

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 015 725**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2020 PCT/EP2020/072865**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2021 WO21028570**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2020 E 20767476 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025 EP 4013751**

54 Título: **Derivados de 2-hidrox cicloalcan-1-carbamoilo**

30 Prioridad:

15.08.2019 WO PCT/EP2019/071921

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

07.05.2025

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 3 015 725 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-hidroxicicloalcan-1-carbamoilo

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) que son inhibidores de galectina-3 y a su uso en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos que están relacionados con el enlace de la galectina-3 a los ligandos naturales. La invención también se refiere a los aspectos relacionados que incluyen los procesos para la preparación de los compuestos, a las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I) y a su uso médico como inhibidores de galectina-3. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en especial como los agentes individuales o en combinación con uno o más agentes terapéuticos.
- 10 Las galectinas se definen como una familia de proteínas basada en los sitios de enlace a la β -galactosida conservados que se encuentran dentro de sus dominios de reconocimiento de carbohidratos (CRD) característicos de ~ 130 aminoácidos (aa) (Barondes S H et al., Cell 1994; 76, 597–598). Las secuencias del genoma humano, de ratón y de rata revelan la existencia de por lo menos 16 galectinas conservadas y proteínas similares a la galectina en un genoma de mamífero (Leffler H. et al., Glicoconj. J. 2002, 19, 433-440). Hasta ahora, se han identificado tres subclases de galectina, las galectinas prototípicas que contienen un dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD); la galectina quimérica que consiste en repeticiones en fila inusuales de tramos cortos ricos en prolina y glicina fusionados sobre el CRD; y las galectinas de tipo de repetición en fila que contienen dos CRD distintos en fila conectados por un enlazador (Zhong X., Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46: 197-203). Debido a que las galectinas se pueden enlazar de una manera ya sea bivalente o multivalente, por ejemplo, pueden reticular los glicoconjugados de la superficie celular para desencadenar los eventos de la 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).
- 15 La galectina-3 (Gal-3), el único tipo de quimera en la familia de la galectina, tiene un peso molecular de 32 a 35 kDa y consiste en 250 residuos de aminoácidos en los seres humanos, un CRD altamente conservado y un dominio en el término N (ND) atípico. La galectina-3 es monomérica hasta altas concentraciones (100 μ M), pero se puede aglomerar con los ligandos en concentraciones mucho más bajas, lo cual es promovido por su región que no es CRD en el término N por medio de un mecanismo de oligomerización que todavía no es completamente comprendido (Johannes, L. et al., Journal of Cell Science 2018; 131, jcs208884).
- 20 La Gal-3 está ampliamente distribuida en el cuerpo, pero el nivel de expresión varía entre los diferentes órganos. Dependiendo de su localización extracelular o intracelular, esta puede exhibir una amplia diversidad de las funciones biológicas, en las que se incluyen la inmunomodulación, las interacciones entre el hospedero y el patógeno, la angiogénesis, la migración celular, el sanado de heridas y la apoptosis (Sundblad V. et al., Histol Histopathol 2011; 26: 247–265). La Gal-3 se expresa de una forma abundante en muchos tumores humanos y tipos de células, tales como las células mieloides, las células inflamatorias (macrófagos, mastocitos, neutrófilos, células T, eosinófilos, etc.), los fibroblastos y los cardiomiocitos (Zhong X. et al., Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46: 197–203), lo que indica que la Gal-3 está implicada en la regulación de los procesos inflamatorios y fibróticos (Henderson N.C. et al., Immunological Reviews 2009; 230: 160–171; Sano H. et al., J Immunol. 2000; 165 (4): 2156–64). De una forma adicional, los niveles de expresión de la proteína de Gal-3 se regulan hacia arriba bajo ciertas condiciones patológicas, tales como las neoplasias y la inflamación (Chiariotti L. et al., Glycoconjugate Journal 2004 19, 441–449; Farhad M. et al., OncoImmunology 2018, 7: 6, e1434467).
- 30 Existen múltiples líneas de evidencia que respaldan la implicación funcional de la Gal-3 en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tales como asma (Gao P. et al., Respir Res. 2013, 14: 136; Rao S P et al., Front Med (Lausana) 2017; 4: 68), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes, psoriasis 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), or viral encephalitis (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 actor clave en la inflamación crónica y el desarrollo de la fibrogénesis en órganos, por ejemplo, el hígado. (Henderson NC et al., PNAS 2006; 103: 5060-5065; Hsu DK et al. Int J Cancer. 1999, 81(4):519-26), kidney (Henderson NC et al., Am. J. Pathol. 2008; 172:288-298; Dang Z. et al. Transplantation. 2012, 93(5):477-84), lung (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), heart (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), así como del sistema nervioso (Burguillos M A et al., Cell Rep. 2015, 10 (9): 1626–1638) y en la neovascularización de la córnea (Chen W S. et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science 2017, Vol. 58, 9–20). De una forma adicional, se encontró que la Gal-3 estaba asociada con el engrosamiento dérmico de los tejidos queloides (Arciniegas E. et al., The American Journal of Dermatopathology 2019; 41 (3): 193–204) y con la esclerosis sistémica (SSc) en especial con la fibrosis de la piel y la vasculopatía proliferativa que se observa en esa afección (Taniguchi T. et al., J Rheumatol. 2012, 39 (3): 539-44). Se encontró que la Gal-3 se regulaba hacia arriba en el paciente que padecía de una insuficiencia renal asociada con una enfermedad crónica del riñón (CKD) y en especial en las personas afectadas por la diabetes. Es interesante que los datos que se obtuvieron a partir de esta población de pacientes mostraron una correlación entre la regulación hacia arriba de la Gal-3 en los glomérulos y la excreción de proteína urinaria observada (Kikuchi Y. et al., Nephrol Dial

Transplant. 2004, 19 (3): 602–7). De una forma adicional, un reciente estudio prospectivo desde el año 2018 demostró que los niveles más altos de la Gal-3 en el plasma están asociados con un riesgo elevado de desarrollar una CKD incidente, en particular entre la población que padece de hipertensión (Rebholz C M. et al., *Kidney Int.* Enero de 2018; 93 (1): 252–259). La Gal-3 se encuentra altamente elevada en las enfermedades cardiovasculares (Zhong X. et al., *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019, 46 (3): 197–203), tales 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 E P. et al., *Blood.* 2015, 125 (11): 1813–21). La concentración de Gal-3 en la sangre se eleva en los pacientes obesos y diabéticos y está asociada con un riesgo más alto de tener complicaciones micro- y macro- vasculares (tales como insuficiencia cardíaca, nefropatía/retinopatía, enfermedad de las arterias periféricas, evento cerebrovascular, o infarto de miocardio) (Qi-hui-Jin et al., *Chin Med J (Engl).* 2013, 126 (11): 2109–15). La Gal-3 tiene influencia en la oncogénesis, en el progreso del cáncer y en la metástasis (Vuong L. et al., *Cancer Res* 2019 (79) (7) 1480–1492) y se demostró que ejerce una función como un factor protumoral por medio de su acción dentro del micro ambiente del tumor para suprimir la vigilancia inmunológica (Ruvolo P P et al., *Biochim Biophys Acta.* Marzo de 2016, 1863 (3): 427–437; Farhad M. et al., *Oncoimmunology*, 20 de febrero de 2018; 7 (6): e1434467). Entre los cánceres que expresan un alto nivel de Gal-3 se encuentran aquellos que afectan a la glándula tiroidea, al sistema nervioso central, a la lengua, a la mama, el cáncer gástrico, las células escamosas de cabeza y cuello, al páncreas, a la vejiga, al riñón, al hígado, a la paratiroides, a las glándulas salivales, pero también linfoma, carcinoma, cáncer de pulmón no microcelular, melanoma y neuroblastoma (Sciacchitano S. et al., *Int J Mol Sci*, 26 de enero de 2018, 19 (2): 379).

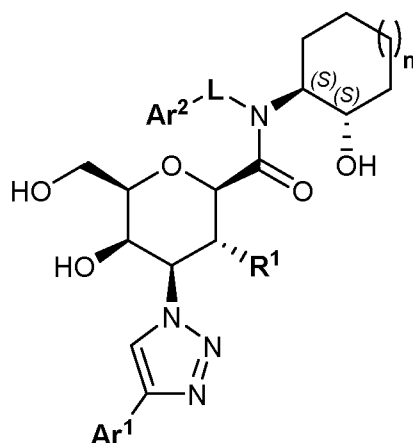
También, se ha propuesto que la inhibición de Gal-3 es benéfica en el tratamiento de COVID-19 (Caniglia J L et al., *Peer J* 2020, 8: e9392) y de la influenza H5N1 (Chen y J et al., *Am. J. Pathol.* 2018, 188 (4), 1031–1042) posiblemente debido a sus efectos antiinflamatorios.

Recientemente, los inhibidores de Gal-3 han mostrado tener efectos positivos cuando se utilizan en la inmunoterapia de combinación (Galectin Therapeutics. Comunicado de Prensa, 7 de febrero de 2017) y en la fibrosis pulmonar idiopática (Galecto Biotech. Comunicado de Prensa, 10 de marzo de 2017) y en la cirrosis de NASH (05 de diciembre de 2017). las Publicaciones Internacionales de Patente Nos. WO2018 0209276, WO2018 209255 y WO 2019089080 dan a conocer compuestos que tienen una afinidad de enlace con las proteínas de galectina para el tratamiento de los trastornos de la resistencia sistémica a la insulina. Por lo tanto, los inhibidores de Gal-3, solos o en combinación con otras terapias, pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de las enfermedades o los trastornos tales como fibrosis de órganos, enfermedades y trastornos cardiovasculares, lesión renal aguda y enfermedad crónica del riñón, enfermedades y trastornos del hígado, enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales, enfermedades y trastornos oculares, enfermedades proliferativas celulares y cánceres, enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes, enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal, enfermedades y trastornos pancreáticos, enfermedades y trastornos asociados con una angiogénesis anormal, enfermedades y trastornos asociados con el cerebro, dolor neuropático y neuropatía periférica, y/o rechazo de trasplante.

Varias publicaciones y solicitudes de patente describen los inhibidores sintéticos de Gal-3 que se han estado explorando como agentes antifibróticos (véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales de Patente Nos. WO 2005113568, WO 2005113569, WO 2014067986, WO 2016120403, US 20140099319, WO 2019067702, WO 2019075045, WO 2014078655, WO 2020078807 y WO 2020078808).

La presente invención proporciona novedosos compuestos de la fórmula (I) que son inhibidores de galectina-3. Los presentes compuestos, por lo tanto, pueden ser útiles para la prevención o profilaxis o el tratamiento de las enfermedades y los trastornos en los que se indica la modulación del enlace de Gal-3 a su ligandos de carbohidratos naturales.

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



Fórmula (I)

en el que:

n representa el número entero 1 o 2 (en especial **n** es 1);

5 **Ar¹** representa:

- arilo (en especial fenilo), el cual está mono-, di-, tri-, tetra-, o penta- sustituido (en especial mono-, di- o tri-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de halógeno; metilo; ciano; metoxilo; trifluorometilo; trifluorometoxilo; NR^{N11}R^{N12}, en el que R^{N11} representa hidrógeno y R^{N12} representa hidroxi-
- 10 alquilo de C₂ a C₃ (en especial 3-hidroxi-prop-1-ilo), o R^{N11} y R^{N12} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 6 miembros que se selecciona a partir de morfolin-4-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo (en especial morfolin-4-ilo), en el que dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está insustituido o mono-sustituido con hidroxilo (que se selecciona de una forma notoria a partir de halógeno, metilo, ciano y metoxilo);

[en el que, en particular por lo menos uno de los sustituyentes se une en una posición *meta* o *para* de dicho fenilo; en el que, si está presente, este sustituyente en la posición *para* de preferencia se selecciona a partir de halógeno, metilo, ciano y metoxilo; y si está presente, este sustituyente en la posición *meta* es de preferencia halógeno];

- heteroarilo de 5 o 6 miembros (en especial tiazolilo), en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está insustituido, mono- o di- sustituido de una forma independiente, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de halógeno, metilo, ciano y metoxilo; o

- heteroarilo de 9 o 10 miembros (en especial benzotiazolilo), en el que dicho heteroarilo de 9 o 10 miembros está insustituido o mono-sustituido de una forma independiente con metilo;

R¹ representa:

- hidroxilo;
- alcoxilo de C₁ a C₃ (en especial metoxilo);
- -O-CO-alquilo de C₁ a C₃;
- 25 • -O-CH₂-CH₂-OH; o
- -O-CH₂-CO-R^{1X} en el que R^{1X} representa:
 - -hidroxilo;
 - morfolin-4-ilo; o
 - -NR^{N21}R^{N22}, en el que R^{N21} y R^{N22} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un
 - 30 heterociclilo de 4 a 6 miembros que se selecciona a partir de azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, en el que dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está mono-sustituido con hidroxilo;

L representa un enlace directo, metileno o etileno (en especial un enlace directo o metileno); y

Ar² representa:

- fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros (en especial furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, o pirimidinilo), en el que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está insustituido, o mono-, di- o tri- sustituido de una forma independiente (de una forma notoria mono-, o di- sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de alquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo de C₃ a C₆, -CH₂-cicloalquilo de C₃ a C₆, fluoroalquilo de C₁ a C₃, fluoroalcoxilo de C₁ a C₃, alcoxilo de C₁ a C₃, halógeno, morfolin-4-ilo, amino, etinilo y ciano;
- heteroarilo bicíclico de 9 miembros (en especial indolilo, o benzotiofenilo, benzotiazolilo, o benzoimidazolilo) o heteroarilo bicíclico de 10 miembros (en especial quinolinilo o quinoxalinilo), en el que dicho heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros está insustituido, mono- o di- sustituido de una forma independiente, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de metilo, metoxilo y halógeno (en especial fluoro, cloro); o
- naftilo.

Los compuestos de la fórmula (I) contienen cinco centros estereogénicos o asimétricos, los cuales están situados en la fracción de tetrahidropirano y dos centros estereogénicos o asimétricos que están situados sobre la fracción de cicloalcano, los cuales están en la configuración (S, S) absoluta, tal como se encuentra dibujada para la fórmula (I). Además, los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno y posiblemente más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales. Los compuestos de la fórmula (I), por lo tanto, pueden estar presentes como las mezclas de estereoisómeros o de preferencia como los estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una manera conocida por una persona con experiencia en la materia.

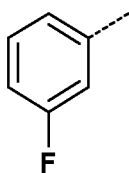
En el caso de que un compuesto particular (o estructura genérica) se designe como uno que está en una cierta configuración absoluta, por ejemplo, como el enantiómero (R) o (S), esta designación se debe entender como una referencia al compuesto (o estructura genérica) respectivo en una forma enantiomérica enriquecida, en especial en una forma esencialmente pura. De la misma manera, en el caso de que un centro asimétrico específico en un compuesto sea designado como uno que está en la configuración (R) o (S) o como uno que está en una cierta configuración relativa, esta designación se debe entender como una referencia al compuesto que está en una forma enriquecida, en especial en una forma esencialmente pura con respecto a la configuración respectiva de dicho centro asimétrico. De una forma análoga, dos centros estereogénicos, por ejemplo, en un grupo cíclico, pueden estar presentes en una cierta configuración relativa. De conformidad con lo anterior, las designaciones de *cis* o *trans* (o (R*, R*) como se utilizan, por ejemplo, para ciertos intermediarios de los presentes compuestos) se van a entender como una referencia al estereoisómero respectivo de la configuración relativa respectiva en una forma enriquecida, en especial en una forma esencialmente pura. Por lo tanto, para una molécula o un grupo dado, la designación (R*, R*), si no se especifica de una forma explícita de alguna otra manera, incluye el enantiómero (R, R) y el enantiómero (S, S) respectivos, y cualquier mezcla de estos dos enantiómeros, con la inclusión del racemato.

El término "enriquecido", cuando se utiliza en el contexto de los estereoisómeros, se debe entender en el contexto de la presente invención, para significar que el estereoisómero respectivo está presente en una proporción de por lo menos 70: 30, en especial de por lo menos 90: 10 (es decir, en un pureza de por lo menos el 70 por ciento en peso, en especial de por lo menos el 90 por ciento en peso), con respecto al otro estereoisómero respectivo o a la totalidad de los otros estereoisómeros respectivos.

El término "esencialmente puro", cuando se utiliza en el contexto de los estereoisómeros, se debe entender en el contexto de la presente invención, para significar que el estereoisómero respectivo está presente en un pureza de por lo menos el 95 por ciento en peso, en especial de por lo menos el 99 por ciento en peso, con respecto al otro estereoisómero respectivo o a la totalidad de los otros estereoisómeros respectivos.

La presente invención también incluye los compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados, en especial marcados con ²H (deuterio) de acuerdo con las realizaciones 1) a 20), en los que dichos compuestos son idénticos a los compuestos de la fórmula (I) con la excepción de que uno o más átomos han sido cada uno reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra por lo regular en la naturaleza. los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) isotópicamente marcados, en especial marcados con ²H (deuterio) y las sales de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado de ²H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, lo que da como resultado, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, o puede conducir a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, lo que da como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I) no son isotópicamente marcados, o son marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de la fórmula (I) no son isotópicamente marcados en absoluto. Los compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados se pueden preparar en analogía a los procedimientos que se describen más adelante en el presente documento, pero a través del uso de la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales de partida adecuados.

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



es un grupo 3-fluorofenilo.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, las sales, las composiciones farmacéuticas, las enfermedades y similares, esto pretende significar también un solo compuesto, sal, o similar.

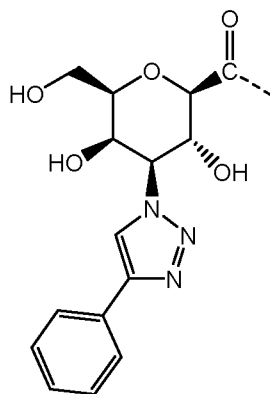
- 5 Cualquier referencia a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 20) se debe entender como una referencia también a las sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de estos compuestos, como sea apropiado y conveniente.

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y que exhiben efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales incluyen las sales inorgánicas u orgánicas de adición de ácido y/o de base, dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto objeto. Para una referencia, véase, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editores), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters y Luc Quére (Editores), RSC Publishing, 2012.

15 Se pretende que las definiciones que se proporcionan en el presente documento se apliquen de una manera uniforme a los compuestos de la fórmula (I) como se definen en cualquiera de las realizaciones 1) a 18) y, *mutatis mutandis*, a lo largo de toda la descripción y de las reivindicaciones a menos que una definición expresamente estipulada de alguna otra manera proporcione una definición más amplia o más estrecha. Se entiende bien que una definición o una definición preferida de un término define y puede reemplazar al término respectivo de una forma independiente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los demás términos como se definen en el presente documento.

20

En esta solicitud de patente, los compuestos se nombran a través del uso de la nomenclatura de IUPAC, pero también se pueden denominar a través del uso de la nomenclatura de los carbohidratos. Por lo tanto, la fracción:



25 se puede denominar como (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-fenil-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-pirano-2-carbonilo o, de una manera alternativa, 1, 3-di-desoxi-3-[4-fenil-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-β-D-galactopiranosida-1-carbonilo, en el que la configuración absoluta del átomo de carbono que lleva el grupo carbonilo, que es el punto de unión al resto de la molécula, está en la configuración (2R), respectivamente, la configuración beta. Por ejemplo, el compuesto de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluoro fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-pirano-2-carboxamida se debe entender también con referencia a:

30 1, 3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il) metil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-β-D-galacto-piranosida-1-carboxamida.

35 Siempre que un sustituyente se denota como opcional, se entiende que este sustituyente puede estar ausente (es decir, el residuo respectivo está insustituido con respecto a ese sustituyente opcional), en cuyo caso, todas las posiciones que tienen una valencia libre (a las que se podría haber unido ese sustituyente opcional; tal como, por ejemplo, en un anillo aromático los átomos de carbono en el anillo y/o los átomos de nitrógeno en el anillo tienen una valencia libre) son sustituidas con hidrógeno donde sea apropiado. De la misma manera, en el caso en el que el término "de una forma opcional" se utilice en el contexto de los heteroátomos (del anillo), el término significa que cualquiera de los heteroátomos opcionales respectivos, o similares, están ausentes (es decir, una cierta fracción no

contiene heteroátomos o es un carbociclo o similares), o los heteroátomos opcionales respectivos, o similares, están presentes como se definen de una forma explícita. Si no se definen de una forma explícita de alguna otra manera en la realización o reivindicación respectiva, los grupos definidos en la presente están insustituídos.

El término "halógeno" significa fluoro, cloro, o bromo, de preferencia fluoro o cloro.

5 El término "alquilo", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo de C_x a C_y " (en el que cada uno de x e y es un número entero), se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo de C_1 a C_6 contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, 10 3-metil-butilo, 2, 2-dimetil-propilo y 3, 3-dimetil-butilo. Se prefiere metilo. Para evitar cualquier duda, en el caso de que un grupo sea referido como, por ejemplo, propilo o butilo, esto significa que es propilo normal, respectivamente, butilo normal. En el caso de que el sustituyente de Ar^2 (que es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros) represente "alquilo de C_1 a C_6 ", el término se refiere en especial a metilo, etilo, o isopropilo; en particular a metilo.

15 El término "-alquileno de C_x a C_y ", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, se refiere a un grupo alquilo bivalentemente enlazado, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. El término "-alquileno de C_0 a C_y " se refiere a un enlace directo, o a un -alquileno (de C_1 a C_y) como se define en lo anterior. De preferencia, los puntos de unión de un grupo -alquileno de C_1 a C_y están en la disposición de 1, 1-diilo, o de 1, 2-diilo, o de 1, 3-diilo. De preferencia, los puntos de unión de un grupo -alquileno de C_2 a C_y están en la disposición de 1, 2-diilo o de 1, 3-diilo. En el caso de que un grupo -alquileno de C_0 a C_y se utilice en combinación con otro sustituyente, 20 el término significa que este sustituyente se enlaza a través de un grupo alquileno de C_1 a C_y con el resto de la molécula, o se une directamente con el resto de la molécula (es decir, un grupo alquileno de C_0 representa un enlace directo que enlaza este sustituyente con el resto de la molécula). El grupo alquileno $-C_2H_4-$ (o etileno) se refiere a $-CH_2-CH_2-$ si no se indica de una forma explícita de alguna otra manera.

25 El término "alquenilo", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene de dos a cinco átomos de carbono y un doble enlace de carbono a carbono. El término "alquenilo de C_x a C_y " (en el que cada uno de x e y es un número entero), se refiere a un grupo alquenilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo de C_2 a C_5 contiene de dos a cinco átomos de carbono.

30 El término "fluoroalquilo", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que uno o más (y posiblemente todos los) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con fluoro. El término "fluoroalquilo de C_x a C_y " (en el que cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo de C_1 a C_3 contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con fluoro. Los ejemplos representativos de los grupos 35 fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2, 2-difluoroetilo y 2, 2, 2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

40 El término "fluoroalcoxilo", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo, como se define anteriormente, que contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que uno o más (y posiblemente todos los) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con fluoro. El término "fluoroalcoxilo de C_x a C_y " (en el que cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxilo de C_1 a C_3 contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con fluoro. Los ejemplos representativos de los grupos fluoroalcoxilo incluyen trifluorometoxilo, difluorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2, 2-difluoroetoxilo y 2, 2, 2-trifluoroetoxilo.

45 El término "cicloalquilo", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, se refiere en especial a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado o bicíclico fusionado, puenteado o espiro que contiene de tres a ocho átomos de carbono. El término "cicloalquilo de C_x a C_y " (en el que cada uno de x e y es un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6 contiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere ciclopropilo.

50 El término "alcoxilo", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es como se define anteriormente. El término "alcoxilo de C_x a C_y " (en el que cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo alcoxilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Se prefieren etoxilo y en especial metoxilo. En el caso de que R^1 represente "alcoxilo de C_1 a C_3 ", el término se refiere en especial a metoxilo. En el caso de que el sustituyente de Ar^2 (que es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros) representa "alcoxilo de C_1 a C_3 ", y el término se refiere en especial a metoxilo.

55 El término "heterociclilo", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, y si no se define de una forma explícita de 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 en el anillo que se seleccionan de una forma independiente a partir de nitrógeno, azufre y oxígeno (en especial un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, dos

átomos de nitrógeno, dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno). El término "heterociclilo de C_x a C_y " se refiere a este heterociclo que contiene de x a y átomos en el anillo. Los grupos heterociclilo están insustituídos o sustituidos como se definen de una forma explícita.

5 El término "arilo", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, significa fenilo o naftilo, de preferencia fenilo, en el que este grupo arilo está insustituído o sustituido como se define de una forma explícita.

El término "heteroarilo", ya sea que se utilice solo o bien en combinación, y si no se define de una forma explícita de una manera más amplia o más estrecha, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene hasta un máximo de cuatro heteroátomos, en el que cada uno se selecciona de una forma independiente a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos representativos de estos grupos heteroarilo son los grupos heteroarilo de 5 miembros, tales como furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo; los grupos heteroarilo de 6 miembros, tales como piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo; y los grupos heteroarilo bicíclicos de 8 a 10 miembros, tales como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, e imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilo que se mencionan anteriormente están insustituídos o sustituidos, como se define de una forma explícita. Para el sustituyente Ar^2 que representa "heteroarilo de 5 o 6 miembros", el término significa en especial furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, o pirimidinilo; de una forma notoria furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, isoxazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-5-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, o pirimidin-5-ilo. Para el sustituyente Ar^2 que representa "heteroarilo bicíclico de 9 miembros", el término significa en especial indolilo; o, además benzotiofenilo, benzotiazolilo, o benzoimidazolilo; de una forma notoria 1*H*-indol-2-ilo; o, además, benzotiofen-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo, o benzoimidazol-6-ilo; en el que dicho heteroarilo bicíclico de 9 miembros está insustituído o sustituido como se define de una forma explícita; un ejemplo particular es 1-metil-1*H*-indol-2-ilo. Para el sustituyente Ar^2 que representa "heteroarilo bicíclico de 10 miembros", el término significa en especial quinolinilo o quinoxalinilo; de una forma notoria quinolin-2-ilo o quinoxalin-5-ilo.

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

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

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

Otras realizaciones de la invención se presentan a continuación en el presente documento:

2) Una segunda realización se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que Ar^1 representa un fenilo, el cual está mono-, di- o tri- sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de halógeno, metilo, ciano y metoxilo;

en el que por lo menos uno de los sustituyentes se une en una posición *meta* o *para* de dicho fenilo,

➤ en el que, si está presente, el sustituyente en la posición *para* de preferencia se selecciona a partir de halógeno, metilo, ciano y metoxilo; y

➤ en el que, si está presente, el sustituyente en la posición *meta* es de preferencia halógeno.

3) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), donde Ar^1 representa fenilo, el cual está mono-, di- o tri- sustituido, en el que:

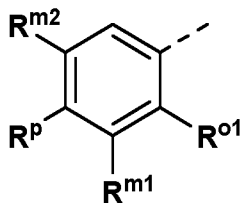
➤ uno de los sustituyentes se une en la posición *meta* de dicho fenilo, en el que este sustituyente es halógeno; y los sustituyentes restantes, si están presentes, son halógeno (en especial fluoro); o

➤ uno de los sustituyentes se une en la posición *para* de dicho fenilo, en el que este sustituyente se selecciona de una forma independiente a partir de metilo, ciano y metoxilo; y

ES 3 015 725 T3

los sustituyentes restantes, si están presentes, son halógeno (en especial fluoro).

4) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), donde Ar^1 representa un grupo fenilo de la estructura:



(Ar-0)

5

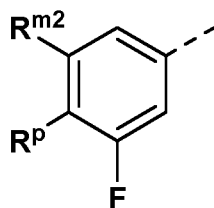
donde:

- R^{o1} representa hidrógeno, fluoro, metilo, metoxilo o trifluorometilo;
- R^{m1} representa hidrógeno o halógeno;
- R^p representa hidrógeno, halógeno, metilo, ciano, 3-hidroxi-prop-1-ilo o morfolin-4-ilo; y

10

- R^{m2} representa hidrógeno, halógeno, metilo, metoxilo o trifluorometoxilo.

5) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), en el que Ar^1 representa un grupo fenilo de la estructura:



(Ar-1)

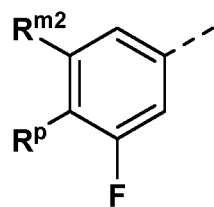
15 donde:

- R^{m2} representa hidrógeno o fluoro; y
- R^p representa de una forma independiente halógeno (en especial fluoro o cloro), metilo, ciano o metoxilo (de una forma notoria R^p representa fluoro, cloro o metilo); o
- R^{m2} representa hidrógeno o fluoro; y

20

- R^p representa hidrógeno.

6) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), donde Ar^1 representa un grupo fenilo de la estructura:



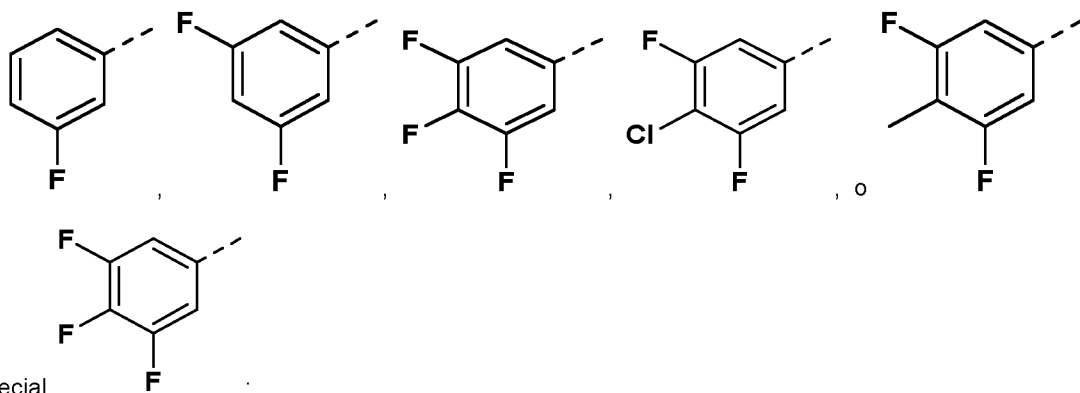
(Ar-1)

25 donde:

- R^{m2} representa halógeno (en especial fluoro); y
- R^p representa hidrógeno, halógeno (en especial fluoro o cloro), metilo, ciano o metoxilo (de una forma notoria R^p representa fluoro, cloro o metilo).

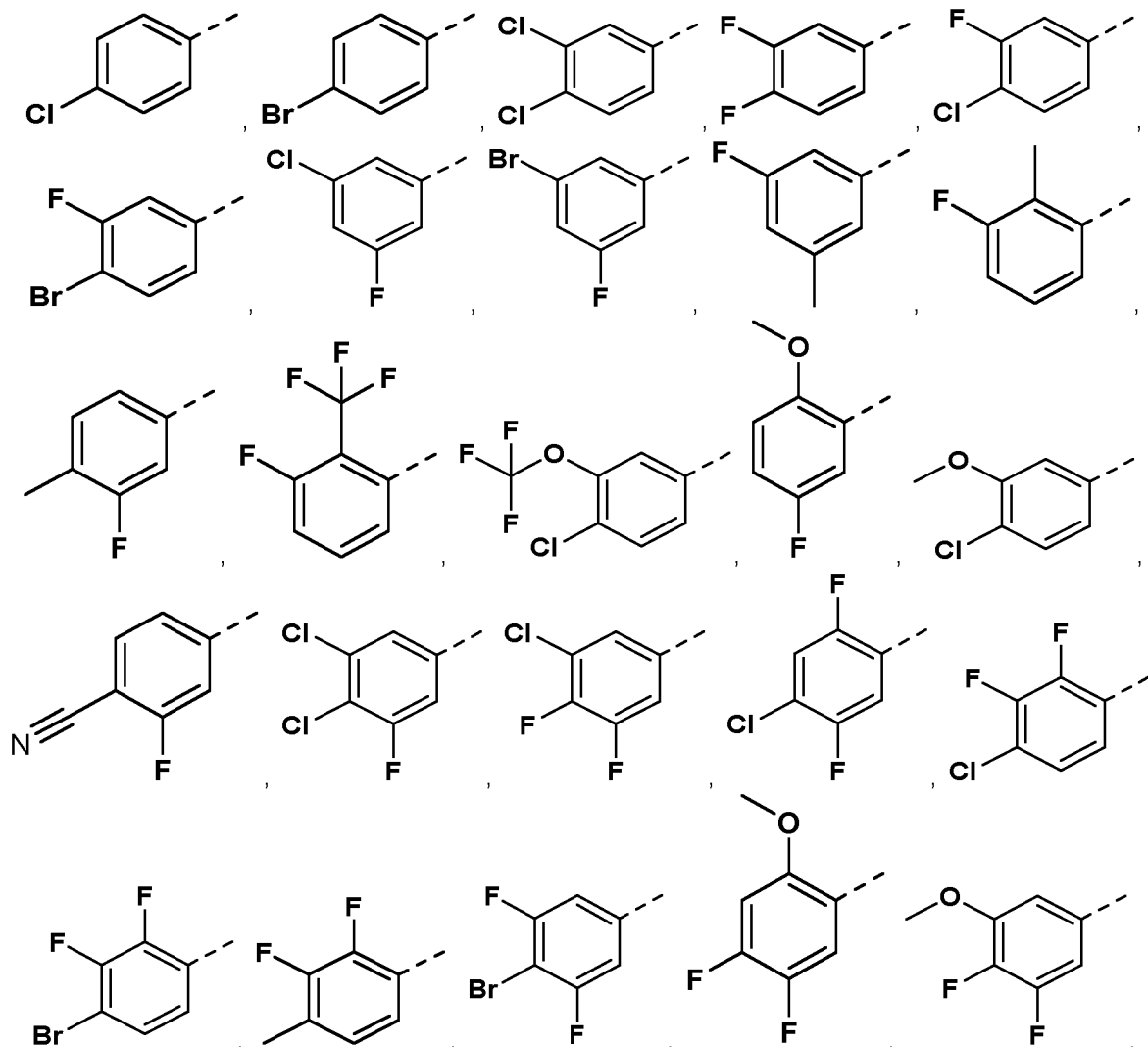
7) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), donde Ar^1 representa:

A)

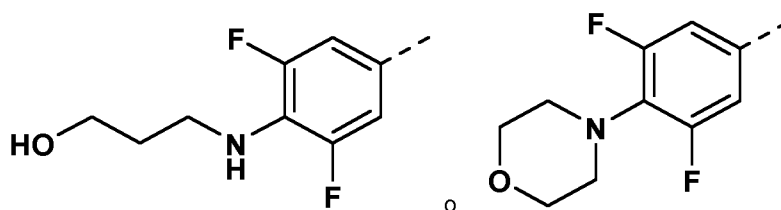


5

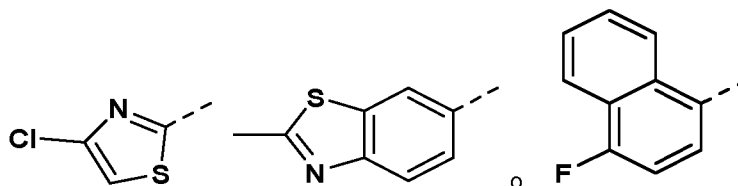
B)



10



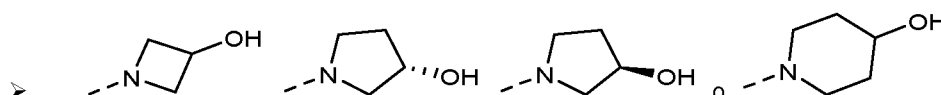
C)



5 donde cada uno de los grupos A) a C) forman una sub-realización particular; y donde el grupo A) forma otra sub-realización.

8) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7), donde R^1 representa:

- hidroxilo;
- metoxilo; u
- 10 • $-O-CH_2-CO-R^{1X}$ donde R^{1X} representa:
 - -hidroxilo;
 - morfolin-4-ilo; o



15 9) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7), donde R^1 representa hidroxilo.

10) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7), donde R^1 representa metoxilo.

11) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 10), donde L representa metileno.

20 12) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 10), donde L representa un enlace directo.

13) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 12), donde Ar^2 representa:

25 • fenilo, el cual está insustituido, mono- o di- sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de alquilo de C_1 a C_4 (en especial metilo), fluoroalquilo de C_1 a C_3 (en especial trifluorometilo), alcoxilo de C_1 a C_3 (en especial metoxilo), halógeno (en especial fluoro o cloro), etinilo y ciano; o

30 • heteroarilo de 5 o 6 miembros (en especial furanilo, tioenilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo o pirimidinilo), donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está insustituido, mono- o di- sustituido de una forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de alquilo de C_1 a C_4 (en especial metilo), $-CH_2$ -cicloalquilo de C_3 a C_6 (en especial $-CH_2$ -ciclopropilo), fluoroalquilo de C_1 a C_3 (en especial trifluorometilo), alcoxilo de C_1 a C_3 (en especial metoxilo), halógeno (en especial fluoro o cloro), morfolin-4-ilo y amino.

14) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 12), donde Ar^2 representa:

ES 3 015 725 T3

- fenilo, el cual está insustituído, mono- o di- sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de alquilo de C₁ a C₄ (en especial metilo), fluoroalquilo de C₁ a C₃ (en especial trifluorometilo), alcoxilo de C₁ a C₃ (en especial metoxilo), halógeno (en especial fluoro o cloro) y ciano; o

5 un heteroarilo de 5 o 6 miembros (en especial tiofenilo, pirrolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo), donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está insustituído, mono- o di- sustituido de una forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de alquilo de C₁ a C₄ (en especial metilo), -CH₂-cicloalquilo de C₃ a C₆ (en especial -CH₂-ciclopropilo), fluoroalquilo de C₁ a C₃ (en especial trifluorometilo), alcoxilo de C₁ a C₃ (en especial metoxilo), halógeno (en especial fluoro o cloro) y morfolin-4-ilo.

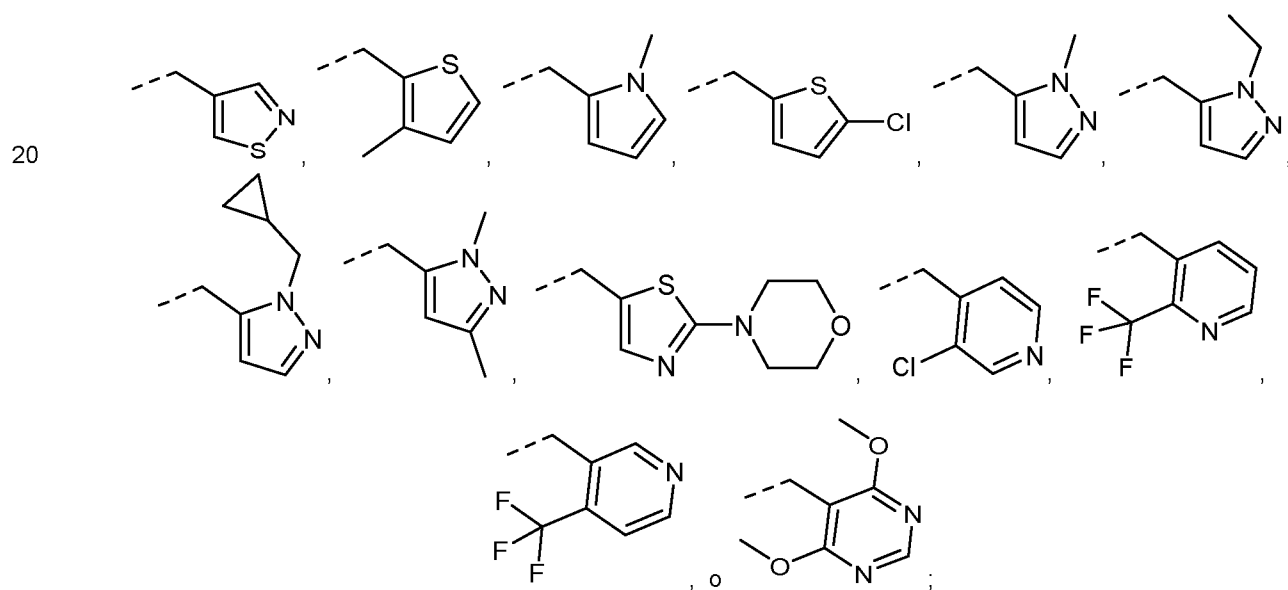
10 15) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 12), donde **Ar²** representa:

- fenilo, el cual está mono- o di- sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de fluoroalquilo de C₁ a C₃ (en especial trifluorometilo) y halógeno; o

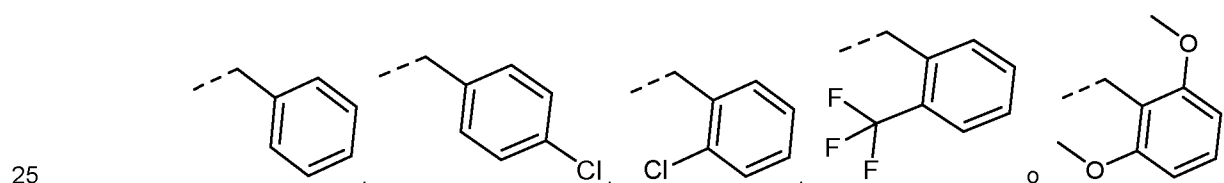
15 un heteroarilo de 5 o 6 miembros (en especial tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo), donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está mono- o di- sustituido de una forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de alquilo de C₁ a C₄ (en especial metilo) y fluoroalquilo de C₁ a C₃ (en especial trifluorometilo).

16) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 10), donde el fragmento de **-L-Ar²** representa:

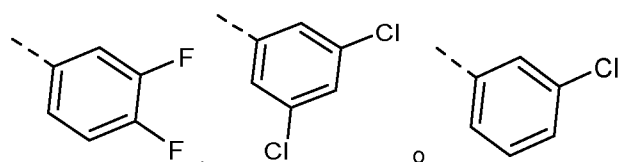
A)



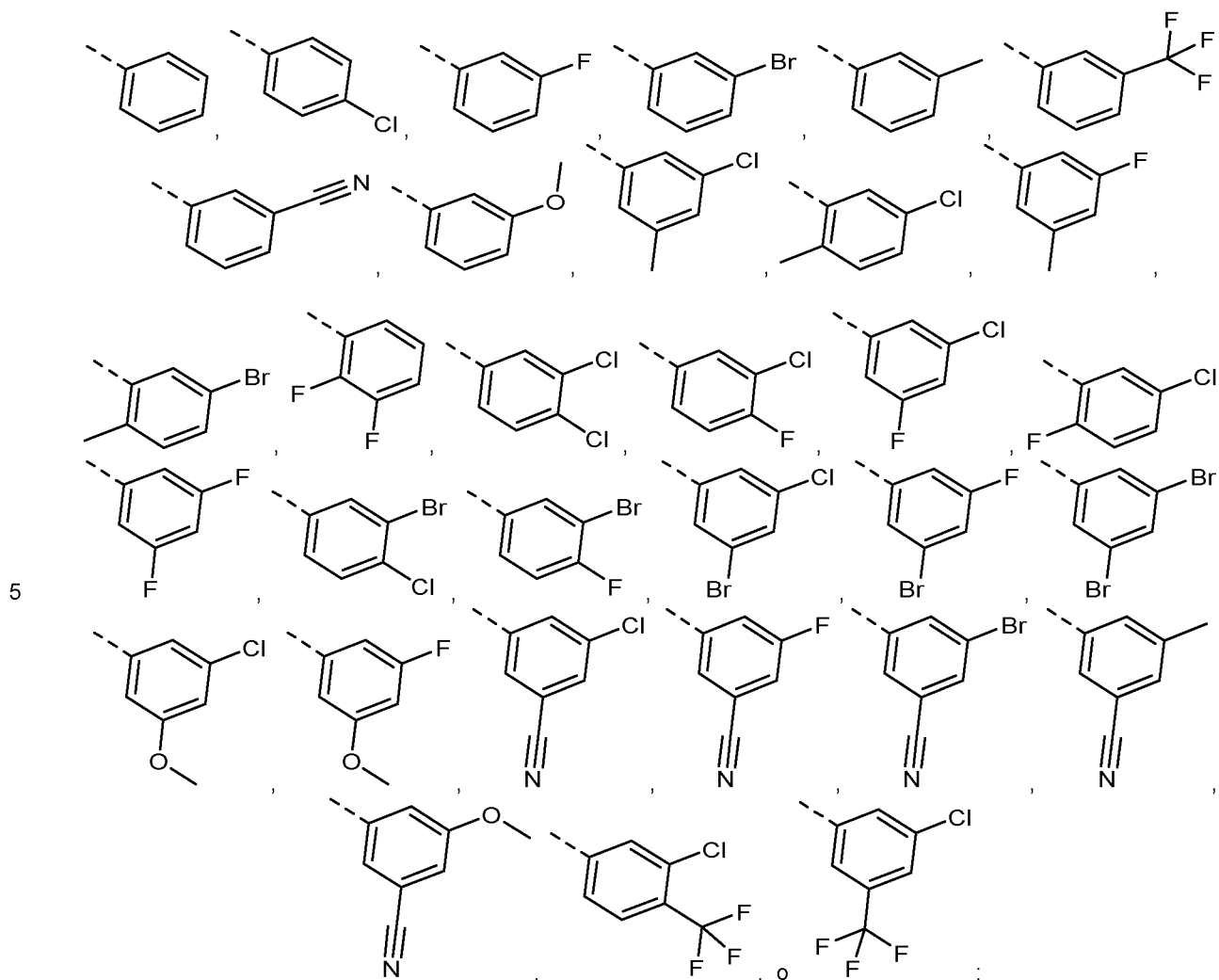
B)



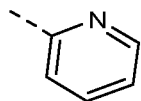
C)



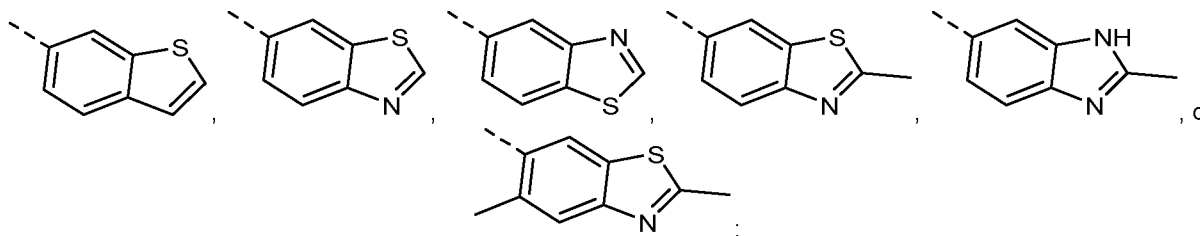
D)



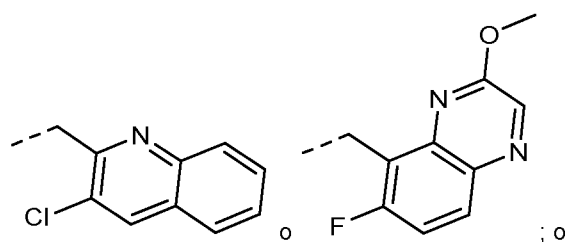
E)



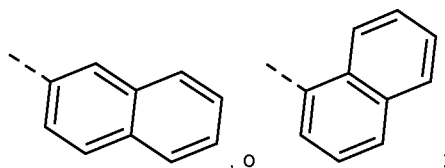
10 F)



G)



H)



donde cada uno de los grupos A) a H) forman una sub-realización particular; y donde otra sub-realización se refiere a los grupos A), B) y/o C).

17) Otra realización se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 16), donde n representa el número entero 1.

18) La invención, por lo tanto, se refiere a los compuestos de la fórmula (I) como se definen en la realización 1) o a estos compuestos además limitados por las características de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2) a 17), en consideración de su dependencias respectivas; a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al uso de estos compuestos como se describen de una forma adicional más adelante en el presente documento. Para evitar cualquiera duda, en especial las siguientes realizaciones relacionadas con los compuestos de la fórmula (I) son por lo tanto posibles, y se pretende y con este documento se dan a conocer específicamente en una forma individualizada:

- 1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+1, 8+5+1, 8+6+1, 8+7+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4+1, 9+5+1, 9+6+1, 9+7+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+5+1, 10+6+1, 10+7+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+4+1, 11+5+1, 11+6+1, 11+7+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+7+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+7+1, 11+10+1, 11+10+2+1, 11+10+3+1, 11+10+4+1, 11+10+5+1, 11+10+6+1, 11+10+7+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+4+1, 12+5+1, 12+6+1, 12+7+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+7+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+7+1, 12+10+1, 12+10+2+1, 12+10+3+1, 12+10+4+1, 12+10+5+1, 12+10+6+1, 12+10+7+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+5+1, 13+6+1, 13+7+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+7+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+7+1, 13+10+1, 13+10+2+1, 13+10+3+1, 13+10+4+1, 13+10+5+1, 13+10+6+1, 13+10+7+1, 13+11+1, 13+11+2+1, 13+11+3+1, 13+11+4+1, 13+11+5+1, 13+11+6+1, 13+11+7+1, 13+11+8+1, 13+11+8+2+1, 13+11+8+3+1, 13+11+8+4+1, 13+11+8+5+1, 13+11+8+6+1, 13+11+8+7+1, 13+11+9+1, 13+11+9+2+1, 13+11+9+3+1, 13+11+9+4+1, 13+11+9+5+1, 13+11+9+6+1, 13+11+9+7+1, 13+11+10+1, 13+11+10+2+1, 13+11+10+3+1, 13+11+10+4+1, 13+11+10+5+1, 13+11+10+6+1, 13+11+10+7+1, 13+12+1, 13+12+2+1, 13+12+3+1, 13+12+4+1, 13+12+5+1, 13+12+6+1, 13+12+7+1, 13+12+8+1, 13+12+8+2+1, 13+12+8+3+1, 13+12+8+4+1, 13+12+8+5+1, 13+12+8+6+1, 13+12+8+7+1, 13+12+9+1, 13+12+9+2+1, 13+12+9+3+1, 13+12+9+4+1, 13+12+9+5+1, 13+12+9+6+1, 13+12+9+7+1, 13+12+10+1, 13+12+10+2+1, 13+12+10+3+1, 13+12+10+4+1, 13+12+10+5+1, 13+12+10+6+1, 13+12+10+7+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+4+1, 14+5+1, 14+6+1, 14+7+1, 14+8+1, 14+8+2+1, 14+8+3+1, 14+8+4+1, 14+8+5+1, 14+8+6+1, 14+8+7+1, 14+9+1, 14+9+2+1, 14+9+3+1, 14+9+4+1, 14+9+5+1, 14+9+6+1, 14+9+7+1, 14+10+1, 14+10+2+1, 14+10+3+1, 14+10+4+1, 14+10+5+1, 14+10+6+1, 14+10+7+1, 14+11+1, 14+11+2+1, 14+11+3+1, 14+11+4+1, 14+11+5+1, 14+11+6+1, 14+11+7+1, 14+11+8+1, 14+11+8+2+1, 14+11+8+3+1, 14+11+8+4+1, 14+11+8+5+1, 14+11+8+6+1, 14+11+8+7+1, 14+11+9+1, 14+11+9+2+1, 14+11+9+3+1, 14+11+9+4+1, 14+11+9+5+1, 14+11+9+6+1, 14+11+9+7+1, 14+11+10+1, 14+11+10+2+1, 14+11+10+3+1, 14+11+10+4+1, 14+11+10+5+1, 14+11+10+6+1, 14+11+10+7+1, 14+12+1, 14+12+2+1, 14+12+3+1, 14+12+4+1, 14+12+5+1, 14+12+6+1, 14+12+7+1, 14+12+8+1, 14+12+8+2+1, 14+12+8+3+1, 14+12+8+4+1, 14+12+8+5+1, 14+12+8+6+1, 14+12+8+7+1, 14+12+9+1, 14+12+9+2+1, 14+12+9+3+1, 14+12+9+4+1, 14+12+9+5+1, 14+12+9+6+1, 14+12+9+7+1, 14+12+10+1, 14+12+10+2+1, 14+12+10+3+1, 14+12+10+4+1, 14+12+10+5+1, 14+12+10+6+1, 14+12+10+7+1, 15+1, 15+2+1, 15+3+1, 15+4+1, 15+5+1, 15+6+1, 15+7+1, 15+8+1, 15+8+2+1, 15+8+3+1, 15+8+4+1, 15+8+5+1, 15+8+6+1, 15+8+7+1, 15+9+1, 15+9+2+1, 15+9+3+1, 15+9+4+1, 15+9+5+1, 15+9+6+1, 15+9+7+1, 15+10+1, 15+10+2+1, 15+10+3+1, 15+10+4+1, 15+10+5+1, 15+10+6+1, 15+10+7+1, 15+11+1, 15+11+2+1, 15+11+3+1, 15+11+4+1, 15+11+5+1, 15+11+6+1, 15+11+7+1, 15+11+8+1, 15+11+8+2+1, 15+11+8+3+1, 15+11+8+4+1, 15+11+8+5+1, 15+11+8+6+1, 15+11+8+7+1, 15+11+9+1, 15+11+9+2+1, 15+11+9+3+1, 15+11+9+4+1, 15+11+9+5+1, 15+11+9+6+1, 15+11+9+7+1, 15+11+10+1, 15+11+10+2+1, 15+11+10+3+1, 15+11+10+4+1, 15+11+10+5+1, 15+11+10+6+1, 15+11+10+7+1, 15+12+1, 15+12+2+1, 15+12+3+1,

ES 3 015 725 T3

- 5 15+12+4+1, 15+12+5+1, 15+12+6+1, 15+12+7+1, 15+12+8+1, 15+12+8+2+1, 15+12+8+3+1, 15+12+8+ 4+1, 15+12+8+5+1, 15+12+8+6+1, 15+12+8+7+1, 15+12+9+1, 15+12+9+2+1, 15+12+9+3+1, 15+12+9+ 4+1, 15+12+9+5+1, 15+12+9+6+1, 15+12+9+7+1, 15+12+10+1, 15+12+10+2+1, 15+12+10+3+1, 15+12+ 10+4+1, 15+12+10+5+1, 15+12+10+6+1, 15+12+10+7+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+4+1, 16+5+1, 16+ 6+1, 16+7+1, 16+8+1, 16+8+2+1, 16+8+3+1, 16+8+4+1, 16+8+5+1, 16+8+6+1, 16+8+7+1, 16+9+1, 16+ 9+2+1, 16+9+3+1, 16+9+4+1, 16+9+5+1, 16+9+6+1, 16+9+7+1, 16+10+1, 16+10+2+1, 16+10+3+1, 16+ 10+4+1, 16+10+5+1, 16+10+6+1, 16+10+7+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1, 17+4+1, 17+5+1, 17+6+1, 17+ 7+1, 17+8+1, 17+8+2+1, 17+8+3+1, 17+8+4+1, 17+8+5+1, 17+8+6+1, 17+8+7+1, 17+9+1, 17+9+2+1, 17+9+3+1, 17+9+4+1, 17+9+5+1, 17+9+6+1, 17+9+7+1, 17+10+1, 17+10+2+1, 17+10+3+1, 17+10+4+1, 17+10+5+1, 17+10+6+1, 17+10+7+1, 17+11+1, 17+11+2+1, 17+11+3+1, 17+11+4+1, 17+11+5+1, 17+ 11+6+1, 17+11+7+1, 17+11+8+1, 17+11+8+2+1, 17+11+8+3+1, 17+11+8+4+1, 17+11+8+5+1, 17+11+ 8+6+1, 17+11+8+7+1, 17+11+9+1, 17+11+9+2+1, 17+11+9+3+1, 17+11+9+4+1, 17+11+9+5+1, 17+11+ 9+6+1, 17+11+9+7+1, 17+11+10+1, 17+11+10+2+1, 17+11+10+3+1, 17+11+10+4+1, 17+11+10+5+1, 17+11+10+6+1, 17+11+10+7+1, 17+12+1, 17+12+2+1, 17+12+3+1, 17+12+4+1, 17+12+5+1, 17+12+ 6+1, 17+12+7+1, 17+12+8+1, 17+12+8+2+1, 17+12+8+3+1, 17+12+8+4+1, 17+12+8+5+1, 17+12+8+ 6+1, 17+12+8+7+1, 17+12+9+1, 17+12+9+2+1, 17+12+9+3+1, 17+12+9+4+1, 17+12+9+5+1, 17+12+ 9+6+1, 17+12+9+7+1, 17+12+10+1, 17+12+10+2+1, 17+12+10+3+1, 17+12+10+4+1, 17+12+10+5+1, 17+12+ 10+6+1, 17+12+10+7+1, 17+13+1, 17+13+2+1, 17+13+3+1, 17+13+4+1, 17+13+5+1, 17+13+ 6+1, 17+13+7+1, 17+13+8+1, 17+13+8+2+1, 17+13+8+3+1, 17+13+8+4+1, 17+13+8+5+1, 17+13+8+ 6+1, 17+13+8+7+1, 17+13+9+1, 17+13+9+2+1, 17+13+9+3+1, 17+13+9+4+1, 17+13+9+5+1, 17+13+9+ 6+1, 17+13+9+7+1, 17+13+10+1, 17+13+10+2+1, 17+13+10+3+1, 17+13+10+4+1, 17+13+10+5+1, 17+13+10+ 6+1, 17+13+10+7+1, 17+13+11+1, 17+13+11+2+1, 17+13+11+3+1, 17+13+11+4+1, 17+13+ 11+5+1, 17+13+11+6+1, 17+13+11+7+1, 17+13+11+8+1, 17+13+11+8+2+1, 17+13+11+8+3+1, 17+13+11+8+4+1, 17+13+11+8+5+1, 17+13+11+8+6+1, 17+13+11+8+7+1, 17+13+11+9+1, 17+13+11+9+2+1, 17+13+11+ 9+3+1, 17+13+11+9+4+1, 17+13+11+9+5+1, 17+13+11+9+6+1, 17+13+11+9+7+1, 17+13+ 11+10+1, 17+13+11+10+2+1, 17+13+11+10+3+1, 17+13+11+10+4+1, 17+13+11+10+5+1, 17+13+11+ 10+6+1, 17+13+11+ 10+7+1, 17+13+12+1, 17+13+12+2+1, 17+13+12+3+1, 17+13+12+4+1, 17+13+12+ 5+1, 17+13+12+6+1, 17+13+12+7+1, 17+13+12+8+1, 17+13+12+8+2+1, 17+13+12+8+3+1, 17+13+12+ 8+4+1, 17+13+12+8+5+1, 17+13+12+8+6+1, 17+13+12+8+7+1, 17+13+12+9+1, 17+13+12+9+2+1, 17+ 13+12+9+3+1, 17+13+12+9+4+1, 17+13+12+9+5+1, 17+13+12+9+6+1, 17+13+12+9+7+1, 17+13+12+ 10+1, 17+13+12+10+2+1, 17+13+12+10+3+1, 17+13+12+10+4+1, 17+13+12+10+5+1, 17+13+12+ 10+6+1, 17+13+12+10+7+1, 17+14+1, 17+14+2+1, 17+14+3+1, 17+14+4+1, 17+14+5+1, 17+14+6+1, 17+14+7+1, 17+14+8+1, 17+14+8+2+1, 17+14+8+3+1, 17+14+8+4+1, 17+14+8+5+1, 17+14+8+6+1, 17+14+8+7+1, 17+14+9+1, 17+14+9+2+1, 17+14+9+3+1, 17+14+9+4+1, 17+14+9+5+1, 17+14+9+6+1, 17+14+9+7+1, 17+14+10+1, 17+14+10+2+1, 17+14+10+3+1, 17+14+10+4+1, 17+14+10+5+1, 17+14+ 10+6+1, 17+14+10+7+1, 17+14+11+1, 17+14+11+2+1, 17+14+11+3+1, 17+14+11+4+1, 17+14+11+5+1, 17+14+11+6+1, 17+14+11+7+1, 17+14+11+8+1, 17+14+11+8+2+1, 17+14+11+8+3+1, 17+14+11+8+ 4+1, 17+14+11+8+5+1, 17+14+11+8+6+1, 17+14+11+8+7+1, 17+14+11+9+1, 17+14+11+9+2+1, 17+ 14+11+9+3+1, 17+14+11+9+4+1, 17+14+11+9+5+1, 17+14+11+9+6+1, 17+14+11+9+7+1, 17+14+11+ 10+1, 17+14+11+10+2+1, 17+14+11+10+3+1, 17+14+11+10+4+1, 17+14+11+10+5+1, 17+14+11+10+ 6+1, 17+14+11+10+7+1, 17+14+12+1, 17+14+12+2+1, 17+14+12+3+1, 17+14+12+4+1, 17+14+12+5+1, 17+14+12+6+1, 17+14+12+7+1, 17+14+12+8+1, 17+14+12+8+2+1, 17+14+12+8+3+1, 17+14+12+8+ 4+1, 17+14+12+8+5+1, 17+14+12+8+6+1, 17+14+12+8+7+1, 17+14+12+9+1, 17+14+12+9+2+1, 17+14+ 12+9+3+1, 17+14+12+9+4+1, 17+14+12+9+5+1, 17+14+12+9+6+1, 17+14+12+9+7+1, 17+14+12+10+1, 17+14+12+10+2+1, 17+14+12+10+3+1, 17+14+12+10+4+1, 17+14+12+10+5+1, 17+14+12+10+6+1, 17+ 14+12+10+7+1, 17+15+1, 17+15+2+1, 17+15+3+1, 17+15+4+1, 17+15+5+1, 17+15+6+1, 17+15+7+1, 17+15+8+1, 17+15+8+2+1, 17+15+8+3+1, 17+15+8+4+1, 17+15+8+5+1, 17+15+8+6+1, 17+15+8+7+1, 17+15+9+1, 17+15+9+2+1, 17+15+9+3+1, 17+15+9+4+1, 17+15+9+5+1, 17+15+9+6+1, 17+15+9+7+1, 17+15+10+1, 17+15+10+2+1, 17+15+10+3+1, 17+15+10+4+1, 17+15+10+5+1, 17+15+10+6+1, 17+15+ 10+7+1, 17+15+11+1, 17+15+11+2+1, 17+15+11+3+1, 17+15+11+4+1, 17+15+11+5+1, 17+15+11+6+1, 17+15+11+7+1, 17+15+11+8+1, 17+15+11+8+2+1, 17+15+11+8+3+1, 17+15+11+8+4+1, 17+15+11+8+ 5+1, 17+15+11+8+6+1, 17+15+11+8+7+1, 17+15+11+9+1, 17+15+11+9+2+1, 17+15+11+9+3+1, 17+15+ 11+9+4+1, 17+15+11+9+5+1, 17+15+11+9+6+1, 17+15+11+9+7+1, 17+15+11+10+1, 17+15+11+10+ 2+1, 17+15+11+10+3+1, 17+15+11+10+4+1, 17+15+11+10+5+1, 17+15+11+10+6+1, 17+15+11+10+ 7+1, 17+15+12+1, 17+15+12+2+1, 17+15+12+3+1, 17+15+12+4+1, 17+15+12+5+1, 17+15+12+6+1, 17+15+12+7+1, 17+15+12+8+1, 17+15+12+8+2+1, 17+15+12+8+3+1, 17+15+12+8+4+1, 17+15+12+8+ 5+1, 17+15+12+8+6+1, 17+15+12+8+7+1, 17+15+12+9+1, 17+15+12+9+2+1, 17+15+12+9+3+1, 17+15+ 12+9+4+1, 17+15+12+9+5+1, 17+15+12+9+6+1, 17+15+12+9+7+1, 17+15+12+10+1, 17+15+12+10+ 2+1, 17+15+12+10+3+1, 17+15+12+10+4+1, 17+15+12+10+5+1, 17+15+12+10+6+1, 17+15+12+10+ 7+1, 17+16+1, 17+16+2+1, 17+16+3+1, 17+16+4+1, 17+16+5+1, 17+16+6+1, 17+16+7+1, 17+16+8+1, 17+16+8+2+1, 17+16+8+3+1, 17+16+8+4+1, 17+16+8+5+1, 17+16+8+6+1, 17+16+8+7+1, 17+16+9+1, 17+16+9+2+1, 17+16+9+3+1, 17+16+9+4+1, 17+16+9+5+1, 17+16+9+6+1, 17+16+9+7+1, 17+16+10+1, 17+16+10+2+1, 17+16+10+3+1, 17+16+10+4+1, 17+16+10+5+1, 17+16+10+6+1, 17+16+10+7+1.

60 En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración como se proporciona en los párrafos anteriores en el presente documento mientras que "+" indica la dependencia a partir de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "17 + 16 + 7 + 1", por ejemplo, se refiere a la realización 17) dependiendo de la realización 16), dependiendo de la realización 7), dependiendo de la realización 1), es decir, la realización "17 + 16 + 7 + 1" corresponde a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) además limitados por todas las características de las realizaciones 7), 16) y 17).

ES 3 015 725 T3

19) Otra realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), que se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:

- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-bencil-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorobencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-etinil-bencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-fenetil-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(4-clorobencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-clorobencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-cloro-piridin-4-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((2-(trifluorometil) piridin-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((4-(trifluorometil) piridin-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(2-(trifluorometil) bencil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 25 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-clorobencil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroxi metil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((3-(trifluorometil) piridin-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((2-metil-1H-imidazol-4-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((2-amino-4-cloro-tiazol-5-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(isoxazol-4-il-metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-cloro-furan-2-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(isotiazol-4-il-metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 40 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((2-bromo-tiazol-4-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((2-morfolino-tiazol-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 45 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-cloro-tiofen-2-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-cloro-tiazol-2-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-

ES 3 015 725 T3

- (3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((3-(trifluorometil) piridin-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((2-(trifluorometil) piridin-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((4-(trifluorometil) pirimidin-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4, 6-dimetoxi-pirimidin-5-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((4-metil-pirimidin-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((5-metil-1H-imidazol-4-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4-cloro-isotiazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((3-metil-tiofen-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 25 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-cloro-tiofen-2-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((4-metil-tiazol-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((2-metil-tiofen-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(2-metoxibencil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2, 6-dimetoxibencil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 40 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-etil-1H-pirazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-isopropil-1H-pirazol-5-il) metil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 45 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-ciclopropil-metil)-1H-pirazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

ES 3 015 725 T3

- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1, 3-dimetil-1H-pirazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-indol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-il-acetato;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-il-acetato;
- 10 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorobencil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 15 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida; y
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida.
- 25 20) Además de los compuestos enlistados en la realización 19), los compuestos adicionales de acuerdo con la realización 1) se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:
- acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- 30 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-cloroquinolin-2-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-4, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 40 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 45 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-tiazol-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-

ES 3 015 725 T3

- metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-acético;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(2, 3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-morfolin-2-oxoetoxi) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(4, 5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-dicloro fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-ciano fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-2, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-ciano fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 4-difluoro-5-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 25 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-ciano fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-metoxifenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluoro-5-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2-metilbenzo-[d]-tiazol-6-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 40 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(4-fluoronaftalen-1-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-tiazol-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(2, 3-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 45 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(piridin-2-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(naftalen-2-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(naftalen-1-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(1, 5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(4-clorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metoxi fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metil fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxicicloheptil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxicicloheptil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-(morfolin-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

25 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-3-(2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxoetoxi)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

30 2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3, 5-diclorofenil) ((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) carbamoil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-acético ácido;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-3-(2-hidroxi-etoxi)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-morfolinofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida; y

35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-((3-hidroxipropil) amino)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 20) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo, en la forma de las composiciones farmacéuticas para su administración enteral (tal como en especial oral, por ejemplo, en la forma de una tableta o de una cápsula) o parenteral (donde se incluye la aplicación tópica o la inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera que será conocida por cualquier persona con experiencia en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) por medio de la preparación de los compuestos que se describen de la fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables, de una forma opcional en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con los materiales portadores sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, y terapéuticamente compatibles adecuados y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Las referencias a procedimientos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno mencionado en el presente documento, el cual comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 20). En una sub-realización de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 mg y 1000 mg al día.

5 Para evitar cualquiera duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o profilaxis o el tratamiento de ciertas enfermedades, estos compuestos son de la misma manera adecuados para utilizarse en la preparación de un medicamento para la prevención o profilaxis o el tratamiento de dichas enfermedades. De la misma manera, estos compuestos también son adecuados en un procedimiento para la prevención o profilaxis o el tratamiento de estas enfermedades, el cual comprende administrar a un sujeto (mamífero, en especial a un ser humano) que lo necesite,
10 una cantidad eficaz de ese compuesto.

21) Otra realización se refiere a los compuestos de la fórmula (I) como se definen en cualquiera de las realizaciones 1) a 20) que son útiles para la prevención o profilaxis o el tratamiento de las enfermedades y los trastornos que están relacionados con el enlace de la galectina-3 a los ligandos naturales.

15 Las enfermedades y los trastornos que están relacionados con en enlace de la Gal-3 a los ligandos naturales son en especial las enfermedades y los trastornos en los que sea útil la inhibición de la actividad fisiológica de la Gal-3, tales como las enfermedades en las que un receptor de la Gal-3 participa o está implicado en la etiología o patología de la enfermedad, o está asociado de alguna otra manera con por lo menos un síntoma de la enfermedad.

Las enfermedades o los trastornos que están relacionados con el enlace de la galectina-3 a los ligandos naturales se pueden definir en particular como aquellos que incluyen:

- 20 • fibrosis de los órganos, la cual comprende:
 - todas las formas de fibrosis de pulmón o pulmonar, las que incluyen todas las formas de enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes, en especial fibrosis pulmonar idiopática (denominada de una manera alternativa como alveolitis fibrosante criptogénica); fibrosis pulmonar secundaria a una enfermedad inflamatoria sistémica, tal como artritis reumatoide, esclerodermia (esclerosis sistémica, SSc), lupus (lupus eritematoso sistémico, SLE),
25 polimiositis o la enfermedad de tejido conectivo mixto (MCTD); fibrosis pulmonar secundaria a sarcoidosis; fibrosis pulmonar iatrogénica en la que se incluye la fibrosis inducida por la radiación; fibrosis pulmonar inducida por silicosis; fibrosis pulmonar inducida por asbesto; y fibrosis pleural;
 - fibrosis renal o del riñón, la que incluye la fibrosis renal causada por, o asociada con, una enfermedad crónica del riñón (CKD), insuficiencia renal (aguda o crónica), nefritis tubulointersticial, y/o nefropatías crónicas, tales como
30 glomerulonefritis (primaria) y glomerulonefritis secundaria a las enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como SLE o SSc, diabetes, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía de IgA, hipertensión, aloinjerto renal y síndrome de Alport;
 - todas las formas de fibrosis del hígado o hepática (asociada o no con hipertensión portal), con la inclusión de cirrosis, fibrosis del hígado inducida por el alcohol, esteatohepatitis no alcohólica, lesión del conducto biliar, cirrosis biliar primaria (también conocida como colangitis biliar primaria), fibrosis del hígado inducida por una infección o por virus (por ejemplo, la infección crónica por el HCV) y hepatitis autoinmune;
 - todas las formas de fibrosis del corazón o cardíaca, con la inclusión de la fibrosis del corazón o cardíaca asociada con las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad de Fabry, CKD; diabetes, hipertensión o hipercolesterolemia;
 - 40 ➤ fibrosis intestinal, con la inclusión de la fibrosis intestinal secundaria a SSc y la fibrosis intestinal inducida por la radiación;
 - fibrosis de la piel, con la inclusión de SSc y escarificación de la piel;
 - fibrosis de cabeza y cuello, con la inclusión de fibrosis de cabeza y cuello inducida por la radiación;
 - fibrosis del ojo o de la córnea, con la inclusión de la escarificación (por ejemplo, las secuelas de queratomileusis
45 *in situ* asistida por láser o trabeculectomía);
 - escarificación hipertrófica y queloides, con la inclusión de la escarificación hipertrófica inducida por quemadura o quirúrgica y queloides;
 - secuelas de fibrosis de trasplante de órgano (con la inclusión de trasplante de córnea);
 - 50 ➤ y otras enfermedades fibróticas, con la inclusión de endometriosis, fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, fibrosis perivascular y arterial; así como la formación de tejido cicatricial, enfermedad de Peyronie, adhesiones abdominales o del intestino, fibrosis de la vejiga, fibrosis de los pasajes nasales y fibrosis mediada por fibroblastos;

- enfermedades y trastornos del hígado (agudos o crónicos), con la inclusión de hepatitis viral aguda y crónica; cirrosis causada por, o asociada con, artritis y vasculitis; enfermedades metabólicas del hígado causadas por, o asociadas con, artritis, miocarditis, diabetes o síntomas neurológicos; enfermedades colestáticas causadas por, o asociadas con, hiperlipidemia, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) o colitis ulcerativa; tumores del hígado; hepatitis autoinmune y cirrosis causada por, o asociada con, enfermedad celíaca, anemia hemolítica autoinmune, IBD, tiroiditis autoinmune, colitis ulcerativa, diabetes, glomerulonefritis, pericarditis, tiroiditis autoinmune, hipertiroidismo, polimiositis, síndrome de Sjörgen, paniculitis, alveolitis o esteatosis alcohólica; cirrosis asociada con demencia; cirrosis asociada con neuropatía periférica; cirrosis causada por, o asociada con, cáncer oral o de esófago; enfermedad de hígado graso no alcohólico (en especial esteatohepatitis no alcohólica) causada por, o asociada con, obesidad, síndrome metabólico o diabetes tipo 2; trastornos de los vasos sanguíneos hepáticos (con la inclusión de síndrome de Budd-Chiari, trombosis de la vena porta, síndrome de obstrucción sinusoidal); insuficiencia hepática aguda e crónica (asociada o no con hipertensión portal); hipofunción del hígado;
- lesión renal aguda y la enfermedad crónica del riñón (CKD) [en especial CKD de las etapas 1 a 5 como son definidas por los Lineamientos de resultados globales que mejoran la enfermedad del hígado (KDIGO)], en particular CKD (de una forma notoria en estas etapas) causada por, o asociada con, las enfermedades cardíacas (también referido como síndrome cardio-renal de tipo 1 y tipo 2), o causada por, o asociada con, la hipertensión, o causada por, o asociada con, la diabetes (también referida como enfermedad renal diabética (DKD), con la inclusión de DKD asociada con la hipertensión), donde esta diabetes es en especial diabetes tipo 1 o tipo 2), o causada por, o asociada con, las enfermedades y los trastornos inflamatorios (tales como glomerulonefritis y glomerulonefritis secundaria a las enfermedades sistémicas inflamatorias, tales como SLE o SSc, nefritis túbulo-intersticial, vasculitis, septicemia, infección del conducto urinario), o causada por, o asociada con, una enfermedad renal poliquística, o causada por, o asociada con, nefropatía obstructiva (con la inclusión de cálculos, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, tumor pélvico retroperitoneal), o causada por, o asociada con, los síntomas asociados con la enfermedad de vejiga neuropática); así como insuficiencia renal aguda y crónica;
- enfermedades cardiovasculares (con la inclusión de aterosclerosis causada por, o asociada con, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, inflamación, obesidad, ancianidad/edad; enfermedad de las arterias periféricas causada por, o asociada con, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, ancianidad/edad; trombosis venosa profunda; embolia pulmonar causada por, o asociada con, obesidad o cáncer; aneurisma aórtico y disección causada por, o asociada con, ancianidad/edad, hipertensión, síndrome de Marfan, trastornos cardíacos congénitos, trastornos inflamatorios o infecciosos; enfermedad cerebrovascular causada por, o asociada con, hipertensión, fibrilación auricular, hipercolesterolemia, diabetes, ancianidad/edad; enfermedad cardíaca coronaria causada por, o asociada con, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, ancianidad/edad o CKD (en especial CKD de las etapas 1 a 5 como son definidas por los Lineamientos de resultados globales que mejoran la enfermedad del hígado (KDIGO)); enfermedad reumática del corazón causada por, o asociada con, infección bacteriana; tumores del corazón y vasculares; cardiomiopatía y arritmias; enfermedad valvular del corazón (con la inclusión de calcificación valvular y estenosis aórtica degenerativa); enfermedad inflamatoria del corazón causada por, o asociada con, infección, carditis, glomerulonefritis, cáncer; insuficiencia cardíaca (HF) definida como la que incluye en especial HF congestiva, y la que incluye en particular HF sistólica o HF con una fracción de expulsión reducida (HFrEF) y HF diastólica o HF con una fracción de expulsión conservada (HFpEF);
- enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales (con la inclusión de la enfermedad pulmonar intersticial relacionada con el tabaquismo; enfermedad pulmonar intersticial asociada con, o causada por, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; neumonía intersticial asociada con la enfermedad vascular por colágeno (con la inclusión de la neumonía intersticial usual), o neumonía);
- enfermedades de células proliferativas y cánceres (con la inclusión de 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), tumores de la médula espinal y metástasis invasiva de las células de cáncer);
- enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes, con la inclusión de enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes crónicos y agudos (en particular con la inclusión de septicemia, fiebre Q, asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, SLE, SSc, polimiositis, psoriasis de placa (con la inclusión de psoriasis causada por, o asociada con, NASH), dermatitis atópica, enfermedades del riñón o renales inflamatorias, tales como nefropatía (con la inclusión de nefropatía diabética, glomerulonefritis, nefritis tubulointersticial), enfermedades inflamatorias del corazón o cardíacas, enfermedades inflamatorias del pulmón o relacionadas con el pulmón; enfermedades inflamatorias del hígado o 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 afección relacionada con la piel; encefalitis viral; y COVID-19 y secuelas del mismo);
- enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal (con la inclusión de síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), gastritis y secreción pancreática anormal);
- enfermedades y trastornos pancreáticos (con la inclusión de pancreatitis, por ejemplo, asociada con fibrosis quística);

- enfermedades y trastornos asociados con una angiogénesis anormal (con la inclusión de obstrucción arterial);
 - enfermedades y trastornos asociados con el cerebro (con la inclusión de embolia y hemorragia cerebral);
 - dolor neuropático y neuropatía periférica;
 - enfermedades y trastornos oculares (con la inclusión de la enfermedad de ojo reseco (síndrome de ojo reseco), degeneración macular asociada con el envejecimiento (AMD), enfermedad relacionada con diabetes (retinopatía diabética), vitreorretinopatía proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial y glaucoma (con la inclusión de glaucoma asociado con presión intraocular elevada, y escarificación ocular después de cirugía de filtración de glaucoma), y angiogénesis de la córnea o neovascularización); y
- 5
- rechazo de trasplante que comprende rechazo de órganos trasplantados, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades del injerto contra el hospedero provocadas por trasplante de células madre hematopoyéticas; rechazo crónico de aloinjerto y vasculopatía crónica de aloinjerto; y secuelas de dicho rechazo de trasplante.
- 10
- 22) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de la fibrosis de órganos, la cual incluye fibrosis del hígado o hepática, fibrosis del riñón o renal, fibrosis del pulmón o pulmonar, fibrosis del corazón o cardíaca, fibrosis del ojo o de la córnea, y fibrosis de la piel; así como fibrosis intestinal, fibrosis de cabeza y cuello, escarificación hipertrófica y queloides; y secuelas de fibrosis del trasplante de órganos.
- 15
- 23) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos cardiovasculares.
- 20
- 24) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de una lesión renal aguda y de la enfermedad crónica del riñón (CKD).
- 25
- 25) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos del hígado (agudos o crónicos).
- 26) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos pulmonares intersticiales.
- 30
- 27) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos oculares.
- 35
- 28) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades de células proliferativas y cánceres.
- 29) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos inflamatorios y autoinmunes crónicos o agudos.
- 40
- 30) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos del tracto gastrointestinal.
- 45
- 31) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos pancreáticos.
- 32) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos asociados con una angiogénesis anormal.
- 50
- 33) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos asociados con el cerebro.

34) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en la prevención o profilaxis o en el tratamiento de dolor neuropático y neuropatía periférica.

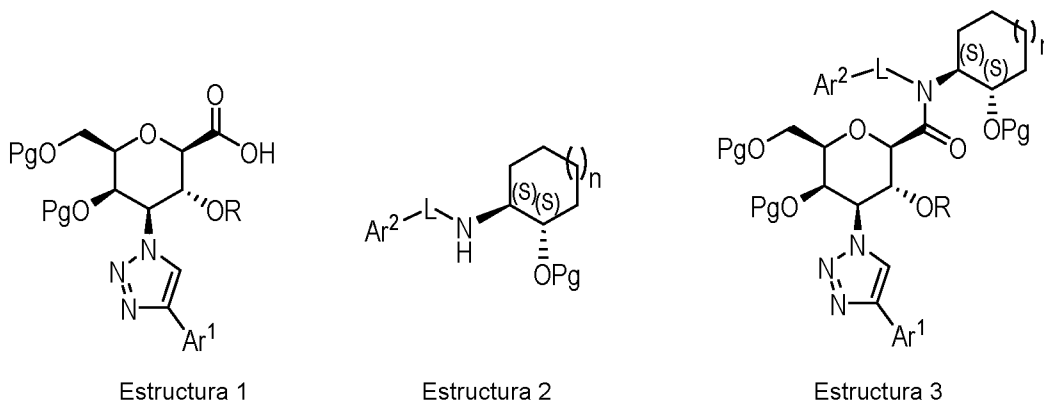
5 35) Una realización adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) para usarse de acuerdo con la realización 21), donde dichos compuestos son para utilizarse en el tratamiento de rechazo de trasplante.

Preparación de los compuestos de la fórmula (I):

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por medio de los procedimientos bien conocidos en la literatura, por medio de los procedimientos que se dan más adelante, por medio de los procedimientos que se dan en la parte experimental más adelante, o por medio de procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por una persona con experiencia en la materia a través de los procedimientos de optimización de rutina. En algunos casos, el orden para llevar a cabo los siguientes esquemas de reacción y/o los pasos de reacción, se puede variar con el objeto de facilitar la reacción o con el fin de evitar los sub-productos no deseados. En la secuencia general de las reacciones que se ilustran más adelante, el número entero n y los grupos genéricos R^1 , L , Ar^1 y Ar^2 son como se definen para la fórmula (I). Otras abreviaturas utilizadas en el presente documento se definen de una forma explícita o son como se definen en la sección experimental. En algunas instancias, los grupos genéricos R^1 , L , Ar^1 y Ar^2 podrían ser incompatibles con el ensamble ilustrado en los esquemas más adelante y de esta forma requerirán del uso de los grupos protectores (Pg). El uso de los grupos protectores es bien conocido en la materia (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de esta discusión, se asumirá que estos grupos protectores estarán en su lugar como sean necesarios. En algunos casos, el producto final se puede modificar de una forma adicional, por ejemplo, por medio de la manipulación de los sustituyentes, para dar un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reducción, oxidación, alquilación, acilación, hidrólisis y las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por los metales de transición, las cuales son por lo regular conocidas por las personas con experiencia en este campo. Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en las sales, en especial las sales farmacéuticamente aceptables, de una manera conocida por sí misma.

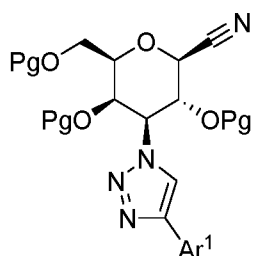
Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se ilustran más adelante. Solamente se describen unas cuantas de las posibilidades sintéticas que conducen a los compuestos de la fórmula (I).

30 Los compuestos de la fórmula (I) se preparan por medio del acoplamiento de un compuesto de la estructura 1, en el que R es cualquiera de hidrógeno, un grupo protector adecuado (Pg) o R^1 (como se define en la fórmula (I)), con un compuesto de la estructura 2 para dar la estructura 3. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo a través del uso de las condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales, tales como DCC, HOBT o T3P, en la presencia de una base, tal como TEA o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF, o mezclas de los mismos. De una manera alternativa, se puede utilizar $POCl_3$ con piridina como un base. En las estructuras 2 y 3, Pg es un grupo protector adecuado, tal como acetilo, trimetilsililo (TMS) o ter-butil dimetilsililo (TBS) o bencilo, los cuales son bien conocidos por la persona con experiencia en la materia. Los grupos hidroxilo en las posiciones 4 y 6 de la estructura 1 se pueden proteger con los grupos protectores cíclicos, tales como los grupos isopropilideno, bencilideno o bis-ter-butil sililo. R es cualquiera de hidrógeno, un grupo protector adecuado (Pg) o R^1 (como se define en la fórmula (I)). Los compuestos de la estructura 3 a continuación se desprotegen para proporcionar los compuestos de la fórmula (I).

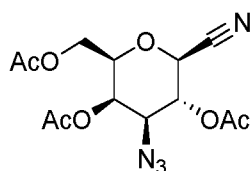


45 En el caso de que Pg represente un grupo protector de acilo, este grupo protector se puede disociar bajo las condiciones convencionales, por ejemplo, por medio de agua o un alcohol, en la presencia o en ausencia de disolventes adicionales, tales como THF, dioxano, etc., y en la presencia de una base, tal como K_2CO_3 , NaOH, LiOH. En el caso en el que dicho grupo protector represente un grupo bencilo, el grupo protector se puede disociar, por ejemplo, por medio de hidrógeno en la presencia de un catalizador tal como Pd/C, PtO_2 , en MeOH, EA, THF, etc., o mezclas de los mismos, o por medio de BBR_3 en un disolvente, tal como DCM. En el caso en el que dicho grupo

5 protector sea TMS o TBS, el grupo protector se disocia a través del uso de iones de fluoruro, tales como TBAF o HF en piridina. De una manera alternativa, los grupos protectores de sililo se retiran bajo condiciones ácidas suaves, tales como ácido acético acuoso a temperaturas entre la temperatura ambiente y el reflujo. En el caso en el que Pg sea un grupo protector cíclico, tal como un grupo isopropilideno, bencilideno y bis-ter-butil silileno, la disociación se puede llevar a cabo bajo condiciones ácidas a través del uso de ácido acético acuoso o TFA.



Estructura 4

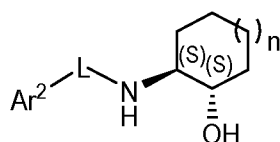


Estructura 5



Estructura 6

10 Los compuestos de la estructura 1 se preparan por medio de la hidrólisis de la función de nitrilo en la estructura 4 hasta el ácido carboxílico a través del uso de condiciones acuosas ácidas (HCl concentrado) o básicas (NaOH) a temperaturas de entre 20 °C y 100 °C, seguida por una protección o modificación adecuada de los grupos hidroxilo libres. La estructura 4, a su vez, se obtiene, por ejemplo, por medio de la reacción de un compuesto de la estructura 5 con un compuesto de la estructura 6 en la presencia de CuI y DIPEA en los disolventes tales como THF o DMF (*Click Chemistry in Glycoscience: New Development and Strategies*, 1ª Edición, **2013**, John Wiley & Sons), y de una manera alternativa, la reacción se puede ejecutar en un reactor de flujo continuo comercial (Vapourtec), a través del uso de una bobina de cobre en un disolvente, tal como THF. Los compuestos de la estructura 6 están ya sea disponibles en el comercio o bien se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos por una persona con experiencia en la materia (*Synthesis* **2011**, 22, 3604–3611). Los compuestos de la estructura 5 se pueden preparar a partir de los derivados de glucofurano correspondientes a través de los procedimientos bien conocidos por una persona con experiencia en la materia (*Carbohydrate Research* **1994**, 251, 33–67; *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 1911–2013).



Estructura 7

25 Los compuestos de la estructura 2 se obtienen por medio de la protección de los compuestos de la estructura 7 con un grupo protector basado en sililo adecuado bajo las condiciones convencionales. Los compuestos de la estructura 7 se obtienen por medio de la funcionalización de (1S, 2S)-trans-2-amino ciclohexanol o (1S, 2S)-trans-2-aminocicloheptanol, por ejemplo, por medio de una aminación reductiva a través del uso de un componente de carbonilo adecuado, y un agente reductor tal como NaB(OAc)₃H o NaCNBH₃ en un disolvente adecuado, tal como DCM, MeOH, THF, DMF o mezclas de los mismos. De una manera alternativa, los compuestos de la estructura 7 se obtienen por medio de la reacción de óxido de ciclohexeno u óxido de ciclohepteno con una amina. Esta reacción proporciona los trans-amino-alcoholes racémicos o, cuando se lleva a cabo con un catalizador adecuado, tal como se reporta en *Org. Lett.* **2014**, 16, 2798–2801, los derivados enantioméricamente enriquecidos. En el caso de que los compuestos de la estructura 7 se utilicen en una forma racémica, los diaestereómeros de la estructura 3 o de la fórmula 1 se pueden separar después del acoplamiento con los compuestos de la estructura 1, a través del uso de las técnicas que son bien conocidas por la persona con experiencia en la materia, tales como la HPLC de preparación quiral o la cromatografía en columna sobre SiO₂.

35 Siempre que los compuestos de la fórmula (I) se obtienen en la forma de las mezclas de estereoisómeros, los estereoisómeros se pueden separar por medio de una HPLC de preparación a través del uso de fases estacionarias acquirales o quirales, tales como una columna Waters XBridge C18, 10 μm OBD, 30 x 75 mm o Daicel Chiralcel OJ-H (de 5 a 10 μm), o una columna Daicel Chiralpak IH (5 μm) o AS-H (5 μm) o IB (5 μm), respectivamente. Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (CO₂) y el eluyente B (DCM/MeOH, Et₂NH al 0,1 por ciento en EtOH, MeOH, EtOH), a una velocidad de flujo de 0,8 a 160 mL por minuto).

Parte Experimental

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan de ninguna manera el alcance de la misma.

5 Todas las temperaturas se mencionan en °C. Los materiales de partida disponibles en el comercio se utilizaron como se recibieron sin mayor purificación. A menos que se especifique de alguna otra manera, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno o argón. Los compuestos se purificaron por medio de una cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Biotage), por medio de una TLC de preparación (placas de TLC de Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄) o por medio de una HPLC de preparación. Los compuestos que se describen en la invención se caracterizan por una RMN de ¹H (Bruker Avance II, 400 MHz Ultra Shield^{MR} o Brooker Avance III HD, Ascend 500 MHz); los cambios químicos se dan en ppm en relación con el disolvente utilizado; multiplicidades: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, quint = quintuplete, hex = hexteto, hept = hepteto, m = multiplete, br = amplia, las constantes de acoplamiento se dan en Hz) y/o por medio de una LCMS (el tiempo de retención t_R se da en minutos; el peso molecular obtenido para el espectro de masas se da en gramos por mol), a través del uso de las condiciones que se enlistan a continuación.

Procedimientos de caracterización empleados:

Los tiempos de retención se obtuvieron a través del uso de las siguientes condiciones de elución:

A) LC-MS (A):

15 Columna Zorbax RRHD SB-Aq, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + TFA al 0,04 por ciento; disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue de 0,8 mL por minuto, y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se compendian en la siguiente tabla (en el que se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos del tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,01	1,20	1,90	2,10
Solvente A (%)	95	95	5	5	95
Solvente B (%)	5	5	95	95	5

20 Detección: UV a 210 nm.

B) LC-MS (B):

25 Columna Waters BEH C18, 1,8 µm, 1,2 * 50 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + NH₄OH 13 mM; disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue de 0,8 mL por minuto, y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se compendian en la siguiente tabla (en el que se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos del tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,01	1,20	1,90	2,00
Solvente A (%)	95	95	5	5	95
Solvente B (%)	5	5	95	95	5

Detección: UV a 210 nm.

D) LC-MS (D):

30 Columna Waters Acquity UPLC CSH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm con termostato a 60 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,05 por ciento; disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue de 1 mL por minuto, y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se compendian en la siguiente tabla (en la que se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos del tiempo consecutivos):

ES 3 015 725 T3

t (min)	0	1,50	1,90	1,95	4,90	5,00
Solvente A (%)	98	5	5	98	98	50
Solvente B (%)	2	95	95	2	2	50

Detección: UV a 214 nm.

E) LC-MS (E):

- 5 Columna Waters Acquity UPLC CSH C18 1,7 μm , 2,1 x 50 mm con termostato a 60 °C. Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,05 por ciento; disolvente B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,045 por ciento. La velocidad de flujo del eluyente fue de 1 mL por minuto, y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se compendian en la siguiente tabla (en la que se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos del tiempo consecutivos):

t (min)	0	1,50	1,90	1,95	4,90	5,00
Solvente A (%)	98	5	5	98	98	50
Solvente B (%)	2	95	95	2	2	50

Detección: UV a 214 nm

- 10 Las purificaciones por medio de una LC-MS de preparación se llevaron a cabo a través del uso de las condiciones que se describen posteriormente en el presente documento.

C) LC-MS de preparación (I):

- 15 Se usó una columna Waters (Waters XBridge C18, 10 μm OBD, 30 x 75 mm). Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + 0,5 por ciento de una solución de NH_4OH al 25 por ciento en agua; disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue de 75 mL por minuto, y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se compendian en las tablas que se encuentran a continuación (en las que se utiliza un gradiente lineal entre dos puntos del tiempo consecutivos):

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

Detección a 210 nm.

Abreviaturas (como se utilizan en el presente documento):

- 20 ABTS ácido 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico)
 AcOH ácido acético
 aq. acuoso
 Bu butilo (tal como en $n\text{BuLi}$ = n-butil litio)
 Ca aproximadamente
 25 CC cromatografía en columna sobre sílice
 conc. concentrado

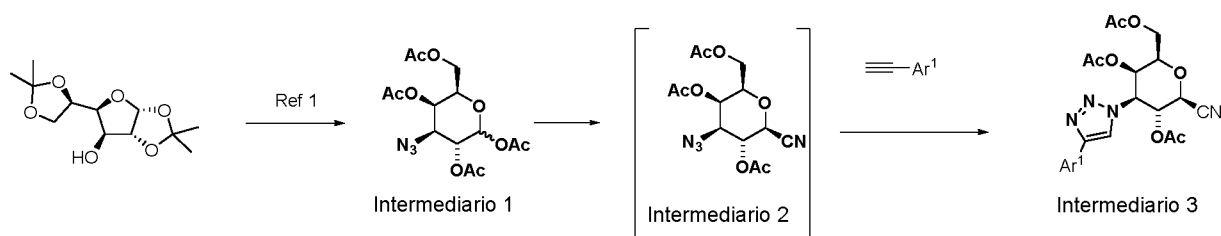
ES 3 015 725 T3

	CSA	ácido 10-alcanforsulfónico
	DBU	1, 8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno
	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
5	DIPEA	<i>N</i> -etil diisopropil amina
	DMAP	4-dimetilamino piridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EA	acetato de etilo
10	EDC HCl	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	eq	equivalente(s) (molar)
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	dietil éter
15	FC	cromatografía por evaporación instantánea
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1, 2, 3-triazolo-[4, 5- <i>b</i>] piridinio
	Hept	heptano
	HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
20	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	hv	alto vacío
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LDA	diisopropilamida de litio
	LC	cromatografía de líquidos
25	M	molaridad [mol L ⁻¹]
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MS	espectroscopía de masas
30	min	minuto(s)
	N	normalidad
	NaOMe	metóxido de sodio
	NaOtBu	<i>ter</i> butóxido (butóxido terciario) de sodio
	OD	densidad óptica
35	o/n	durante la noche
	org.	orgánico
	p-ABSA	p-acetamidobencensulfonil azida

	Pd(Ph ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	PPh ₃	trifenilfosfina
	Ph	fenilo
	PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
5	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	TBME	ter-butilmetiléter
	TBTU	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-tetrametiluronio
	tBu	ter-butilo = butilo terciario
10	TEA	triethylamina
	Tf	trifluorometansulfonato
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMS	trimetilsililo
15	T3P	anhídrido propilfosfónico
	t _R	tiempo de retención

A - Preparación de los precursores e intermediarios

Los siguientes precursores se prepararon para la síntesis de los compuestos:



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

El triacetato de (3R, 4S, 5R, 6R)-6-(acetoximetil)-4-azidotetrahidro-2H-piran-2, 3, 5-triilo se sintetiza a partir de (3aR, 5S, 6S, 6aR)-5-((R)-2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il)-2, 2-dimetiltetrahidrofuro-[2, 3-d] [1, 3] dioxol-6-ol por medio del seguimiento de los procedimientos de la literatura a partir de la Ref: Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67 y las referencias citadas en el mismo.

25 Intermediario 2: Diacetato de (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-(acetoximetil)-6-ciano-4-(4-(3, 4, 5-trifluoro fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3, 5-diilo

El intermediario 1 (10,000 mg, 26,5 mmol, 1 eq) se disuelve en nitrometano (4 vol) (40 mL), y se agregan cianuro de trimetilsililo al 98 por ciento (10,2 mL, 79,6 mmol, 3 eq), y dietil eterato de trifluoruro de boro (3,93 mL, 31,8 mmol, 1,2 eq) en porciones durante 30 minutos. La temperatura se mantiene por debajo de 35 °C con un baño de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se divide entre agua (400 mL), bicarbonato saturado acuoso (100 mL), y TBME (300 mL). La fase acuosa se extrae una vez más con el TBME (200 mL), y las fases orgánicas se lavan dos veces con agua y salmuera (aproximadamente 5: 1), y con salmuera, y se secan sobre MgSO₄. El TBME se evapora en un evaporador giratorio a 20 °C. El intermediario crudo se purifica por medio de una filtración sobre SiO₂ (cartucho de 15 mL lleno a 3/4, DCM/TBME 10: 1). El intermediario se utiliza de inmediato en el siguiente paso.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ: 5,47 (dd, J¹ = 0,7 Hz, J² = 3,2 Hz, 1 H), 5,17 (t, J = 10,3 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 4,22 (dd, J¹ = 3,2 Hz, J² = 10,4 Hz, 1 H), 4,15 (ddd, J¹ = 0,8 Hz, J² = 4,5 Hz, J³ = 7,2 Hz, 1 H), 4,03 - 4,08 (m, 1 H), 3,97 (dd, J¹ = 7,4 Hz, J² = 11,7 Hz, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,15 (m, 3 H), 2,04 (s, 3 H)

Intermediario 3a: Diacetato de (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-(acetoximetil)-6-ciano-4-(4-(3, 4, 5-trifluoro fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3, 5-diilo

5 El intermediario 2 se disuelve en DMF (80 mL), y se agregan 5-etinil-1, 2, 3-trifluorobenceno (312 mg, 21,2 mmol, 0,8 eq), DIPEA (13,6 mL, 79,6 mmol, 3 eq), y CuI (505 mg, 2,65 mmol, 0,1 eq) bajo N₂. La mezcla amarilla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Exotérmica. La solución amarilla se vierte lentamente en agua (800 mL), y se agita durante 10 minutos. El precipitado color beige se filtra, y el filtrado se desecha. El sólido de color beige se lava con MeOH, y entonces se disuelve en EA (300 mL), y se agita durante 10 minutos. Los residuos de Cu finos se filtran, y el filtrado se lava con una solución de NH₄Cl (medio saturada) y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se tritura con MeOH (ca 100 mL), se filtra, y se seca al alto vacío para dar el intermediario 3a deseado como un sólido de color beige.

10 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,85 (s, 1 H), 7,81 - 7,85 (m, 2 H), 5,91 (m, 1 H), 5,64 (dd, J₁ = 3,1 Hz, J₂ = 11,0 Hz, 1 H), 5,51 (dd, J₁ = 0,7 Hz, J₂ = 3,0 Hz, 1 H), 5,24 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,43 - 4,46 (m, 1 H), 4,03 - 4,12 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 2,04 (m, 3 H), 1,94 (m, 3 H). LCMS (A): t_R = 0,86 minutos; [M + H]⁺ = 577,28

Intermediario 3b: Diacetato de (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-(acetoximetil)-6-ciano-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3, 5-diilo

15 Se prepara en analogía al intermediario 3a a través del uso del derivado de alquino apropiado (comercial). LCMS (A): t_R = 0,95 minutos; [M + H]⁺ = 479,23

Intermediario 3c: Diacetato de (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-(acetoximetil)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-6-ciano-tetrahidro-2H-piran-3, 5-diilo

20 Se prepara en analogía al intermediario 3a a través del uso del derivado de alquino apropiado (comercial). LCMS (A): t_R = 1,00 minutos; [M + H]⁺ = 513,28

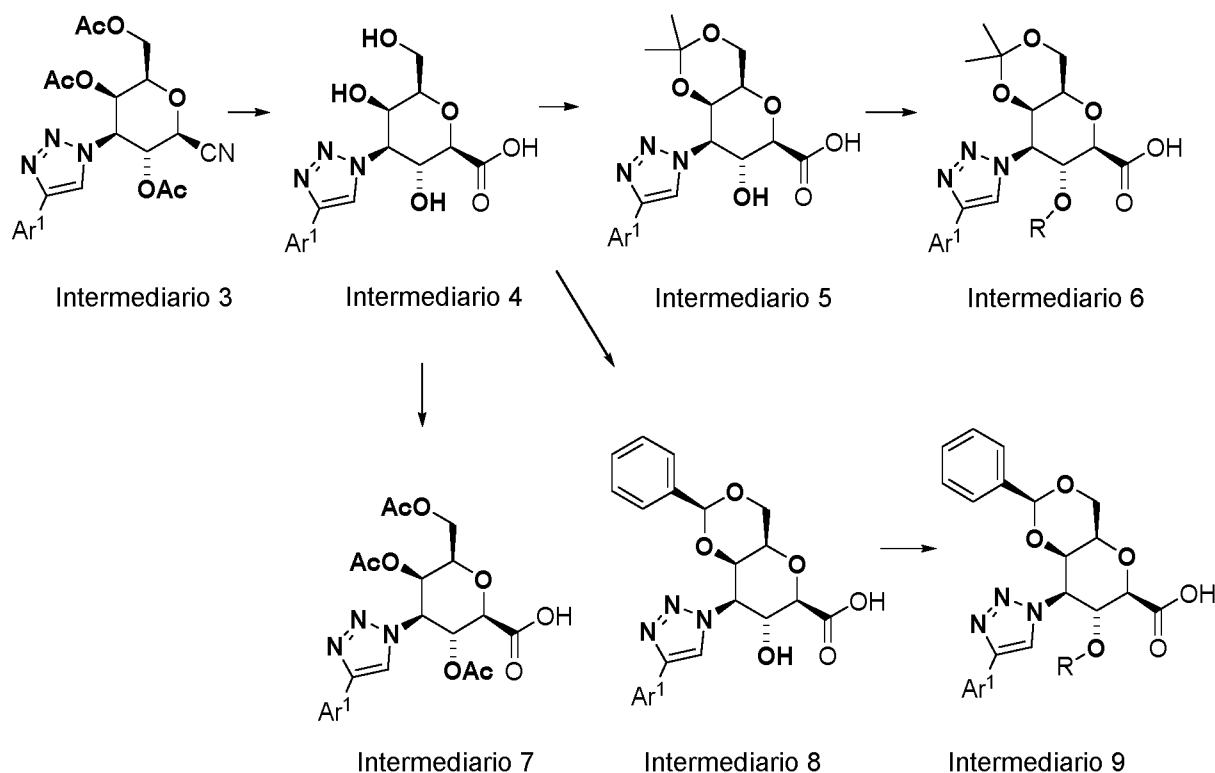
Intermediario 3d: Diacetato de (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-(acetoximetil)-6-ciano-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3, 5-diilo

25 Se prepara en analogía al intermediario 3a a través del uso del derivado de alquino apropiado (comercial). LCMS (A): t_R = 0,98 minutos; [M + H]⁺ = 493,26

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

Se prepara en analogía al intermediario 3a a través del uso del derivado de alquino apropiado (comercial). LCMS (A): t_R = 0,91 minutos; [M + H]⁺ = 461,18

30 Los intermediarios 3 además se funcionalizan como se muestra en el esquema a continuación:



Intermediario 4a: Ácido (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluoro fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico

- 5 El intermediario 3a (2800 mg, 5,64 mmol, 1 eq) se suspende en HCl al 25 por ciento (20,6 mL, 169 mmol, 30 eq), y se calienta a reflujo durante 1,5 horas. La solución se aplica a una columna de gel MCI® (ca 100 mL de gel), bajo agua. La columna se eluye con agua hasta quedar de un pH neutro (5 fracciones de 40 mL). Entonces el compuesto se eluye con H₂O/MeCN (3: 1). Se toman las fracciones de 40 mL. Las fracciones que contienen el producto primero se concentran al vacío, para retirar el MeCN y entonces se secan por congelación para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

LCMS (A): t_R = 0,59 minutos; [M + H]⁺ = 390,22

- 15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 - 12,90 (br, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 7,86 (dd, J¹ = 6,8 Hz, J² = 9,1 Hz, 2 H), 5,43 - 5,46 (m, 1 H), 5,30 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J¹ = 3,0 Hz, J² = 10,8 Hz, 1 H), 4,72 (d, J = 0,5 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J¹ = 3,0 Hz, J² = 6,0 Hz, 1 H), 3,85 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,71 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,48-3,55 (m, 2 H)

Intermediario 4b: Ácido (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico

Se prepara en analogía al intermediario 4a. LCMS (A): t_R = 0,55 minutos; [M + H]⁺ = 371,90

- 20 **Intermediario 4c: Ácido (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico**

Se prepara en analogía al intermediario 4a. LCMS (A): t_R = 0,64 minutos; [M + H]⁺ = 406,20

Intermediario 4d: Ácido (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico

Se prepara en analogía al intermediario 4a. LCMS (A): t_R = 0,61 minutos; [M + H]⁺ = 386,17

- 25 **Intermediario 4e: Ácido (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico**

Se prepara en analogía al intermediario 4a. LCMS (A): t_R = 0,50 minutos; [M + H]⁺ = 354,11

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

El intermediario 4a (1780 mg, 4,57 mmol, 1 eq) se disuelve en THF (80 mL), y se le agrega 2, 2-dimetoxipropano (1,17 mL, 9,14 mmol, 2 eq), seguido por monohidrato de PTSA (16,1 mg, 0,0914 mmol, 0,02 eq), a temperatura ambiente.

- 5 La mezcla se calienta a 75 °C durante 1,5 horas, y se destilan de 20 a 25 mL de disolvente a través del uso de un Dean-Stark. La solución se enfría hasta la temperatura ambiente, y entonces se diluye con EA, y se lava con una solución de ácido cítrico al 10 por ciento, agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida, para dar el intermediario del título como un sólido de color beige.

LCMS (A): t_R = 0,8 minutos; [M + H]⁺ = 430,20

- 10 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ: 12,85 - 13,10 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,88 (dd, J¹ = 9,1 Hz, J² = 6,8 Hz, 2 H), 5,45 - 5,59 (m, 1 H), 4,98 (dd, J¹ = 10,7 Hz, J² = 3,4 Hz, 1 H), 4,32 - 4,38 (m, 2 H), 4,01 - 4,03 (m, 1 H), 3,94 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,71 - 3,76 (m, 2 H), 1,32 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H)

Intermediario 5b: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

- 15 Se prepara en analogía al intermediario 5a. LCMS (A): t_R = 0,76 minutos; [M + H]⁺ = 412,29

Intermediario 5c: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

Se prepara en analogía al intermediario 5a. LCMS (A): t_R = 0,84 minutos; [M + H]⁺ = 446,24

- 20 **Intermediario 5d: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico**

Se prepara en analogía al intermediario 5a. LCMS (A): t_R = 0,81 minutos; [M + H]⁺ = 426,27

Intermediario 5e: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

Se prepara en analogía al intermediario 5a. LCMS (A): t_R = 0,72 minutos; [M + H]⁺ = 394,19

- 25 **Intermediario 6a: Ácido (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-carboxílico**

Paso 1: (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-carboxilato de metilo

- 30 Una solución del intermediario 5a (3180 mg, 7,41 mmol, 1 eq) en DMF (seca) (14,8 mL) y THF (seco) (29,6 mL), se enfría hasta 0 °C y se le agrega sulfato de dimetilo* al 99,8 por ciento (1,44 mL, 15,2 mmol, 2,05 eq), seguido por NaH (dispersión al 55 por ciento en aceite mineral) (622 mg, 15,6 mmol, 2,1 eq). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos, y entonces a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfría hasta 0 °C de nuevo y se apaga por medio de la adición de una solución de NH₄Cl saturado. La mezcla se diluye con agua y EA y se separan las capas. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, y la capa acuosa se vuelve a extraer una vez con EA. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se precipita a partir de TBME/Hept y el sólido incoloro se filtra y se lava con un poco de TBME y se seca al alto vacío. El metiléster deseado se aísla como un sólido incoloro.

LCMS (A): t_R = 0,98 minutos; [M + H]⁺ = 458,22

* Se podría utilizar yodometano como el reactivo y también se suministra el mismo producto.

- 40 *Paso 2: Ácido (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-carboxílico*

El intermediario a partir del paso 1 (1546 mg, 3,38 mmol, 1 eq) se disuelve en THF/MeOH/H₂O 3: 2: 1 (34,1 mL), y se agrega monohidrato de hidróxido de litio (217 mg, 5,07 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente.

- 45 La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluye con agua, se acidifica con HCl 0,1 N y se extrae dos veces con EA. Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran. El residuo se tritura en TBME. El sólido blanco se filtra y se lava con el TBME, y se seca al alto vacío para dar el intermediario deseado como un sólido incoloro.

LCMS (A): t_R = 0,87 minutos; [M + H]⁺ = 444,25

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

A una solución del intermediario 5a (2,000 mg, 4,66 mmol, 1 eq), y 2, 6-lutidina (0,192 mL, 1,63 mmol, 3,5 eq) en DCM seco (5 mL), se le agregó por goteo trifluorometansulfonato de trimetilsililo (0,255 mL, 1,4 mmol, 3 eq) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 4,5 h. Se agregan de nuevo 2, 6-lutidina (1,09 mL, 9,32 mmol, 2 eq) y trifluorometansulfonato de trimetilsililo (1,69 mL, 9,32 mmol, 2 eq) a 0 °C, y la agitación se continúa a 0 °C. Se agregan de nuevo 2, 6-lutidina (1,09 mL, 9,32 mmol, 2 eq) y trifluorometansulfonato de trimetilsililo (0,506 mL, 2,79 mmol, 0,6 eq), y se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla se diluye con DCM, y se apaga con agua a 0 °C. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se filtra sobre un separador de fases y se evapora. El producto crudo se seca al alto vacío y se utiliza sin purificación debido a su inestabilidad.

Intermediario 6c: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-(ter-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-carboxílico

A una solución del intermediario 5a (50 mg, 0,116 mmol, 1 eq) en DCM seco (1 mL), bajo N₂ a 0 °C, se le agregan 2, 6-lutidina (0,0274 mL, 0,233 mmol, 2 eq), seguida por la adición de trifluorometansulfonato de ter-butildimetilsililo (0,03 mL, 0,128 mmol, 1,1 eq). La solución de color naranja se agita entonces a 0 °C durante 1,5 horas. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agregan de nuevo trifluorometansulfonato de ter-butildimetilsililo (0,0267 mL, 0,116 mmol, 1 eq) y 2, 6-lutidina (0,0271 mL, 0,233 mmol, 2 eq) a 0 °C, y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se apaga con ácido cítrico al 10 por ciento y se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan a través del uso de un separador de fases y entonces se concentran bajo presión reducida. La mezcla se disuelve en MeCN/agua 1/1 (1 mL), y se trata con HCOOH (0,5 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se filtra. El sólido se purifica por medio de una FC a través del uso de CombiFlash (columna 4 g de SiO₂; gradiente: desde hept hasta hept/EA 1/2, en 15 minutos), para dar el producto deseado como un sólido incoloro.

LCMS (A): t_R = 1,07 minutos; [M + H]⁺ = 544,30

Intermediario 6d: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-acetoxi-2, 2-dimetil-8-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-hexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

A una solución del intermediario 5a (500 mg, 1,16 mmol, 1 eq) en DCM (11,6 mL) y TEA (0,648 mL, 4,66 mmol, 4 eq), se le agrega Ac₂O (0,22 mL, 2,33 mmol, 2 eq), seguido por DMAP (14,2 mg, 0,116 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye con agua y DCM. El pH se ajusta con mucho cuidado hasta 5 a 6 con ácido cítrico al 10 por ciento, y las capas se separan. La capa acuosa se vuelve a extraer una vez con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se evaporan. El residuo se precipita a partir de TBME/hept + un poco de MeOH. El sólido incoloro se filtra y se lava con el TBME, para dar el intermediario deseado como un sólido incoloro.

LCMS (A): t_R = 0,87 minutos; [M + H]⁺ = 472,11

Intermediario 6e: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-acetoxi-8-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

La forma 5b se prepara en analogía al intermediario 6d. LCMS (A): t_R = 0,83 minutos; [M + H]⁺ = 454,01

Intermediario 6f: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-acetoxi-8-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

La forma 5c se prepara en analogía al intermediario 6d. LCMS (A): t_R = 0,90 minutos; [M + H]⁺ = 487,96

Intermediario 6g: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-acetoxi-8-(4-(3, 5-difluoro-4-metil-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

La forma 5d se prepara en analogía al intermediario 6d. LCMS (A): t_R = 0,88 minutos; [M + H]⁺ = 468,09

Intermediario 6h: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-acetoxi-8-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

La forma 5e se prepara en analogía al intermediario 6d. LCMS (A): t_R = 0,79 minutos; [M + H]⁺ = 436,04

Intermediario 7a: Ácido (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-diacetoxi-6-(acetoximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluoro fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico

A una suspensión del intermediario 4a (1, 500 mg, 3,85 mmol, 1 eq) en Ac₂O (2,04 mL, 21,2 mmol, 5,5 eq), se le agrega ácido perclórico al 70 por ciento en agua (0,00831 mL, 0,0963 mmol, 0,025 eq) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 5 minutos, y entonces se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla se enfría hasta 0 °C, y se diluye con agua (50 mL) y THF (5 mL). La mezcla se deja calentar hasta la

temperatura ambiente (26 °C, hidrólisis exotérmica).

La mezcla se enfría hasta 0-5 °C y el producto precipitado se filtra, se lava con agua, y se seca al alto vacío durante la noche para proporcionar el producto como un sólido blanco.

LCMS (A): $t_R = 0,85$ minutos; $[M + H]^+ = 516,13$

- 5 RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,38 (d, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 7,70 - 7,95 (m, 2 H), 5,73 (dd, $J^1 = 11,0$ Hz, $J^2 = 9,5$ Hz), 5,67 (dd, $J^1 = 11,1$ Hz, $J^2 = 3,2$ Hz), 5,42 - 5,45 (m, 1 H), 4,37 - 4,42 (m, 1 H), 4,36 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 4,08 (dd, $J^1 = 11,5$ Hz, $J^2 = 5,6$ Hz, 1 H), 4,04 (dd, $J^1 = 11,5$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,82 (s, 3 H)

Intermediario 8a: Ácido (2S, 4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-hidroxi-2-fenil-8-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-hexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

- 10 El intermediario 4a (1 gramo, 2,57 mmol) se disuelve en MeCN (50 mL). Se le agrega dimetilacetal de benzaldehído (1 mL), seguido por PTSA (0,035 gramos, 0,07 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se retiran bajo presión reducida, y el residuo se divide entre EA y una solución de NH_4Cl saturado. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra para dar el intermediario deseado como un sólido incoloro.

LCMS (A): $t_R = 0,89$ minutos; $[M + H]^+ = 478,17$

- 15 RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,17 - 13,30 (m, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 7,84 (dd, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 2 H), 7,32 - 7,36 (m, 4 H), 5,54 (s, 1 H), 5,15 (dd, $J^1 = 10,7$ Hz, $J^2 = 3,5$ Hz, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 2 H), 4,08 - 4,16 (m, 2 H), 4,02 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 3,93 (m, 1 H)

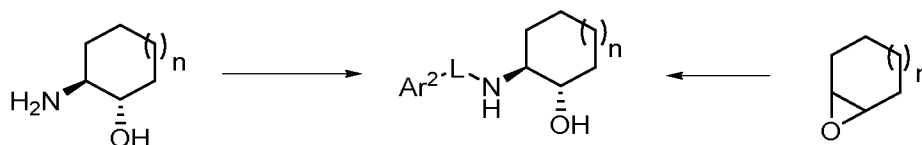
Intermediario 9a: Ácido (2S, 4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-acetoxi-2-fenil-8-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-hexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

- 20 El intermediario 8a (1,13 gramos, 2,37 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM (30 mL) y TEA (1,3 mL, 9,47 mmol, 4 eq), y se agrega anhídrido acético (0,447 mL, 4,73 mmol, 2 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se le agrega una solución de NH_4Cl saturado (20 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. El precipitado resultante se filtra y se lava con DCM y agua. El producto crudo se seca al alto vacío mientras que todavía contiene algunas sales. El sólido, por lo tanto, se lava con una solución de ácido cítrico (al 10 por ciento) y agua, y se seca de nuevo al alto vacío.

LCMS (A): $t_R = 0,94$ minutos; $[M + H]^+ = 520,16$

Preparación de los intermediarios de la estructura 7 y la estructura 2

- Los intermediarios de la estructura 7 se preparan por medio de a) la aminación reductiva de 2-aminociclohexanol o 2-aminocicloheptanol con un aldehído, b) por medio de una alquilación con un halogenuro de alquilo, o c) por medio de la abertura del epóxido como se muestra a continuación:



Intermediario 10: (1S, 2S)-2-((3-clorobencil) amino) ciclohexan-1-ol

- 35 A una solución de clorhidrato de cis-2-aminociclohexanol (100 mg, 0,868 mmol, 1 eq) en DCM/MeOH 4/1 (2,5 mL), se le agrega 3-clorobenzaldehído (0,109 mL, 0,955 mmol, 1,1 eq), a temperatura ambiente. A la solución resultante se le agrega ciano-borohidruro de sodio (68,9 mg, 1,04 mmol, 1,2 eq), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, y la solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le agrega de nuevo cianoborohidruro de sodio (28,7 mg, 0,434 mmol, 0,5 eq) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apaga con agua, y se basifica con una solución de NH_4OH acuoso al 25 por ciento. La mezcla se extrae dos veces con DCM, y las capas orgánicas combinadas se evaporan. El residuo se vuelve a disolver en MeCN y se basifica con una solución de NH_4OH acuoso al 25 por ciento. El producto se purifica por medio de LCMS de preparación (I). Las fracciones que contienen el producto se secan por congelación para dar el amino alcohol deseado como un sólido incoloro.

- 45 LCMS (A): $t_R = 0,58$ minutos; $[M + H]^+ = 240,25$

ES 3 015 725 T3

Los siguientes intermediarios se preparan en analogía al procedimiento del intermediario 10:

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
11	(1S, 2S)-2-((3-etinil-bencil) amino) ciclohexan-1-ol	0,58 (A)	230,33
12	(1S, 2S)-2-(fenetil-amino) ciclohexan-1-ol	0,56 (A)	220,38
13	(1S, 2S)-2-((4-clorobencil) amino) ciclohexan-1-ol	0,57 (A)	240,27
14	(1S, 2S)-2-((2-clorobencil) amino) ciclohexan-1-ol	0,56 (A)	240,28
15	(1S, 2S)-2-((2-(trifluorometil) bencil) amino) ciclohexan-1-ol	0,6 (A)	274,01
16	(1S, 2S)-2-(((3-cloro-piridin-4-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,44 (A)	241,26
17	(1S, 2S)-2-(((2-(trifluorometil) piridin-3-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,49 (A)	275,23
18	(1S, 2S)-2-(((4-(trifluorometil) piridin-3-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,49 (A)	275,23
19	(1S, 2S)-2-(((3-(trifluorometil) piridin-2-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,55 (A)	275,24
20	(1S, 2S)-2-(((2-metil-1H-imidazol-4-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,46 (B)	210,35
21	(1S, 2S)-2-(((2-amino-4-cloro-tiazol-5-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,6 (B)	262,16
22	(1S, 2S)-2-((isoxazol-4-il-metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,53 (B)	197,36
23	(1S, 2S)-2-(((5-cloro-furan-2-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,8 (B)	230,22
24	(1S, 2S)-2-((iso-tiazol-4-il-metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,57 (B)	213,17
25	(1S, 2S)-2-(((1-metil-1H-imidazol-4-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,49 (B)	210,26
26	(1S, 2S)-2-(((2-bromo-tiazol-4-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,71 (B)	291,13

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
27	(1S, 2S)-2-(((2-morfolino-tiazol-5-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,53 (B)	298,17
28	(1S, 2S)-2-(((5-cloro-tiofen-2-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,91 (B)	246,12
29	(1S, 2S)-2-(((5-cloro-tiazol-2-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,77 (B)	247,12
30	(1S, 2S)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il) metil) amino) ciclohexan-1-ol	0,52 (B)	210,34

Preparación de los compuestos de la estructura 2 protegida con un grupo protector de sililo:

Los compuestos de la estructura 7 además se pueden proteger en el grupo hidroxilo a través del seguimiento de los procedimientos que se dan a continuación:

5 Intermediario 31: (1S, 2S)-N-(2-(trifluorometil) bencil)-2-((trimetilsilil)oxi) ciclohexan-1-amina

A una solución del intermediario 15 (556 mg, 2,03 mmol, 1 eq), y 2, 6-lutidina (0,479 mL, 4,07 mmol, 2 eq) en DCM seco (10 mL) a 0 °C se le agrega por goteo trifluorometansulfonato de trimetilsililo al 99 por ciento (0,558 mL, 3,05 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agita a 0 °C durante 5 minutos, y entonces se deja calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se apaga con agua, y se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan a través del uso de un separador de fases y entonces se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se absorbe sobre el isoluto y se purifica por medio de una FC CombiFlash (columna 12 g RediSep, del 0 al 100 por ciento de EA en hept dentro de 10 minutos), para dar el intermediario del título (545 mg), como un aceite incoloro.

LCMS (B): t_R = 1,41 minutos; [M + H]⁺ = 346,23

Intermediario 32: (1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-(2-(trifluorometil)bencil)ciclohexan-1-amina

A una solución del intermediario 15 (2,000 mg, 7,32 mmol, 1 eq), y 2, 6-lutidina (1,7 mL, 14,6 mmol, 2 eq) en DCM seco (80 mL) a 0 °C se le agrega por goteo trifluorometansulfonato de ter-butildimetilsililo (2,52 mL, 11 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agita a 0 °C durante 5 minutos, y entonces se deja calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se apaga con agua, y se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan a través del uso de un separador de fases y entonces se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se absorbe sobre el isoluto y se purifica por medio de una FC CombiFlash (columna de 40 gramos RediSep, del 0 al 100 por ciento EA en hept dentro de 10 minutos), para dar el intermediario del título como un aceite amarillento.

LCMS (A): t_R = 0,96 minutos; [M + H]⁺ = 388,27

Los siguientes intermediarios se preparan en analogía:

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
33	(1S, 2S)-N-(2-clorobencil)-2-((trimetilsilil)oxi) ciclohexan-1-amina	1,37 (B)	312,31
34	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((3-(trifluorometil) piridin-2-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,96 (A)	389,28
35	(1S, 2S)-N-((4, 6-dimetoxi-pirimidin-5-il) metil)-2-	1,16 (B)	340,27

ES 3 015 725 T3

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
	((trimetilsilil)oxi) ciclohexan-1-amina		
36	(1S, 2S)-N-((4-metil-pirimidin-5-il) metil)-2-((trimetilsilil)oxi) ciclohexan-1-amina	0,98 (B)	294,29
37	4-(((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil amino)-metil)-5-metil-1H-imidazol-1-carboxilato de ter-butilo	0,98 (A)	424,43
38	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((4-cloro-iso-tiazol-5-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,87 (A)	361,22
39	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((3-metil-tiofen-2-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,93 (A)	340,30
40	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,92 (A)	323,37
41	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((3-cloro-tiofen-2-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,94 (A)	360,23
42	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((4-metil-tiazol-5-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,84 (A)	341,30
43	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,79 (A)	324,36
44	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((2-metil-tiofen-3-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,94 (A)	340,31
45	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-(2-metoxibencil) ciclohexan-1-amina	0,96 (A)	350,22
46	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-(2, 6-dimetoxibencil) ciclohexan-1-amina	1,00 (A)	380,21
47	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((1-etil-1H-pirazol-5-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,85 (A)	337,74
48	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((1-isopropil-1H-pirazol-5-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,89 (A)	352,31

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
49	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,90 (A)	364,15
50	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((1, 3-dimetil-1H-pirazol-5-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,85 (A)	338,02
51	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-((1-metil-1H-indol-2-il) metil) ciclohexan-1-amina	0,99 (A)	373,33
52	(1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-(3-clorobencil) ciclohexan-1-amina	0,95 (A)	353,96

Intermediario 53: (1S, 2S)-2-(((4-(trifluorometil) pirimidin-5-il)metil)amino)ciclohexan-1-ol

Paso 1: (4-(trifluorometil) pirimidin-5-il)MeOH

5 El ácido 4-(trifluorometil) pirimidin-5-carboxílico (1, 000 mg, 5,21 mmol, 1 eq) se disuelve en THF (26 mL, 26 mmol, 5 eq), y se enfría hasta -10 °C (baño de hielo seco). Se le agrega 4-metil-morfolina (1,17 mL, 10,4 mmol, 2 eq), de -15 °C a -10 °C, seguida por la adición de clorofornato de etilo (0,77 mL, 7,81 mmol, 1,5 eq) a una temperatura interna de -20 °C a -10 °C. Se le agrega lentamente THF (10 mL), manteniendo la temperatura interna debajo de -10 °C para mejorar la agitación. La mezcla se mantiene a -10 °C durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se le agrega borohidruro de sodio (761 mg, 19,5 mmol, 3 eq), a -10 °C y se continúa la agitación a esta temperatura durante 5 minutos. Entonces, se intercambia el baño de hielo seco por un baño de hielo y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se apaga con agua (30 mL), se acidifica con ácido cítrico al 10 por ciento hasta un pH de 4 a 5, y entonces se extrae con n-butanol (3 veces). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se evaporan, para dar un aceite de color naranja crudo, que todavía contiene algunas sales. La mezcla se suspende en DCM, y las sales se filtran. El filtrado se concentra y el residuo se purifica por medio de una FC CombiFlash (columna 12 g RediSep, del 10 al 100 por ciento de EA en hept). El alcohol intermediario se aísla como un aceite de color amarillo.

LCMS (A): t_R = 0,49 minutos; [M + H]⁺ = 220,3

Paso 2: 4-(trifluorometil) pirimidin-5-carbaldehído

20 El alcohol anterior (365 mg, 2,05 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM (15 mL), y se le agrega óxido de manganeso (IV) activado (3001 mg, 29,3 mmol, 14,32 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtra sobre un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se evapora, para dar el aldehído del título como un aceite de color amarillo.

Paso 3: (1S, 2S)-2-(((4-(trifluorometil) pirimidin-5-il) metil) amino)ciclohexan-1-ol

25 Se disuelven (1S, 2S)-2-aminociclohexanol (150 mg, 1,26 mmol, 1 eq) y el aldehído anterior (245 mg, 1,39 mmol, 1,1 eq) en DCM/MeOH 4/1 (5 mL), y se le agrega cianoborohidruro de sodio (100 mg, 1,52 mmol, 1,2 eq) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluye con DCM y se apaga con mucho cuidado con agua. La mezcla se basicifica con una solución de NH₄OH al 25 por ciento y las capas se separan (separador de fases). La capa orgánica se concentra y el producto crudo se purifica por medio de una FC (CombiFlash, columna 4 g RediSep, del 0 al 10 por ciento de MeOH en EA), para dar el intermediario del título como un aceite de color amarillo.

30 LCMS (A): t_R = 0,46 minutos; [M + H]⁺ = 276,27

Intermediario 54: rac-N-((1R*, 2R*)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3, 4-difluoroanilina

Paso 1: rac-(1R, 2R*)-2-((3, 4-difluorofenil)amino)ciclohexan-1-ol*

El óxido de ciclohexeno (0,258 mL, 2,5 mmol, 1 eq) y 3, 4-difluoroanilina (391 mg, 3 mmol, 1,2 eq) se mezclan con

ES 3 015 725 T3

agua (4 mL), y se calientan a 90 °C durante la noche. La mezcla se diluye con agua y EA y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto se purifica por medio de una FC (hept/EA, de 4: 1 a 1: 1), para dar el amino alcohol deseado como un aceite marrón.

LCMS (A): t_R = 0,71 minutos; [M + H]⁺ = 228,24

5 **Paso 2:** *rac-N-((1R*, 2R*)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3, 4-difluoroanilina*

10 A una solución del intermediario del paso 1 (320 mg, 1,41 mmol, 1 eq) y 2, 6-lutidina (0,328 mL, 2,82 mmol, 2 eq) en DCM seco (14,1 mL) se le agrega por goteo trifluorometansulfonato de ter-butildimetilsililo (0,485 mL, 2,11 mmol, 1,5 eq) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla se diluye con 10 mL de agua. Las capas se separan (separador de fases), y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con 5 mL de DCM. La capa orgánica se evapora y se seca al alto vacío durante la noche. El producto crudo se purifica por medio de una FC (CombiFlash, columna 12 g Redi-Sep, del 0 al 50 por ciento de EA en hept), para dar el intermediario deseado como un aceite de color naranja.

LCMS (A): t_R = 1,27 minutos; [M + H]⁺ = 342,00

Se preparan los siguientes compuestos en analogía al intermediario 54, pasos 1 y 2.

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS A)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
55	<i>rac-N-((1R*, 2R*)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-cloroanilina</i>	1,30	340,17
56	<i>rac-N-((1R*, 2R*)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3, 5-dicloroanilina</i>	1,33	374,12
57	<i>N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-metoxianilina</i>	1,17	336,17
58	<i>3-(((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) amino)-5-clorobenzonitrilo</i>	1,27	365,15
59	<i>3-bromo-5-(((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) amino) benzonitrilo</i>	1,27	408,94
60	<i>rac-3-(((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) amino)-5-metilbenzonitrilo</i>	1,26	345,2
61	<i>3-(((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) amino)-5-metoxibenzonitrilo</i>	1,26	361,1
62	<i>rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-cloro-5-metil-anilina</i>	1,30	353,92
63	<i>3-bromo-N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) anilina</i>	1,31	358,64
64	<i>rac-3-(((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) amino) benzonitrilo</i>	1,24	331,17

ES 3 015 725 T3

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS A)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
65	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-5-cloro-2-metilanilina	1,32	354,13
66	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-cloro-4-fluoroanilina	1,29	358,12
67	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-cloro-4-(trifluorometil) anilina	1,32	408,09
68	rac-3-bromo-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-4-fluoroanilina	1,28	402,06
69	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) benzo-[d]-tiazol-6-amina	1,25	363,13
70	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-2-metilbenzo-[d]-tiazol-6-amina	1,23	377,14
71	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-cloro-5-(trifluorometil) anilina	1,31	408,13
72	rac-3-bromo-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-5-cloroanilina	1,33	420,01
73	rac-3, 5-di-bromo-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) anilina	1,34	463,92
74	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3, 4-dicloroanilina	1,32	374,06
75	rac-3-bromo-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-4-cloroanilina	1,32	419,99
76	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) anilina	1,12	306,18
77	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) benzo-[b]-tiefen-6-amina	1,2	362,04
78	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-cloro-5-metoxi-anilina	1,29	369,81

ES 3 015 725 T3

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS A)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
79	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-5-cloro-2-fluoroanilina	1,31	357,91
80	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-2, 5-dimetilbenzo-[d]-tiazol-6-amina	1,25	391,18
81	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-2-clorobenzo-[d]-tiazol-6-amina	1,29	397,11
82	rac-5-bromo-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-2-metilanilina	1,31	400,1
83	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-4-cloroanilina	1,27	340,07
84	rac-3-(((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) amino)-5-fluoro-benzonitrilo	1,24	349,18
85	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-fluoroanilina	1,26	324,21
86	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-(trifluorometil) anilina	1,29	374,2
87	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3, 5-difluoroanilina	1,27	342,15
88	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-fluoro-5-metoxi-anilina	1,25	353,95
89	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-fluoro-5-metilanilina	1,28	337,95
90	3-bromo-N-((1RS, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-5-fluoroanilina	1,3	401,8
91	N-((1RS, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-cloro-5-fluoroanilina	1,3	358,18
92	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-metilanilina	1,12	320,25

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS A)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
93	rac-N-((1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-2-metil-1H-benzo-[d]-imidazol-6-amina	0,91	360,23
94	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-2, 3-difluoroanilina	1,26	342,14
95	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-amina	0,98	420,18
96	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-3-cloroquinolin-2-amina	1,01	405,14
97	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) piridin-2-amina	0,87	307,12
129	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-naftalen-2-amina	1,28	356,13
130	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-naftalen-1-amina	1,29	356,13
131	N-((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil)-1, 5-dimetil-1H-pirazol-3-amina	0,88	324,17
132 *	rac-(1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-(3-clorofenil) cicloheptan-1-amina	1,36	353,82
133 *	rac-(1R, 2R)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-N-(3, 5-diclorofenil) cicloheptan-1-amina	1,39	388,20

* preparado a partir de óxido de ciclohepteno

Intermediario 98: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-hidroxi-2, 2-dimetil-8-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) hexahidropiran[3, 2-d] [1, 3]dioxin-6-carboxilato de metilo

5 A una solución del intermediario 5a (120 mg, 0,279 mmol, 1 eq) en DMF (2,4 mL), se le agrega NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 11,3 mg, 0,282 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se le agrega sulfato de dimetilo (0,029 mL, 0,307 mmol), y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfría, se apaga con agua, y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl (10 mL), se secan con MgSO₄ y se evaporan. El producto se purifica por medio de CombiFlash, columna 24 g RediSep, del 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en hexano. El producto se aísla como un sólido incoloro. LCMS (A): t_R = 0,88 minutos; [M + H]⁺ = 444,20.

Intermediario 99: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetoxi)-2, 2-dimetil-8-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-hexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxilato de metilo

15 A una solución del intermediario 98 (650 mg, 1,47 mmol, 1 eq) en DMF (15 mL) se le agregan, a temperatura ambiente, bromoacetato de ter-butilo (409 mg, 2,05 mmol) y NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 78 mg, 2,05 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfría, se apaga con agua, y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa

saturada de NaCl (10 mL), se secan con MgSO₄ y se evaporan. El producto se purifica por medio de CombiFlash, columna 24 g RediSep, del 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en hexano. El producto se aísla como un sólido incoloro. LCMS (A): t_R = 1,05 minutos; [M + H]⁺ = 558,01.

5 **Intermediario 100a: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetoxi)-2, 2-dimetil-8-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-hexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico**

10 A una solución del intermediario 99 (673 mg, 1,21 mmol, 1 eq) en THF, MeOH y H₂O (21 mL, 3: 2: 1) a 0 °C, se le agrega LiOH (44 mg, 1,81 mmol), y la mezcla se agita durante 1 h. Se agrega LiOH adicional (44 mg, 1,81 mmol), y la mezcla se agita durante 0,5 horas. Se agrega HCl acuoso 1 N para mantener un pH de 4, y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl (10 mL), se secan con MgSO₄ y se evaporan. El producto se aísla como un sólido incoloro. LCMS (A): t_R = 0,96 minutos; [M + H]⁺ = 543,99.

Intermediario 100b: Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetoxi)-8-(4-(2, 3-difluoro-4-metil-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico

Este compuesto se prepara en analogía al intermediario 100a a partir del ácido correspondiente.

15 **Intermediario 101: 2-(((4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-6-(((1S, 2S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi) ciclohexil) (3, 5-diclorofenil) carbamoil)-2, 2-dimetil-8-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-hexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-7-il)oxi) acetato de ter-butilo**

El compuesto se prepara a partir del intermediario 100a y el intermediario 56 de acuerdo con el procedimiento general B.

20 LCMS (A): t_R = 1,43 minutos; [M + H]⁺ = 899,17.

Intermediario 102: 2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3, 5-diclorofenil) ((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) carbamoil)-5-hidroxi-6-(hidroxi-metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi) acetato de ter-butilo

25 A una solución del intermediario 101 (450 mg, 0,50 mmol) en 1, 4-dioxano (24 mL) y agua (12 mL) se le agrega por goteo, a 0 °C, TFA (3,1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agrega NaHCO₃ acuoso saturado para mantener el pH de 8, y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl (10 mL), se secan con MgSO₄ y se evaporan. El producto se aísla como un aceite amarillento. LCMS (A): t_R = 1,10 minutos; [M + H]⁺ = 745,19.

30 Los siguientes intermediarios se preparan en un procedimiento de 2 pasos a partir de los materiales de partida correspondientes en analogía al ácido 6a.

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS A)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
103a	Ácido (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-carboxílico	0,89	460,09
103b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-cloro-4, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxilato de metilo	0,91	460,06
104a	Ácido (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-carboxílico	0,90	460,01
104b	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,83	445,96

ES 3 015 725 T3

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS A)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
104c	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-acetoxi-8-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,90	487,96
105a	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,90	503,91
105b	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,83	491,85
106a	Ácido (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-carboxílico	0,87	487,92
106b	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,80	473,91
107	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-fluoro-2-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,83	421,91
108	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,81	437,75
109	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-bromo-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,88	486,02
110	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3, 4-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,81	425,99
111	Ácido (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-carboxílico	0,83	421,97

ES 3 015 725 T3

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS A)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
112	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(2, 3-difluoro-4-metil-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,87	440,12
113	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4, 5-difluoro-2-metoxi-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,85	456,09
114	Ácido (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-carboxílico	0,89	505,92
115	Ácido (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-carboxílico	0,89	460,03
116	Ácido (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-carboxílico	0,86	441,86
117	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,91	476,09
118	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,82	433,02
119	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-cloro-2, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,88	460,06
120	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3, 4-difluoro-5-metoxi-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,86	456,08

ES 3 015 725 T3

Intermediario	Compuesto	t _R [min] (LC-MS A)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
121	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,83	453,69
122	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,94	508,00
123	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-fluoro-5-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,83	422,00
124	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-metoxi-2, 2-dimetil-8-(4-(2-metilbenzo-[d]-tiazol-6-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-hexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,80	461,08
125	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-fluoronaftalen-1-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,87	458,01
126a	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-cloro-tiazol-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,73	430,98
126b	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-cloro-tiazol-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-hidroxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,64	416,90
127	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-clorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,84	424,02
128	Ácido (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-bromo-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-7-metoxi-2, 2-dimetilhexahidropirano [3, 2-d] [1, 3] dioxin-6-carboxílico	0,86	469,54

B - Preparación de los Ejemplos**Procedimiento general A: Acoplamiento de amida con T3P**

5 A una solución del componente de ácido (1 eq) y el intermediario de amina (1,1 eq) en DMF (5 mL por mmol), se le agregan DIPEA (1,5 eq) y T3P (solución al 50 por ciento en EA, 1,5 eq), y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la conversión se completa. Después de un procesamiento acuoso (EA/dil HCl) los productos se purifican como se describe en los procedimientos generales.

Procedimiento general B: Acoplamiento de amida con POCl₃/piridina

10 A una solución del componente de ácido (1 eq) y el intermediario de amina (1,2 eq) en DCM (10 mL por mmol) a 0 °C, se le agrega por goteo oxocloruro de fósforo (V) (solución 1 M en piridina, 0,451 mL, 0,451 mmol, 1 eq) dentro de 2 a 3 minutos. La mezcla se agita a 0 °C durante 10 minutos, y entonces se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se apaga con ácido cítrico al 10 por ciento y se extrae dos veces con EA. Las capas orgánicas se lavan con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran. Los productos se purifican como se describe en los procedimientos generales.

Procedimiento general C: Desprotección con AcOH acuoso

15 El intermediario protegido (Pg de acetal y/o sililo) (1 eq) se pone a reflujo en AcOH/H₂O 1: 1 (5 mL por mmol) hasta completarse la reacción. Los productos se purifican como se describe en los procedimientos generales.

Procedimiento general D: Desprotección con CSA en MeOH

20 Se agrega CSA (0,1 eq) al intermediario protegido con isopropilideno (1 eq) en MeOH (5 mL por mmol), y se calentó a reflujo hasta completarse la reacción. Los productos se purifican como se describe en los procedimientos generales.

Procedimiento general E: Desprotección de acetato con K₂CO₃ en MeOH

Se agrega K₂CO₃ (0,1 eq) al intermediario protegido con acetato (1 eq) en MeOH (5 mL por mmol), y se agita a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. Los productos se purifican como se describe en los procedimientos generales.

25 Los compuestos de los ejemplos enlistados en la siguiente Tabla 1 se preparan por medio de la aplicación ya sea de los procedimientos A o B mencionados anteriormente en el acoplamiento con los ácidos 1 a 9, 98 a 128 y las aminas 10 a 97, y 129 a 133. Los compuestos finales se obtienen por medio de la desprotección a través del empleo de los procedimientos C, D o E.

Tabla 1:

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z [M + H] ⁺
1	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-bencil-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,86 (A)	577,23
2	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorobencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,90 (A)	611,01
3	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-etinilbencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,89 (A)	601,22
4	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-fenil-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-	0,89 (A)	591,26

ES 3 015 725 T3

	carboxamida		
5	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(4-clorobencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,90 (A)	611,03
6	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-clorobencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,90 (A)	611,25
7	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,94 (A)	645,28
8	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-cloropiridin-4-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,76 (A)	612,22
9	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((2-(trifluorometil) piridin-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,85 (A)	646,10
10	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((4-(trifluorometil) piridin-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,84 (A)	646,09
11	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(2-(trifluorometil) bencil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,00 (A)	659,32
12	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-clorobencil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,97 (A)	625,28
13	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((3-(trifluorometil) piridin-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,89 (A)	646,08
14	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((2-metil-1H-imidazol-4-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,61 (A)	582,10

ES 3 015 725 T3

15	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((2-amino-4-clorotiazol-5-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,76 (A)	633,24
16	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(isoxazol-4-ilmetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,75 (A)	568,28
17	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-clorofuran-2-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,88 (A)	601,26
18	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(isotiazol-4-ilmetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,77 (A)	584,28
19	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,61 (A)	582,15
20	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((2-bromotiazol-4-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,85 (A)	661,99
21	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((2-morfolino-tiazol-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,67 (A)	669,36
22	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-clorotiofen-2-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,91 (A)	617,23
23	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-clorotiazol-2-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,85 (A)	618,25

ES 3 015 725 T3

24	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,76 (A)	582,09
25	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((3-(trifluorometil) piridin-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,95 (A)	660,33
26	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((2-(trifluorometil) piridin-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,92 (A)	660,36
27	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((4-(trifluorometil) pirimidin-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,84 (A)	647,37
28	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4, 6-dimetoxipirimidin-5-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,82 (A)	639,4
29	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((4-metil-pirimidin-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,72 (A)	593,37
30	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((5-metil-1H-imidazol-4-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,6 (A)8	595,38
31	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4-cloro-isotiazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,88 (A)	632,30
32	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida [1, 3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)]-β-D-galacto-piranos-1-carboxamida]	0,81 (A)	595,18
33	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((3-metiltiofen-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,95 (A)	611,36

ES 3 015 725 T3

34	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida [1, 3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il) metil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil))-β-D-galacto-piranos-1-carboxamida]	0,91 (A)	594,38
35	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-clorotiofen-2-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,96 (A)	631,31
36	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((4-metiliazol-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,80 (A)	612,36
37	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,68 (A)	595,18
38	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((2-metiltiofen-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,96 (A)	611,37
39	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(2-metoxibencil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,95 (A)	621,18
40	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2, 6-dimetoxibencil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,96 (A)	651,19
41	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,63 (A)	581,24
42	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-ilo	0,69 (A)	623,14
43	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-ilo	0,80 (A)	623,14

ES 3 015 725 T3

44	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-etil-1H-pirazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,84 (A)	609,30
45	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-isopropil-1H-pirazol-5-il) metil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,86 (A)	623,29
46	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,88 (A)	635,29
47	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1, 3-dimetil-1H-pirazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,79 (A)	609,27
48	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-indol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,99 (A)	644,29
49	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo	0,77 (A)	605,16
50	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo	0,83 (A)	639,14
51	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo	0,81 (A)	619,22
52	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo	0,74 (A)	587,18

ES 3 015 725 T3

53	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorobencil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,98 (A)	624,96
54	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo [1, 3-di-desoxi-2-O-acetil-3-[4-(4-metil-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-(N-(3-trifluorometilfenil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil))-β-D-galacto-piranososa-1-carboxamida]	1,00 (A)	683,20
55	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-ilo	0,99 (A)	687,02
56	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida [1, 3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-(N-(3, 4-difluorofenil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil))-β-D-galacto-piranososa-1-carboxamida]	0,96 (A)	612,99
Ejemplo de Ref. 57	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,92 (A)	612,99
58	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida [1, 3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-(N-(3-clorofenil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil))-β-D-galacto-piranososa-1-carboxamida]	0,97 (A)	611,01
Ejemplo de Ref. 59	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,94 (A)	611,02
60	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida [1, 3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-(N-(3, 5-diclorofenil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil))-β-D-galacto-piranososa-1-carboxamida]	1,01 (A)	645,01
Ejemplo de Ref. 61	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,98 (A)	644,92

ES 3 015 725 T3

62	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-il-acetato	1,10 (D)	651,50
63	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo	1,13 (D)	669,50
64	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,11 (E)	691,37
65	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-cloroquinolin-2-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,20 (D)	676,32
66	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-4, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,13 (D)	661,26
67	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,14 (D)	661,50
68	acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo	1,20 (E)	703,39
69	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,14 (D)	706,60
70	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,11 (D)	688,36
71	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-clorotiazol-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,96 (E)	632,28
72	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,16 (E)	610,18

ES 3 015 725 T3

73	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(3-metoxifenil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,03 (E)	571,30
74	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida [1, 3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-N-(3-cloro-5-cianofenil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil))-β-D-galacto-piranos-1-carboxamida]	1,06 (E)	600,27
75	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluoro-2-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,09 (E)	614,28
76	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,09 (E)	630,20
77	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,08 (E)	644,51
78	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,21 (E)	628,05
79	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(3-metoxifenil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida [1, 3-di-desoxi-2-O-metil-3-[4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il]-N-(3-metoxifenil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil))-β-D-galacto-piranos-1-carboxamida]	1,08 (E)	589,24
80	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,11 (E)	618,28
81	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-metilfenil)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,09 (E)	598,30
82	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-metoxifenil)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-	1,08 (E)	614,30

ES 3 015 725 T3

	carboxamida		
83	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-metilfenil)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (E)	607,30
84	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromofenil)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,15 (E)	639,00
85	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorofenil)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,13 (E)	593,20
86	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cianofenil)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,04 (D)	584,40
87	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(metoxi-d ₃)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,24 (E)	648,20
88	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,11 (E)	636,10
89	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(5-cloro-2-metilfenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,22 (E)	625,33
90	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (E)	629,26
91	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-4-(trifluorometil)-fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,26 (D)	679,22
92	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-	1,19 (E)	675,11

ES 3 015 725 T3

	carboxamida		
93	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,05 (D)	634,33
94	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(2-metilbenzo-[d]-tiazol-6-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,09 (E)	648,27
95	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)-fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,26 (E)	679,31
96	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,25 (E)	690,67
97	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-di-bromofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,27 (E)	735,05
98	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 4-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,23 (E)	645,79
99	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-4-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,24 (E)	691,16
100	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-fenil-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,04 (E)	577,20

ES 3 015 725 T3

101	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(3-metoxifenil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,12 (E)	607,31
102	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(benzo-[b]-tiofen-6-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,18 (E)	633,25
103	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,17 (D)	657,14
104	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (E)	641,20
105	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,17 (E)	629,27
106	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2, 5-dimetilbenzo-[d]-tiazol-6-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,10 (E)	662,24
107	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-clorobenzo-[d]-tiazol-6-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,18 (E)	668,10
108	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-metoxifenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,10 (E)	632,31
109	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(5-bromo-2-metilfenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,23 (E)	671,15
111	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(4-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,18 (D)	611,40

ES 3 015 725 T3

112	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,15 (E)	681,00
113	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,10 (E)	620,23
114	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,11 (E)	595,20
115	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,07 (E)	602,24
116	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(3-(trifluorometil)-fenil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (E)	645,20
117	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,15 (D)	613,40
118	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-fluoro-5-metoxifenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,16 (D)	625,40
119	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-fluoro-5-metilfenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,17 (E)	609,28
120	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,21 (D)	675,40

ES 3 015 725 T3

121	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,20 (D)	629,40
122	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(m-tolil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,15 (E)	591,20
123	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(2-metil-1H-benzo-[d]-imidazol-6-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,72 (D)	631,40
129	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-4, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,28 (E)	663,18
130	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-4, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (D)	629,29
131	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-4-(4-(3-cloro-4, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,09 (E)	650,12
132	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-4, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (E)	653,29
133	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,17 (E)	634,83
134	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,17 (E)	611,27

ES 3 015 725 T3

135	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,13 (E)	618,40
136	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,22 (E)	673,22
137	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-cianofenil)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,18 (E)	680,16
138	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromofenil)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,21 (E)	655,26
139	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,27 (E)	643,20
140	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metilfenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,14 (D)	614,29
141	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metoxifenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,14 (D)	630,32
142	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,10 (D)	600,25
143	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,20 (E)	609,20
	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-bromo-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-		

ES 3 015 725 T3

144	carboxamida	1,28 (D)	689,18
145	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-bromo-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (D)	680,22
146	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-bromo-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metilfenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,16 (E)	659,47
147	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-bromo-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,24 (D)	673,30
148	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-bromo-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,11 (D)	646,16
149	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-bromo-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,21 (D)	655,26
150	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-bromo-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metoxifenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,15 (E)	676,18
151	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,29 (E)	707,06
152	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,20 (D)	675,11

ES 3 015 725 T3

153	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(benzo-[d]-tiazol-5-il)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,10 (E)	695,90
154	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,21 (E)	698,24
155	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,16 (E)	681,66
156	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,29 (E)	662,30
157	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (D)	652,98
158	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,26 (D)	642,43
159	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,16 (E)	632,22
160	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,23 (D)	671,40
161	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,12 (E)	616,36
162	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 4-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (D)	627,30
	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-		

ES 3 015 725 T3

163	carboxamida	1,25 (E)	689,10
164	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,16 (D)	657,21
165	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,16 (E)	680,27
166	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,34 (E)	679,13
167	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,24 (D)	646,27
168	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-4-(4-(3, 4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,14 (E)	667,44
169	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3, 4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,24 (E)	669,18
170	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,11 (E)	614,32
171	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(2, 3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,14 (E)	632,25
172	ácido 2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3-cloro-5-cianofenil) ((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) carbamoil)-4-(4-(2, 3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-6-(hidroximetil) tetrahydro-2H-piran-3-	1,00 (D)	677,30

ES 3 015 725 T3

	il)oxi)-acético		
173	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(2, 3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-morfolin-2-oxoetoxi) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,03 (E)	745,43
174	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(4, 5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,13 (E)	648,40
175	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,19 (E)	698,20
176	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,15 (E)	682,27
177	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,28 (E)	706,84
178	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,18 (E)	652,26
179	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,24 (E)	645,06
180	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,28 (E)	677,80

ES 3 015 725 T3

181	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,07 (D)	625,33
182	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-2, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,18 (E)	653,02
183	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 4-difluoro-5-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,21 (E)	657,90
184	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,11 (E)	646,90
185	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,26 (D)	700,30
186	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,20 (E)	651,88
187	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,16 (E)	634,33
188	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-metoxifenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,16 (D)	646,93
189	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,30 (D)	661,30
190	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluoro-5-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	0,92 (D)	614,40

ES 3 015 725 T3

191	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2-metilbenzo-[d]-tiazol-6-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,11 (E)	664,00
192	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(4-fluoronaftalen-1-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,25 (E)	661,00
193	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-clorotiazol-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(2, 3-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,97 (E)	600,10
194	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(piridin-2-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,01 (E)	578,20
197	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(naftalen-2-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	1,00 (A)	627,15
198	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(naftalen-1-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,99 (A)	627,14
199	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(1, 5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,88 (A)	595,14
200	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,96 (A)	657,91
201	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(4-clorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida	0,92 (A)	616,02

202	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	0,95 (A)	661,95
205	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metoxifenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	0,91 (A)	620,99
206	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metilfenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	0,91 (A)	605,00
207	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxicicloheptil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,00 (A)	625,08
208	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxicicloheptil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida	1,04 (A)	659,00

Ejemplo 195: Ácido 2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3, 5-diclorofenil) ((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) carbamoil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)-acético

5 A una solución del intermediario 102 (373 mg, 0,5 mmol, 1 eq) en DCM (3 mL) se le agrega a temperatura ambiente TFA 2 M (1,20 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evapora. El producto se aísla como una sal de TFA. LCMS (A): $t_R = 0,90$ minutos; $[M + H]^+ = 689,18$.

Ejemplo 196: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-3-(2-hidroxi-etoxi)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida

10 A una solución del ejemplo 195 (54 mg, 0,067 mmol, 1 eq) en THF (3 mL) se le agrega, a 0 °C, una solución 2 M de $BH_3 \cdot Me_2S$ en THF (0,14 mL, 4,2 eq), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregan MeOH (1 mL), y una solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 mL), y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl (10 mL) y se evaporan. El producto se purifica por medio de una LC-MS (I). El producto se aísla como un sólido incoloro. LCMS (A): $t_R = 0,90$ minutos; $[M + H]^+ = 689,17$.

15 **Ejemplo 124: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-**

(hidroximetil)-3-(2-morfolin-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

5 A una solución del ejemplo 195 (50 mg, 0,049 mmol, 1 eq) en DMF (1 mL) se le agregan, a temperatura ambiente, HATU (0,040 mL, 2 eq), morfolina (9 µL, 2 eq), y DIPEA (42 µL, 5 eq), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se purifica por medio de una LC-MS (I). El producto se aísla como un sólido incoloro. LCMS (A): $t_R = 0,95$ minutos; $[M + H]^+ = 757,99$.

Se preparan los siguientes compuestos en analogía al ejemplo 124, a partir del ejemplo 195 y la amina correspondiente.

10 **Ejemplo 125: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida**

LCMS (A): $t_R = 0,86$ minutos; $[M + H]^+ = 758,19$.

15 **Ejemplo 126: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida**

LCMS (A): $t_R = 0,86$ minutos; $[M + H]^+ = 758,18$.

Ejemplo 127: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

20 Paso 1: La (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3-(2-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi) piperidin-1-il)-2-oxoetoxi)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida se prepara a partir del ejemplo 195 y la 4-((ter-butildimetilsilil)oxi) piperidina de acuerdo con el procedimiento que se describe para el ejemplo 124.

LCMS (A): $t_R = 1,23$ minutos; $[M + H]^+ = 886,36$.

25 Paso 2: A la solución del silil éter que se describe en los párrafos anteriores (28 mg, 0,032 mmol) en dioxano (3 mL) y agua (1,45 mL), se le agrega TFA (0,4 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agregan el acetato de etilo (10 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 mL) para mantener el pH de 8, la fase de agua se separa y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se evaporan. El producto se purifica por medio de una LC-MS (I). El producto se aísla como un sólido incoloro. LCMS (A): $t_R = 0,88$ minutos; $[M + H]^+ = 772,17$.

30 **Ejemplo 128: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-3-(2-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-2-oxoetoxi)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida**

35 Este compuesto se prepara en un procedimiento de 2 pasos en analogía al ejemplo 127. LCMS (A): $t_R = 0,85$ minutos; $[M + H]^+ = 744,09$.

Ejemplo 203: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-morfolinofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

40 Paso 1: A una solución del intermediario 6a ((0,100 mg, 0,226 mmol, 1 eq), K_2CO_3 (0,156 mg, 1,13 mmol) en DMSO (4 mL), a temperatura ambiente, se le agrega morfolina (0,100 mL, 1,13 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 130 °C durante 40 horas. Se agrega morfolina (0,100 mL), y la mezcla se agita durante 5 días. Se agregan el acetato de etilo y la solución acuosa saturada de NaH_4Cl , para mantener el pH de 6 a 7, la fase de agua se separa y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se evaporan. El producto se purifica por medio de una LC-MS (I). El producto se aísla como un sólido incoloro. LCMS (A): $t_R = 0,86$ minutos; $[M + H]^+ = 511,03$.

45 Paso 2: El acoplamiento de amida del ácido a partir del paso 1 con la amina 56 se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento B.

LCMS (A): $t_R = 1,42$ minutos; $[M + H]^+ = 866,09$.

Paso 3: El producto a partir del paso 2 se desprotege de acuerdo con el procedimiento que se describe para el ejemplo 127, paso 2.

LCMS (A): $t_R = 1,00$ minutos; $[M + H]^+ = 712,03$.

50 **Ejemplo 204: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-((3-hidroxipropil) amino)-fenil)-1H-1,**

2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxamida

El ejemplo 204 se prepara en analogía al ejemplo 203, a través del uso de azetidina en lugar de morfolina, en el paso 1.

5 LCMS (A): $t_R = 0,93$ minutos; $[M + H]^+ = 700,01$.

II. Ensayos biológicos**Evaluación de la actividad inhibidora (IC₅₀) del compuesto**

10 se determina la actividad inhibidora de los compuestos en ensayos de enlace competitivo. Este ensayo espectrofotométrico mide el enlace de la Gal-3 humana (hGal-3) biotinilada o de la Gal-1 humana (hGal-1), respectivamente, con una glicoproteína adsorbida en microplaca, asialofetuína (ASF) (Proc Natl Acad Sci U S A. 26 de marzo de 2013;110 (13): 5052–7). De una manera alternativa, y de preferencia, se puede utilizar una versión de Gal-1 humana en la que las seis cisteínas son sustituidas por serinas.

15 Dicho de una manera breve, los compuestos se diluyen en serie en DMSO (diluciones de procesamiento). las placas de 384 pozos recubiertas con ASF se complementan con 22,8 μ L por pozo de hGal-3 o hGal-1 biotinilada en un regulador de ensayo (es decir, de 300 a 1000 ng por mL de hGal-3 o hGal-1 biotinilada) al que se le agregan 1,2 μ L de las diluciones de procesamiento del compuesto, y se mezclan.

20 Las placas se incuban durante 3 horas a 4 °C, luego se lavan con el regulador de ensayo frío (3 x 50 μ L), se incuban durante 1 hora con 25 μ L por pozo de una solución de estreptavidina y peroxidasa (diluida en un regulador de ensayo en 80 ng por mL) a 4 °C, seguida por los pasos adicionales de lavado con el regulador de ensayo (3 x 50 μ L). Por último, se agregan 25 μ L por pozo del sustrato de ABTS. Se registra la OD (410 nm) después de 30 a 45 minutos, y se calculan los valores de IC₅₀.

Los valores de IC₅₀ calculados pueden fluctuar dependiendo del desempeño diario del ensayo. Las fluctuaciones de esta clase son conocidas por las personas con experiencia en este campo. Los valores de IC₅₀ a partir de varias mediciones se dan como los valores promedio.

25

Tabla 2 - Actividad sobre hGal-3 (IC₅₀ en μ M):

Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μ M]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μ M]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μ M]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μ M]
1	0,154	2	0,301	3	0,471	4	0,677
5	0,174	6	0,071	7	0,057	8	0,169
9	0,147	10	0,122	11	0,055	12	0,052
13	0,255	14	0,564	15	0,419	16	0,476
17	0,281	18	0,179	19	0,403	20	0,352
21	0,112	22	0,167	23	0,403	24	0,294
25	0,280	26	0,159	27	0,264	28	0,165
29	0,232	30	0,575	31	0,311	32	0,122

ES 3 015 725 T3

Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]
33	0,127	34	0,069	35	0,210	36	0,231
37	0,337	38	0,207	39	0,224	40	0,199
41	0,464	42	0,212	43	0,076	44	0,179
45	0,421	46	0,160	47	0,151	48	0,344
49	0,129	50	0,053	51	0,058	52	0,191
53	0,868	54	0,020	55	0,031	56	0,042
Ejemplo de Ref. 57	1,37	58	0,021	Ejemplo de Ref. 59	0,679	60	0,016
Ejemplo de Ref. 61	0,511	62	0,141	63	0,138	64	0,123
65	0,196	66	0,095	67	0,042	68	0,044
69	0,084	70	0,090	71	0,143	72	0,031
73	0,069	74	0,044	75	0,050	76	0,042
77	0,037	78	0,026	79	0,062	80	0,025
81	0,073	82	0,017	83	0,026	84	0,025
85	0,035	86	0,111	87	0,007	88	0,013
89	0,010	90	0,026	91	0,147	92	0,018
93	0,020	94	0,031	95	0,016	96	0,014
97	0,013	98	0,033	99	0,032	100	0,073
101	0,036	102	0,043	103	0,025	104	0,019

ES 3 015 725 T3

Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]
105	0,014	106	0,056	107	0,317	108	0,024
109	0,017	111	0,158	112	0,008	113	0,018
114	0,049	115	0,025	116	0,026	117	0,038
118	0,026	119	0,030	120	0,021	121	0,019
122	0,043	123	0,085	124	0,012		
125	0,009	126	0,016	127	0,012	128	0,013
129	0,032	130	0,053	131	0,034	132	0,013
133	0,022	134	0,063	135	0,052	136	0,025
137	0,024	138	0,043	139	0,027	140	0,033
141	0,056	142	0,077	143	0,024	144	0,061
145	0,018	146	0,050	147	0,071	148	0,081
149	0,085	150	0,062	151	0,037	152	0,062
153	0,025	154	0,023	155	0,024	156	0,014
157	0,019	158	0,015	159	0,012	160	0,011
161	0,025	162	0,032	163	0,018	164	0,058
165	0,034	166	0,022	167	0,064	168	0,025
169	0,014	170	0,018	171	0,012	172	0,011
173	0,009	174	0,040	175	0,013	176	0,015
177	0,013	178	0,026	179	0,010	180	0,011

ES 3 015 725 T3

Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-3 [μM]
181	0,029	182	0,035	183	0,009	184	0,029
185	0,232	186	0,017	187	0,037	188	0,044
189	0,011	190	0,017	191	0,041	192	0,021
193	0,143	194	0,011	195	0,009	196	0,021
197	0,097	198	0,117	199	0,321	200	0,008
201	0,020	202	0,021	203	0,024	204	0,021
205	0,087	206	0,126	207	0,049	208	0,062

Tabla 3 - Actividad sobre hGal-1 (IC₅₀ en μM):

Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]
1	6,495	2	22,8	3	> 100	4	> 100
5	18,2	6	1,920	7	1,235	8	2,49
9	1,64	10	1,69	11	0,497	12	0,497
13	7,25	14	40,6	15	3,181	16	28,3
17	23,1	18	11,6	19	37,6	20	11,7
21	10,7	22	86,6	23	22,7	24	25,9
25	4,92	26	0,338	27	3,20	28	3,97
29	4,405	30	10,4	31	1,48	32	0,905
33	0,962	34	0,863	35	1,63	36	1,03

ES 3 015 725 T3

Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]
37	5,77	38	1,68	39	2,96	40	4,67
41	12,350	42	34,5	43	2,67	44	0,974
45	1,43	46	0,497	47	1,04	48	2,24
49	1,94	50	7,58	51	11,2	52	1,60
53	10,8	54	2,66	55	0,828	56	0,417
Ejemplo de Ref. 57	13,2	58	0,729	Ejemplo de Ref. 59	6,65	60	0,665
Ejemplo de Ref. 61	6,41	62	0,939	63	1,020	64	0,980
65	6,770	66	0,534	67	0,610	68	1,170
69	2,570	70	0,615	71	1,310	72	0,058
73	1,545	74	0,161	75	0,259	76	0,901
77	0,140	78	0,192	79	2,110	80	0,383
81	1,320	82	1,160	83	2,320	84	1,900
85	1,690	86	1,850	87	0,173	88	0,157
89	0,076	90	0,358	91	1,540	92	0,340
93	0,163	94	0,254	95	0,398	96	0,403
97	0,266	98	0,169	99	0,377	100	18,630
101	0,800	102	1,240	103	0,238	104	1,185
105	0,136	106	0,143	107	1,200	108	1,575

ES 3 015 725 T3

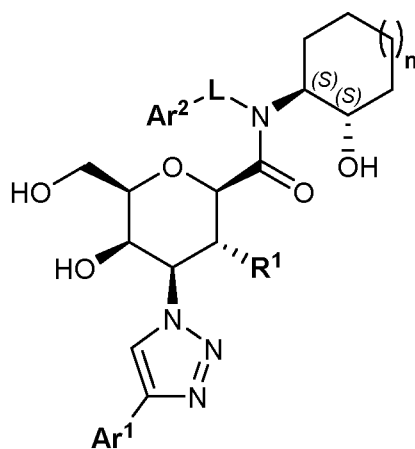
Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]
109	0,100	111	4,220	112	0,150	113	0,520
114	2,010	115	1,000	116	1,950	117	0,978
118	1,480	119	1,830	120	0,422	121	0,449
122	4,750	123	5,880	124	0,226		
125	0,134	126	0,134	127	0,181	128	0,177
129	0,141	130	0,924	131	0,224	132	0,140
133	0,184	134	0,761	135	0,270	136	0,323
137	0,318	138	0,935	139	0,860	140	0,671
141	1,560	142	1,670	143	1,410	144	0,726
145	0,218	146	0,751	147	0,530	148	0,343
149	0,707	150	0,671	151	1,130	152	3,140
153	1,079	154	0,957	155	1,505	156	1,380
157	0,709	158	0,798	159	0,528	160	1,765
161	2,170	162	0,134	163	1,275	164	1,940
165	0,792	166	1,340	167	1,240	168	0,672
169	0,333	170	0,569	171	0,238	172	0,421
173	0,5089	174	0,750	175	0,386	176	0,682
177	0,852	178	0,123	179	0,591	180	1,200
181	0,618	182	0,267	183	0,516	184	0,282

ES 3 015 725 T3

Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]	Ejemplo	IC ₅₀ de Gal-1 [μM]
185	1,370	186	0,210	187	0,359	188	1,120
189	0,257	190	0,239	191	1,140	192	1,140
193	0,605	194	2,740	195	0,096	196	0,161
197	6,830	198	> 100	199	18,000	200	0,158
201	0,242	202	0,341	203	0,678	204	0,273
205	1,820	206	1,340	207	1,790	208	0,586

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

5 en el que:

n representa el número entero 1 o 2;

Ar¹ representa:

• arilo que está mono-, di-, tri-, tetra- o penta- sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de halógeno; metilo; ciano; metoxilo; trifluorometilo; trifluorometoxilo; NR^{N11}R^{N12}, en el que R^{N11} representa hidrógeno y R^{N12} representa hidroxi-alquilo de C₂ a C₃ o R^{N11} y R^{N12} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 6 miembros que se selecciona a partir de morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, en el que dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está insustituido o mono-sustituido con hidroxilo;

• heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está insustituido, mono- o di-sustituido de una forma independiente, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de halógeno, metilo, ciano y metoxilo; o

• heteroarilo de 9 o 10 miembros, en el que dicho heteroarilo de 9 o 10 miembros está insustituido o mono-sustituido de una forma independiente con metilo;

R¹ representa:

• hidroxilo;

• alcoxilo de C₁ a C₃;

• -O-CO-alquilo de C₁ a C₃;

• -O-CH₂-CH₂-OH; u

• -O-CH₂-CO-R^{1X} en el que R^{1X} representa:

➤ -hidroxilo;

➤ morfolin-4-ilo; o

➤ -NR^{N21}R^{N22}, en el que R^{N21} y R^{N22} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 6 miembros que se selecciona a partir de azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, en el que dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está mono-sustituido con hidroxilo;

30 L representa un enlace directo, metileno o etileno; y

Ar² representa:

• fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está insustituido o mono-, di- o tri- sustituido de una forma independiente; en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma

independiente a partir de alquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo de C₃ a C₆, -CH₂-cicloalquilo de C₃ a C₆, fluoroalquilo de C₁ a C₃, fluoroalcoxilo de C₁ a C₃, alcoxilo de C₁ a C₃, halógeno, morfolin-4-ilo, amino, etinilo y ciano;

- heteroarilo bicíclico de 9 miembros o heteroarilo bicíclico de 10 miembros, en el que dicho heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros está insustituido, mono- o di- sustituido de una forma independiente, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de metilo, metoxilo y halógeno; o

- naftilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar¹ representa un fenilo, el cual está mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de halógeno, metilo, ciano y metoxilo;

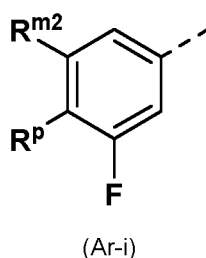
en el que por lo menos uno de los sustituyentes se une en una posición *meta* o *para* de dicho fenilo,

➤ en el que, si está presente, el sustituyente en la posición *para* de preferencia se selecciona a partir de halógeno, metilo, ciano y metoxilo; y

➤ en el que, si está presente, el sustituyente en la posición *meta* es de preferencia halógeno;

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar¹ representa un grupo fenilo de la estructura:



en el que:

- R^{m2} representa halógeno; y
- R^p representa hidrógeno, halógeno, metilo, ciano o metoxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ representa metoxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que L representa un enlace directo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Ar² representa:

- fenilo, el cual está insustituido, mono- o di- sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de alquilo de C₁ a C₄, fluoroalquilo de C₁ a C₃, alcoxilo de C₁ a C₃, halógeno, etinilo y ciano; o

- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está insustituido, mono- o di- sustituido de una forma independiente, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de alquilo de C₁ a C₄, -CH₂-cicloalquilo de C₃ a C₆, fluoroalquilo de C₁ a C₃, alcoxilo de C₁ a C₃, halógeno, morfolin-4-ilo y amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Ar² representa:

- fenilo, el cual está mono- o di- sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de fluoroalquilo de C₁ a C₃ y halógeno; o

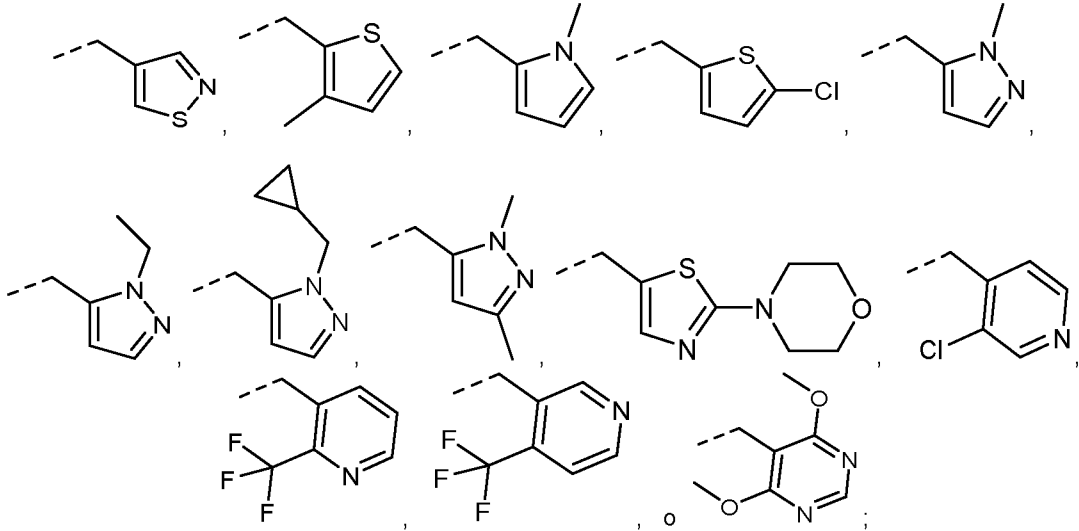
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está mono- o di- sustituido de

una forma independiente, en el que los sustituyentes se seleccionan de una forma independiente a partir de alquilo de C₁ a C₄ y fluoroalquilo de C₁ a C₃;

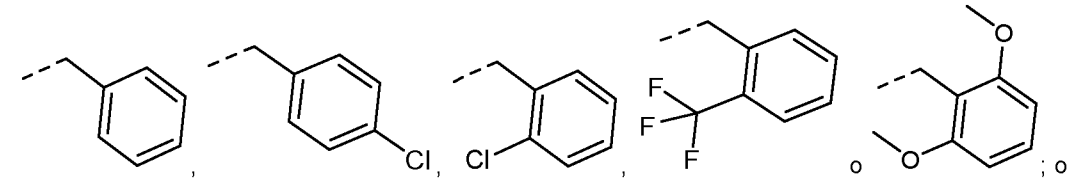
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el fragmento -L-Ar² representa:

5 A)

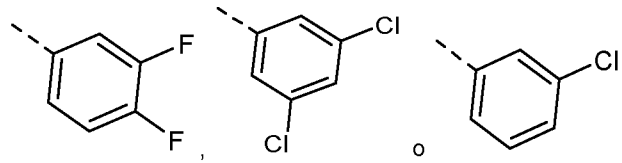


B)

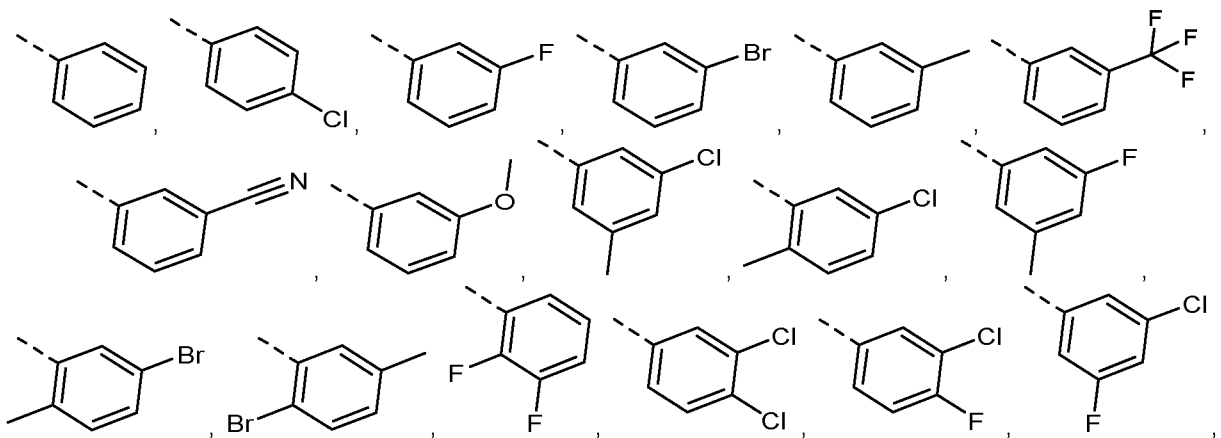


10

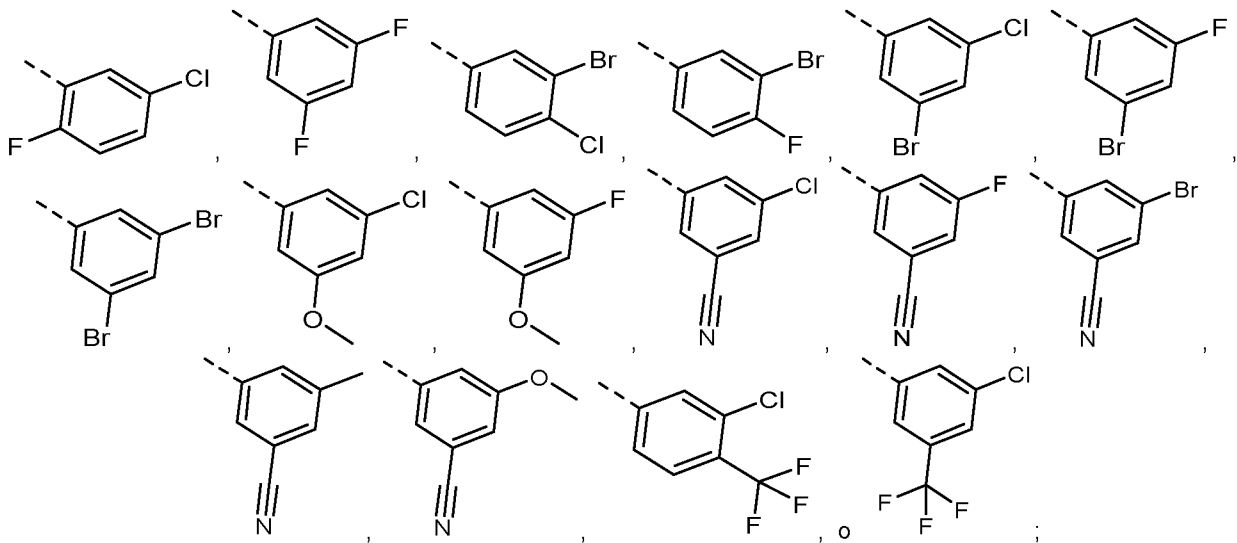
C)



D)

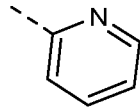


15

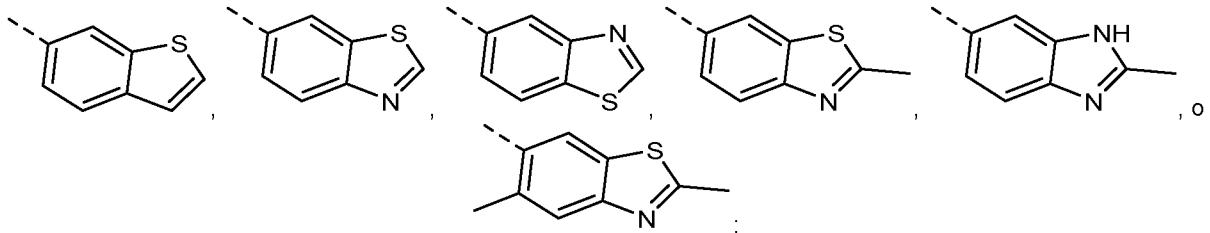


E)

5

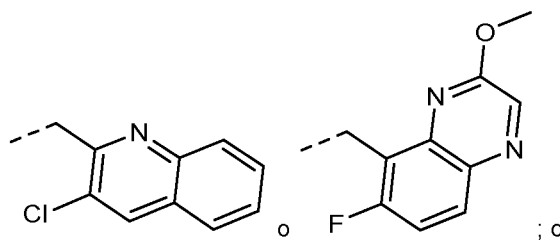


F)

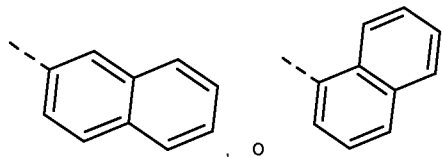


G)

10



H)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que n representa el número entero 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto mencionado es:

ES 3 015 725 T3

- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-bencil-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorobencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-etinil-bencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-fenil-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(4-clorobencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-clorobencil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-cloro-piridin-4-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((2-(trifluorometil) piridin-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((4-(trifluorometil) piridin-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoksi-N-(2-(trifluorometil) bencil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-clorobencil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroxi metil)-3-metoksi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 25 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((3-(trifluorometil) piridin-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((2-metil-1H-imidazol-4-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((2-amino-4-cloro-tiazol-5-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(isoxazol-4-il-metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-cloro-furan-2-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(isotiazol-4-il-metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 40 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((2-bromo-tiazol-4-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((2-morfolino-tiazol-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-cloro-tiofen-2-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 45 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-cloro-tiazol-2-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il) metil)-

ES 3 015 725 T3

- 4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((3-(trifluorometil) piridin-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((2-(trifluorometil) piridin-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((4-(trifluorometil) pirimidin-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4, 6-dimetoxi-pirimidin-5-il) metil)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((4-metil-pirimidin-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((4-metil-1H-imidazol-4-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4-cloro-isotiazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((3-metil-tiofen-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-cloro-tiofen-2-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 25 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((4-metil-tiazol-5-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((2-metil-tiofen-3-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(2-metoxibencil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2, 6-dimetoxibencil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-il-acetato;
- 40 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-etil-1H-pirazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-((1-isopropil-1H-pirazol-5-il) metil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 45 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-(ciclopropil-metil)-1H-pirazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1, 3-dimetil-1H-pirazol-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxi ciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

ES 3 015 725 T3

- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-((1-metil-1H-indol-2-il) metil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- 5 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- 10 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) ((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorobencil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- 15 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- 25 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-cloroquinolin-2-il) metil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-cloro-4, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 35 acetato de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-2-(((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) (2-(trifluorometil) bencil) carbamoil)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3-ilo;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 40 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-tiazol-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-3, 5-dihidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-N-(2-(trifluorometil) bencil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 45 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(3-metoxifenil) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-

ES 3 015 725 T3

- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-dicloro fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 4-difluoro fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(benzo-[d]-tiazol-5-il)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-dicloro fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-ciano fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 4-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 25 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 4-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-ciano fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-dicloro fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 4-difluoro fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-4-(4-(3, 4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3, 4-dicloro-5-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 40 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(2, 3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- ácido 2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3-cloro-5-cianofenil) ((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) carbamoil)-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;
- 45 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(2, 3-difluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-(2-morfolin-2-oxoetoxi) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(4, 5-difluoro-2-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S,

ES 3 015 725 T3

- 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-dicloro fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-2, 3-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-ciano fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-2, 5-difluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-ciano fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 4-difluoro-5-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-ciano fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 25 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ciano-5-metoxifenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 4-diclorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluoro-5-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(2-metilbenzo-[d]-tiazol-6-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(4-fluoronaftalen-1-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-cloro-tiazol-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(2, 3-difluorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 40 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(piridin-2-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(naftalen-2-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 45 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-N-(naftalen-1-il)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(1, 5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;

- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-bromo-5-cianofenil)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(4-(4-clorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-bromo-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-cloro-5-cianofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metoxi fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-metil fenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-clorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxicicloheptil)-6-(hidroxi metil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxicicloheptil)-6-(hidroxi metil)-3-metoxi-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroxi metil)-3-(2-morfolin-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroxi metil)-3-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroxi metil)-3-(2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroxi metil)-3-(2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetoxi)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-3-(2-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-2-oxoetoxi)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 25 ácido 2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3, 5-diclorofenil) ((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil) carbamoil)-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-acético;
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-3-(2-hidroxi-etoxi)-6-(hidroximetil)-4-(4-(3, 4, 5-trifluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- 30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-morfolinofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida; o
- (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-diclorofenil)-4-(4-(3, 5-difluoro-4-((3-hidroxi-propil) amino)-fenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)-5-hidroxi-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(hidroximetil)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
11. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la prevención o el tratamiento de fibrosis de órganos; enfermedades y trastornos del hígado; enfermedades y trastornos cardiovasculares; enfermedades de células proliferativas y cánceres; enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes; enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal; enfermedades y trastornos del tracto urinario; enfermedades y trastornos pancreáticos; enfermedades y trastornos asociados con una angiogénesis anormal; enfermedades y trastornos asociados con el cerebro; dolor neuropático y neuropatía periférica; enfermedades y trastornos oculares; lesión renal aguda y enfermedad crónica del riñón; enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales; o rechazo de trasplante.
- 40 14. Uso de un compuesto de acuerdo con una 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 el tratamiento de fibrosis de órganos; enfermedades y trastornos del hígado; enfermedades y trastornos cardiovasculares; enfermedades de células proliferativas y cánceres; enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes;
- 50

enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal; enfermedades y trastornos pancreáticos; enfermedades y trastornos asociados con una angiogénesis anormal; enfermedades y trastornos asociados con el cerebro; dolor neuropático y neuropatía periférica; enfermedades y trastornos oculares; lesión renal aguda y enfermedad crónica del riñón; enfermedades y trastornos pulmonares intersticiales; o rechazo de trasplante.