 |
| 3.02 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona [1-(1,3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-α-D-galacto-piranos)-1(1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-on-il)-metano] | 0.90 | 523.25 |

| | | | |
|------|--|------|--------|
| 3.03 | 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona | 0.76 | 525.23 |
|------|--|------|--------|

Ejemplo 4.01: 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona

5 *Paso 1: (1-((((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoxi-2,2-dimetilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)metil)amino)metil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo*

10 El intermediario 15b (300 mg, 0.707 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM/MeOH 4:1 (12 mL) y 1-(Boc-amino)-1-formilciclohexano (338 mg, 1.41 mmol, 2 eq), triacetoxiborohidruo de sodio 97 % (237 mg, 1.06 mmol, 1.5 eq) y AcOH (0.0404 mL, 0.707 mmol, 1 eq) se adiciona bajo N₂ a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la conversión completa. El intermediario de título se aísla después del tratamiento acuoso (DCM/disolución acuosa de NaHCO₃) y cromatografía de columna en gel de sílice (0-15 % MeOH en DCM) como un sólido incoloro. LCMS (A): t_R = 0.92 min; [M+H]⁺ = 636.32

Paso 2: Compuesto del título

15 Se disuelve intermediario anterior (50 mg) en DMF (0.7 mL) y se trató con NaH (dispersión al 55 % en aceite mineral, 2 eq) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h, se dividió entre EA y agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El intermediario aislado se desprotege siguiendo el procedimiento general B. LCMS (A): t_R = 0.86 min; [M+H]⁺ = 522.22

Ejemplo 4.02: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2,4-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

20 El compuesto de título se prepara en analogía al ejemplo 4.01 pasos 1 y 2, iniciando a partir del intermediario 15c y ((1-formilciclohexil)metil)carbamato de terc-butilo (CAS 1476035-56-9). LCMS (A): t_R = 0.91 min; [M+H]⁺ = 556.18

Ejemplo 4.03: (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((2-metil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-il)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ol

Paso 1: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-aminociclohexil)metil)amino)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol

25 El intermediario del ejemplo 4.01, paso 1 (200 mg, 0.315 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM (3 mL) a temperatura ambiente y se adiciona HCl 4 M en dioxano (3 mL). La suspensión blanca se agita a rt. Se adiciona agua y la fase acuosa se basicifica con disolución de NaOH al 32 %, se extrajo con DCM (3x), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad y se seca a HV para dar el intermediario de título como una resina incolora, la cual se usa sin purificación. LCMS (A): t_R = 0.59 min; [M+H]⁺ = 496.28

30 *Paso 2: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-aminociclohexil)metil)amino)metil)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol*

35 A una disolución del intermediario anterior (130 mg) y NEt₃ (0.022 mL, 0.157 mmol, 0.6 eq) en DCM seco (3 mL) se adiciona TBSCI (exceso) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a rt durante 3 días. Se agregó agua y el producto se extrajo con DCM. La cromatografía en SiO₂ (0-20 % MeOH en DCM (+0.5 % NH₄OH)) dio el intermediario de título como un sólido incoloro. LCMS (A): t_R = 0.83 min; [M+H]⁺ = 610.13

Paso 3: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metoxi-6-((2-metil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-il)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ol

40 El intermediario del paso 2 (60 mg) se disuelve en dioxano (1 mL) y se adiciona ortoacetato de trietilo (2 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 h. La mezcla se concentra a vacío y se seca a hv. LCMS (A): t_R = 0.98 min; [M+H]⁺ = 634.28

Paso 4: Compuesto del título

El intermediario del paso 3 se disuelve en THF (2 mL) y se adiciona TBAF (1 M en THF, 1.2 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se diluye con agua y se extrae con EA y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan y se concentran y purifican mediante HPLC (prep LC-M III prep). LCMS (A): t_R = 0.75 min; [M+H]⁺ = 520.24

45 **Ejemplo 4.03: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-ol**

Este ejemplo se prepara en analogía al ejemplo 4.03, los pasos 3 y 4 que usan ortoformiato de trietilo en lugar de

ortoacetato de trietilo. LCMS (A): $t_R = 0.74$ min; $[M+H]^+ = 506.21$

II. Ensayos biológicos

Evaluación de la actividad inhibitoria del compuesto (IC₅₀)

5 La actividad inhibitoria de los compuestos se determina en ensayos de unión competitiva. Este ensayo espectrofotométrico mide la unión de Gal-3 humana (hGal-3) o Gal-1 humana (hGal-1) biotiniladas, respectivamente, a una glicoproteína adsorbida en microplaca, asialofetuin (ASF) (Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 26;110(13):5052-7.). Alternativamente, y preferiblemente, puede usarse una versión de Gal-1 humana en la cual las seis cisteínas están sustituidas por serinas.

10 Brevemente, los compuestos se diluyen de manera serial en DMSO (diluciones de trabajo). Placas de 384 pocillos recubiertas con ASF se complementan con 22.8 µL/pocillo de hGal-3 o hGal-1 biotiniladas en amortiguador de ensayo (es decir, 300-1000 ng/mL hGal-3 o hGal-1 biotiniladas) a las cuales se adicionan 1.2 □L de diluciones de trabajo de compuesto y se mezclan.

15 Las placas se incuban durante 3 horas a 4 °C, entonces se lavan con amortiguador de ensayo frío (3x50 µL), se incuban durante 1 hora con 25 µL/pocillo de una disolución de estreptavidina-peroxidasa (diluida en amortiguador de ensayo a 80 ng/mL) a 4 °C, seguido por pasos de lavado adicionales con amortiguador de ensayo (3x50 µL). Finalmente, se adicionan 25 □L/pocillo de sustrato de ABTS. Se registra la OD (410 nm) después de 30 a 45 min y se calculan los valores de IC₅₀.

20 Los valores IC₅₀ calculados pueden fluctuar dependiendo del desempeño de ensayo diario. Los técnicos en la materia conocen las fluctuaciones de este tipo. Los valores de IC₅₀ promedio de varias mediciones se dan como valores promedio.

Actividad sobre hGal-3 (IC₅₀ en µM)

Tabla 4

| Ej. | Gal-3 IC ₅₀ | Ej. | Gal-3 IC ₅₀ | Ej. | Gal-3 IC ₅₀ | Ej. | Gal-3 IC ₅₀ |
|------|------------------------|------|------------------------|------|------------------------|------|------------------------|
| 1.01 | 0.061 | 1.02 | 0.084 | 1.03 | 0.079 | 1.04 | 0.17 |
| 1.05 | 0.28 | 1.06 | 0.34 | 1.07 | 0.32 | 1.08 | 0.24 |
| 1.09 | 0.95 | 1.10 | 0.62 | 1.11 | 0.069 | 1.12 | 0.31 |
| 1.13 | 0.14 | 1.14 | 0.078 | 1.15 | 0.035 | 1.16 | 0.34 |
| 1.17 | 0.16 | 1.18 | 0.18 | 1.19 | 0.68 | 1.20 | 0.12 |
| 1.21 | 0.11 | 1.22 | 0.076 | 1.23 | 0.76 | 1.24 | 0.45 |
| 1.25 | 1.3 | 1.26 | 0.11 | 1.27 | 1.1 | 1.28 | 2.0 |
| 1.29 | 0.44 | 1.30 | 0.50 | 1.31 | 0.26 | 1.32 | 0.34 |
| 1.33 | 0.33 | 1.34 | 0.52 | 1.35 | 0.11 | 1.36 | 0.064 |
| 1.37 | 0.12 | 1.38 | 0.16 | 1.39 | 0.26 | 1.40 | 0.089 |
| 1.41 | 0.012 | 1.42 | 0.132 | 1.43 | 0.015 | 1.44 | 0.10 |
| 1.45 | 0.010 | 1.46 | 0.060 | 1.47 | 0.43 | 1.48 | 0.49 |
| 1.49 | 0.11 | 1.50 | 0.16 | 1.51 | 0.10 | 1.52 | 0.26 |
| 1.53 | 0.27 | 1.54 | 0.20 | 1.55 | 0.40 | 1.56 | 0.12 |
| 1.57 | 0.041 | 1.58 | 0.11 | 1.59 | 0.13 | 1.60 | 0.090 |
| 1.61 | 0.049 | 1.62 | 0.19 | 1.63 | 0.18 | 1.64 | 0.49 |
| 1.65 | 0.12 | 1.66 | 0.25 | 1.67 | 0.23 | 1.68 | 0.22 |
| 1.69 | 0.30 | 1.70 | 0.24 | 1.71 | 0.20 | 1.72 | 0.14 |

ES 3 014 851 T3

| | | | | | | | |
|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| 1.73 | 0.11 | 1.74 | 0.12 | 1.75 | 0.16 | 1.76 | 0.11 |
| 1.77 | 0.10 | 1.78 | 0.27 | 1.79 | 0.49 | 1.80 | 0.31 |
| 1.81 | 0.06 | 1.82 | 0.05 | | | | |
| 2.01 | 0.25 | 2.02 | 0.70 | 2.03 | 0.19 | 2.04 | 0.061 |
| 2.05 | 0.45 | 2.06 | 0.071 | 2.07 | 0.062 | 2.08 | 0.052 |
| 2.09 | 0.017 | 2.10 | 0.020 | 2.11 | 0.019 | 2.12 | 0.22 |
| 2.13 | 0.55 | 2.14 | 0.39 | 2.15 | 0.28 | 2.16 | 0.24 |
| 2.17 | 0.21 | 2.18 | 0.32 | 2.19 | 0.39 | 2.20 | 0.11 |
| 2.21 | 0.38 | 2.22 | 0.14 | 2.23 | 0.59 | 2.24 | 0.080 |
| 2.25 | 0.037 | 2.26 | 0.090 | 2.27 | 0.081 | 2.28 | 0.14 |
| 2.29 | 0.38 | 2.30 | 0.28 | 2.31 | 0.53 | | |
| 3.01 | 0.12 | 3.02 | 0.036 | 3.03 | 0.090 | | |
| 4.01 | 0.046 | 4.02 | 0.074 | 4.03 | 0.074 | 4.04 | 0.081 |

Actividades sobre hGal-1 IC₅₀ (µM)

Tabla 5

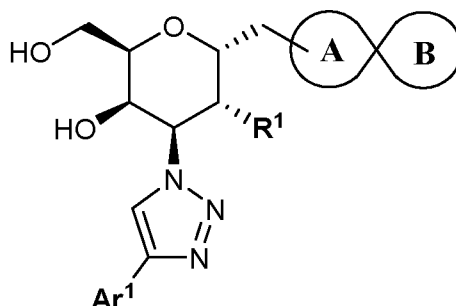
| Ej. | Gal-1 IC ₅₀ | Ej. | Gal-1 IC ₅₀ | Ej. | Gal-1 IC ₅₀ | Ej. | Gal-1 IC ₅₀ |
|-------------|------------------------|-------------|------------------------|-------------|------------------------|-------------|------------------------|
| 1.01 | 4.2 | 1.02 | 5.2 | 1.03 | >100 | 1.04 | 10.4 |
| 1.05 | 2.2 | 1.06 | 4.2 | 1.07 | 5.7 | 1.08 | 1.9 |
| 1.09 | 2.7 | 1.10 | 2.2 | 1.11 | 1.5 | 1.12 | 1.1 |
| 1.13 | 0.52 | 1.14 | 2.1 | 1.15 | 1.1 | 1.16 | 2.3 |
| 1.17 | 6.0 | 1.18 | 10.3 | 1.19 | 4.2 | 1.20 | 5.3 |
| 1.21 | 11.4 | 1.22 | 3.7 | 1.23 | 3.5 | 1.24 | 4.9 |
| 1.25 | 11.1 | 1.26 | 4.0 | 1.27 | 18.8 | 1.28 | 6.9 |
| 1.29 | 2.2 | 1.30 | 3.1 | 1.31 | 0.97 | 1.32 | 3.4 |
| 1.33 | 3.7 | 1.34 | 2.5 | 1.35 | 1.4 | 1.36 | 3.8 |
| 1.37 | 4.6 | 1.38 | 6.4 | 1.39 | 7.1 | 1.40 | 2.0 |
| 1.41 | 0.30 | 1.42 | 0.85 | 1.43 | 1.24 | 1.44 | 4.9 |
| 1.45 | 0.80 | 1.46 | 1.8 | 1.47 | 2.2 | 1.48 | 2.6 |
| 1.49 | 1.2 | 1.50 | 0.57 | 1.51 | 1.9 | 1.52 | 2.8 |
| 1.53 | 1.2 | 1.54 | 5.4 | 1.55 | 4.4 | 1.56 | 3.6 |
| 1.57 | 0.53 | 1.58 | 0.64 | 1.59 | 0.22 | 1.60 | 1.6 |
| 1.61 | 0.46 | 1.62 | 4.6 | 1.63 | 3.4 | 1.64 | 2.4 |
| 1.65 | 2.7 | 1.66 | 2.7 | 1.67 | 2.9 | 1.68 | 3.7 |
| 1.69 | 3.1 | 1.70 | 5.1 | 1.71 | 2.9 | 1.72 | 5.6 |

ES 3 014 851 T3

| | | | | | | | |
|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|
| 1.73 | 6.5 | 1.74 | 2.4 | 1.75 | 8.2 | 1.76 | 2.7 |
| 1.77 | 4.8 | 1.78 | 12.0 | 1.79 | 4.8 | 1.80 | 7.2 |
| 1.81 | 2.37 | 1.82 | 1.95 | | | | |
| 2.01 | 2.2 | 2.02 | 5.1 | 2.03 | 2.0 | 2.04 | 0.81 |
| 2.05 | 3.6 | 2.06 | 0.34 | 2.07 | 0.91 | 2.08 | 0.31 |
| 2.09 | 0.64 | 2.10 | 0.32 | 2.11 | 0.34 | 2.12 | 2.4 |
| 2.13 | 7.0 | 2.14 | 2.6 | 2.15 | 7.2 | 2.16 | 2.4 |
| 2.17 | 1.4 | 2.18 | 2.9 | 2.19 | 1.7 | 2.20 | 1.8 |
| 2.21 | 1.6 | 2.22 | 1.3 | 2.23 | 1.6 | 2.24 | 6.7 |
| 2.25 | 3.7 | 2.26 | 3.5 | 2.27 | 11.5 | 2.28 | 1.7 |
| 2.29 | 4.8 | 2.30 | 2.8 | 2.31 | 3.5 | | |
| 3.01 | 2.7 | 3.02 | 1.4 | 3.03 | 2.3 | | |
| 4.01 | 1.3 | 4.02 | 0.4 | 4.03 | 1.7 | 4.04 | 1.3 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



5 Fórmula (I)

en donde

Ar¹ representa

- arilo el cual está no sustituido, o di-, tri-, tetra- o pentasustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, metilo, ciano, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- 10 • heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está no sustituido, mono- o disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, metilo, ciano y metoxi; o
- heteroarilo de 9 o 10 miembros, en donde dicho heteroarilo de 9 o 10 miembros es independientemente no sustituido, o monosustituido con metilo;

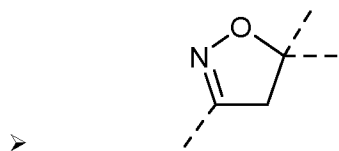
15 **R¹** representa

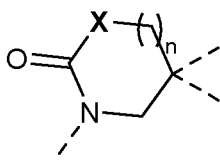
- hidroxil;
- alcoxi de C₁₋₄;
- -O-CO-alkilo de C₁₋₃;
- O-CO-NH-R^{N11} en donde R^{N11} representa hidrógeno o alkilo de C₁₋₃;
- 20 • -O-CH₂-fluoroalkilo de C₁; o
- -O-CH₂-CO-R^{1X} en donde R^{1X} representa
 - -hidroxil;
 - alcoxi de C₁₋₃;
 - morfolin-4-ilo; o
 - 25 ➤ -NR^{N21}R^{N22} en donde R^{N21} y R^{N22} ambos representan independientemente hidrógeno o metilo; y



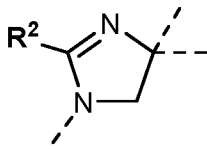
representa un fragmento espirocíclico, en donde:

el anillo **A** representa un heterocicloalquileo seleccionado de





➤ , en donde **X** representa nitrógeno u oxígeno, y **n** representa el entero 0 o 1; y en donde en el caso de que **X** represente nitrógeno, dicho nitrógeno no está sustituido o está monosustituido con alquilo de C₁₋₄;



➤ y , en donde **R²** representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y

5 el anillo **B** representa

➤ cicloalcano de C₄₋₇-diilo en donde dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo está no sustituido, mono- o disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄; fluoroalquilo de C₁₋₃; alcoxi de C₁₋₄; halógeno; ciano; oxo; hidroxil; hidroxil-alquilo de C₁₋₄; hidroxilimino; morfolin-4-ilo; y -NH-R^{N11} en donde **R^{N11}** representa alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₂₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, fluoroalquilo de C₂₋₃, -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-alcoxi de C₁₋₄;

10 ➤ heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de oxígeno de anillo;

15 ➤ heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de nitrógeno de anillo, en donde dicho átomo de nitrógeno de anillo está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -CO-alcoxi de C₁₋₄, o -CO-NH-alquilo de C₁₋₄, y en donde dicho heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo no porta sustituyente adicional además de dicho sustituyente en el átomo de nitrógeno de anillo, o porta un sustituyente adicional en un átomo de carbono de anillo que se une a dicho átomo de nitrógeno de anillo en donde dicho sustituyente es oxo, o -CO-OH; o

20 ➤ cicloalcano de C₆₋₉-diilo bicíclico puenteado;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **Ar¹** representa fenilo, el cual está di- o trisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, metilo, ciano, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

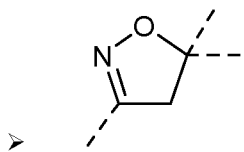
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

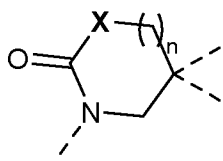
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **Ar¹** representa fenilo, el cual está di- o trisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno y metilo; en donde al menos uno de dichos sustituyentes está unido en una posición *meta*- y/o *para* de dicho fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

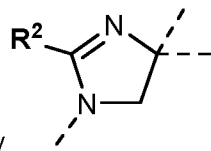
30 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde **R¹** representa metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anillo **A** representa un heterocicloalquileno seleccionado de





➤ , en donde **X** representa nitrógeno u oxígeno, y **n** representa el entero 0 o 1; y en donde en el caso de que **X** represente nitrógeno, dicho nitrógeno no está sustituido;



➤ y , en donde **R²** representa hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anillo **B** representa

➤ cicloalcano de C₄₋₇-diilo no sustituido;

➤ cicloalcano de C₄₋₇-diilo en donde dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo está no sustituido, mono- o disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄; ciano; hidroxi; hidroxi-alquilo de C₁₋₄; y -NH-R^{N11} en donde R^{N11} representa alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₂₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, fluoroalquilo de C₂₋₃, -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-alcoxi de C₁₋₄;

10 ➤ cicloalcano de C₄₋₇-diilo, en donde dicho cicloalcano de C₄₋₇-diilo está disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ y halógeno;

➤ heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de oxígeno de anillo; o

15 ➤ heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo, en donde dicho heterocicloalcano-diilo contiene un átomo de nitrógeno de anillo, en donde dicho átomo de nitrógeno no está sustituido o está monosustituido con alquilo de C₁₋₄, -CO-alcoxi de C₁₋₄, o -CO-NH-alquilo de C₁₋₄; y en donde dicho heterocicloalcano de 4 a 7 miembros-diilo no porta sustituyente adicional además de dicho sustituyente en el átomo de nitrógeno de anillo, o porta un sustituyente adicional en un átomo de carbono de anillo que está unido a dicho átomo de nitrógeno de anillo y en donde dicho sustituyente es oxo;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anillo **B** representa

➤ ciclohexano-1,1-diilo o cicloheptano-1,1-diilo;

25 ➤ ciclohexano-1,1-diilo el cual está monosustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo de C₁₋₄; ciano; hidroxi; hidroxi-alquilo de C₁₋₄; y -NH-R^{N11} en donde R^{N11} representa ciclopropilo, fluoroalquilo de C₂₋₃, -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-alcoxi de C₁₋₄;

➤ ciclohexano-1,1-diilo el cual está disustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo de C₁₋₄ y halógeno;

➤ tetrahidropiran-4,4-diilo;

30 ➤ piperidin-4,4-diilo, en donde el átomo de nitrógeno de dicho piperidin-4,4-diilo está monosustituido con -CO-alcoxi de C₁₋₄, o -CO-NH-alquilo de C₁₋₄; y en donde dicho piperidin-4,4-diilo no porta sustituyente adicional además de dicho sustituyente en el átomo de nitrógeno de anillo; o

35 ➤ azepan-4,4-diilo, en donde el átomo de nitrógeno de dicho azepan-4,4-diilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo de C₁₋₄, -CO-alcoxi de C₁₋₄; y en donde dicho azepan-4,4-diilo no porta sustituyente adicional además de dicho sustituyente en el átomo de nitrógeno de anillo, o porta un sustituyente adicional en un átomo de carbono de anillo que está unido a dicho átomo de nitrógeno de anillo en donde dicho sustituyente es oxo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anillo **B** representa

40 ➤ ciclohexano-1,1-diilo;

- ciclohexano-1,1-diilo el cual está monosustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de ciano; hidroxi-alquilo de C₁₋₄; y -NH-R^{N11} en donde R^{N11} representa -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-alcoxi de C₁₋₄;
- ciclohexano-1,1-diilo, el cual está disustituido con fluoro; o
- tetrahidropiran-4,4-diilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

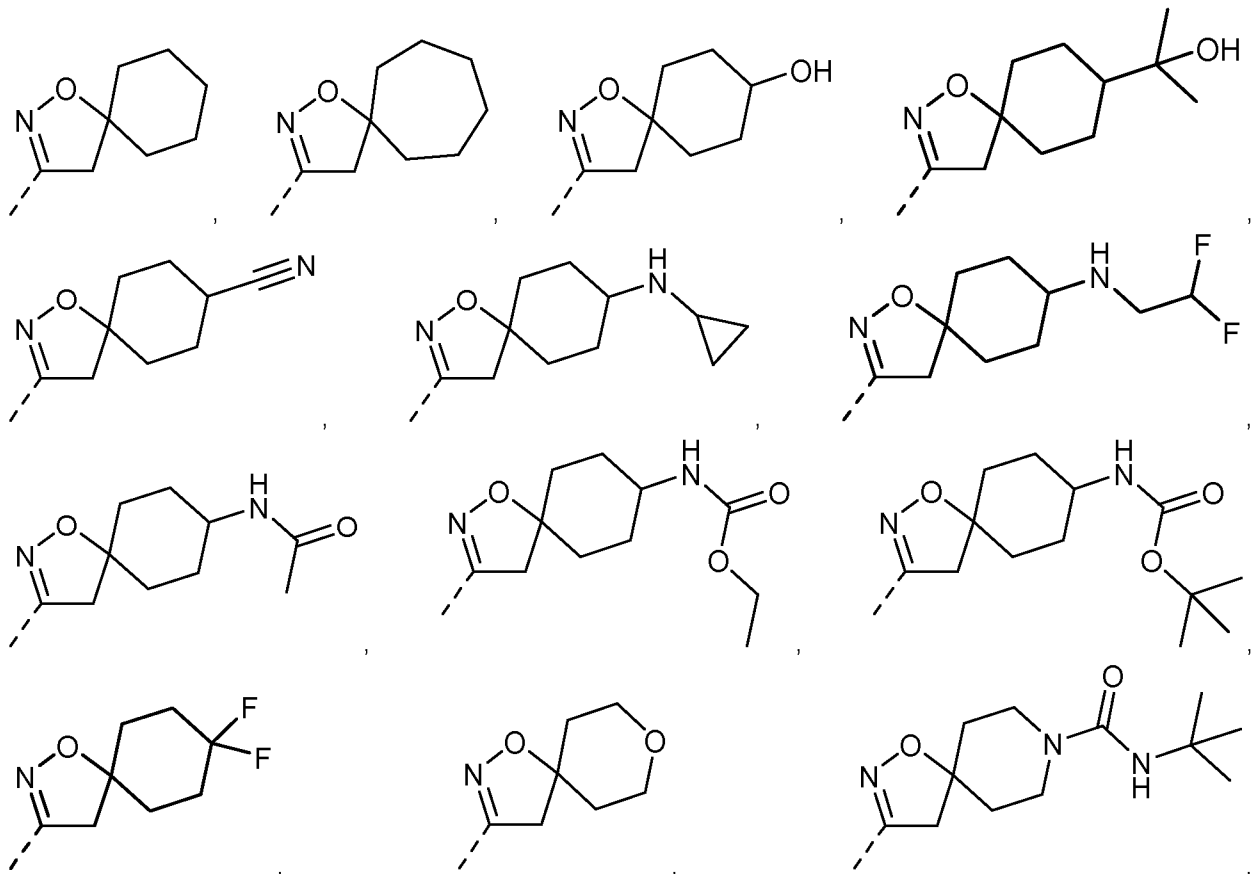
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde



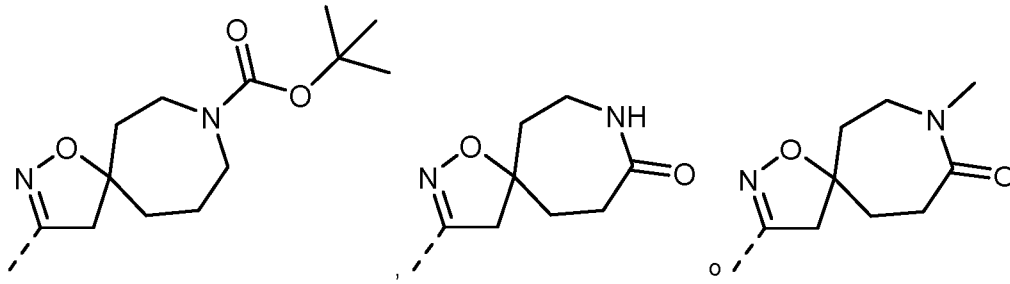
representa un fragmento espirocíclico seleccionado de los siguientes grupos:

10

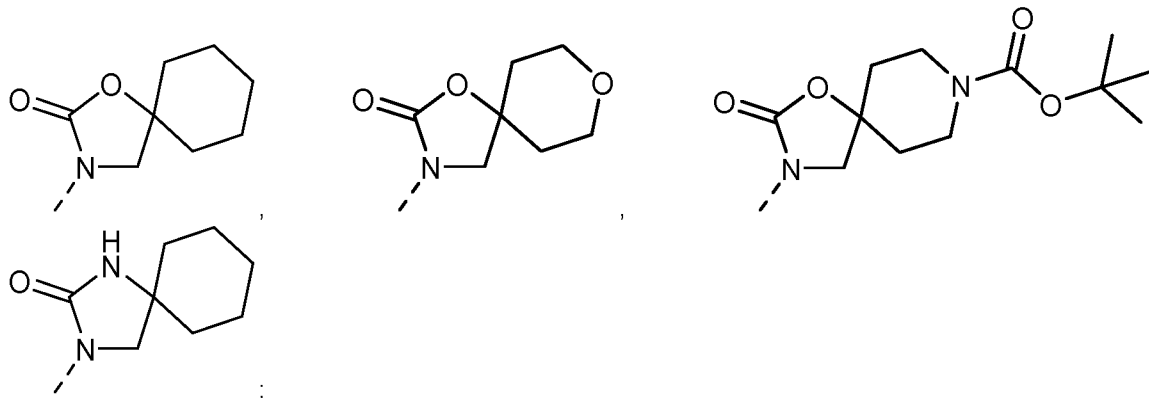
A)



15

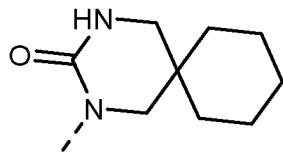


B)

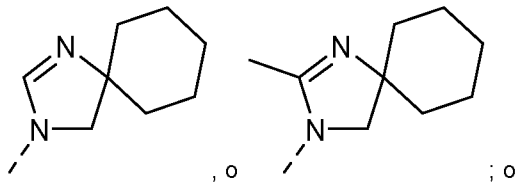


5

C)

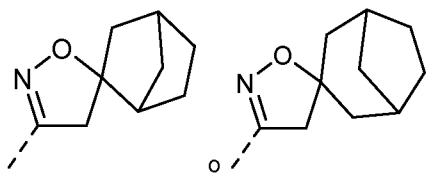


D)



E)

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:

Acetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo;

15

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;

Acetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo;

ES 3 014 851 T3

- (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3,5-diol;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- 10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- 15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.6]undec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 40 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- 45 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-

ES 3 014 851 T3

- metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- 5 ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de terc-butilo;
- 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 10 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 15 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol);
- (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 20 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 25 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(((5s,8S)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ona;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-(2,2-difluoroetoxi)-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 40 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acetato de metilo;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-etoxi-2-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 45 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-N-metilacetamida;
- 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-1-morfolinoetan-1-ona;

ES 3 014 851 T3

- 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acetato de metilo;
- Carbamato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-eno-8-carboxilato de terc-butilo;
- 10 (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-9-ona;
- (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-8-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-en-9-ona;
- Ácido (5RS,8S)-7-(terc-butoxicarbonil)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-eno-8-carboxílico;
- 15 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol;
- (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-ol;
- 20 N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida;
- N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida;
- N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida;
- 25 N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)acetamida;
- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de etilo;
- 30 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de etilo;
- ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)carbamato de etilo;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-(((5r,8R)-8-(isopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-(ciclopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((8-((2,2-trifluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-difluoroetil)amino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-(ciclopropilamino)-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-ol;
- 45 Ácido 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-dioxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acético;
- Ácido 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-

triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acético;

Ácido 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)acético;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-difluoro-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

N-(terc-butil)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida;

1-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)etan-1-ona;

10 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;

15 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-2,4-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxi-6-((2-metil-1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-il)metil)tetrahidro-2H-piran-3-ol; o

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-il)metil)-4-(4-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ol;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como medicamento.

30 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en la prevención o tratamiento de fibrosis de órganos; enfermedades y trastornos hepáticos; enfermedades y trastornos cardiovasculares; enfermedades de proliferación celular y cánceres; enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes; enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal; enfermedades y trastornos pancreáticos; enfermedades y trastornos asociados con angiogénesis anormal; enfermedades y trastornos asociados al cerebro; dolor neuropático y neuropatía periférica; enfermedades y trastornos
35 oculares; lesión renal aguda y enfermedad renal crónica; enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales; o rechazo de trasplante.

40 14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de fibrosis de órganos; enfermedades y trastornos hepáticos; enfermedades y trastornos cardiovasculares; enfermedades de proliferación celular y cánceres; enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes; enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal; enfermedades y trastornos pancreáticos; enfermedades y trastornos asociados con angiogénesis anormal; enfermedades y trastornos asociados al cerebro; dolor neuropático y neuropatía periférica; enfermedades y trastornos oculares; lesión renal aguda y enfermedad renal crónica; enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales; o rechazo de trasplante.

45