

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391035 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.06

(22) Дата подачи заявки  
2021.10.05

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

(54) СПИРОПРОИЗВОДНЫЕ АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИДОВ

(31) PCT/EP2020/077968

(32) 2020.10.06

(33) EP

(86) PCT/EP2021/077381

(87) WO 2022/073969 2022.04.14

(71) Заявитель:  
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД  
(CH)

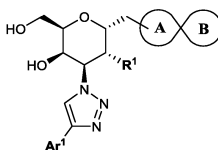
(72) Изобретатель:

Болли Мартин, Гэтфилд Джон,  
Гризостоми Коринна, Ремен Любош,  
Загер Кристоф, Цумбрунн Корнелия  
(CH)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



где Ar<sup>1</sup>, A, B и R<sup>1</sup> являются такими, как описано в описании, их получению, к их фармацевтически приемлемым солям и к их применению в качестве лекарственных средств, к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I), и, в особенности, к их применению в качестве ингибиторов галектина-3.

A1

202391035

202391035

A1

## СПИРОПРОИЗВОДНЫЕ АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИДОВ

5 Настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I), которые являются ингибиторами галектина-3, и их применению для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, которые имеют отношение к связыванию галектина-3 с природными лигандами. Изобретение также касается родственных аспектов, включая способы получения  
10 соединений, фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений Формулы (I), и их медицинское применение в качестве ингибиторов галектина-3. Соединения Формулы (I), в особенности, можно применять в качестве отдельных средств или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами.

15 Галектины определяют как семейство белков на основе консервативных  $\beta$ -галактозид-связывающих сайтов, обнаруженных в их характеристических  $\sim 130$  аминокислотных (ак) доменах распознавания углеводов (CRD) (Barondes SH и др., Cell 1994; 76, 597-598). Последовательности геномов человека, мыши и крысы показывают существование по меньшей мере 16 консервативных галектинов и  
20 галектин-подобных белков в одном геноме млекопитающего (Leffler H. и др., Glycoso $\dot{c}$ ij. J. 2002, 19, 433-440). До настоящего времени было идентифицировано три подкласса галектинов: прототипические галектины, содержащие один домен распознавания углеводов (CRD); химерный галектин, состоящий из необычных tandemных повторов богатых пролином и глицином коротких участков, слитых с  
25 CRD; и галектины типа tandemных повторов, содержащие два отдельных CRD в tandemе, соединенных линкером (Zhong X., Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197–203). Поскольку галектины могут связываться либо двухвалентно, либо мультивалентно, они могут, например, попеременно сшивать гликоконъюгаты клеточной поверхности, запуская клеточные сигнальные события. Благодаря  
30 этому механизму, галектины модулируют широкий спектр биологических процессов (Sundblad V. и др., Histol Histopathol 2011; 26: 247-265).

Галектин-3 (Gal-3), единственный химерный тип в семействе галектинов, имеет у человека молекулярную массу 32–35 кДа и состоит из 250 аминокислотных остатков, высококонсервативного CRD и атипичного N-

терминального домена (ND). Галектин-3 является мономерным вплоть до высоких концентраций (100 мкМ), но может агрегировать с лигандами при гораздо более низких концентрациях, чему способствует его N-терминальная не-CRD область посредством механизма олигомеризации, который еще не полностью понятен (Johannes, L. и др., *Journal of Cell Science* 2018; 131, jcs208884).

Gal-3 широко распространен в организме, но уровень экспрессии различается в разных органах. В зависимости от его внеклеточной или внутриклеточной локализации, он может проявлять широкий спектр биологических функций, включая иммуномодуляцию, взаимодействие хозяин-патоген, ангиогенез, миграцию клеток, заживление ран и апоптоз (Sundblad V. и др., *Histol Histopathol* 2011; 26: 247-265). Gal-3 экспрессируется на высоком уровне во многих опухолях и типах клеток человека, таких как миелоидные клетки, воспалительные клетки (макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы, Т-клетки, эозинофилы и т. д.), фибробласты и кардиомиоциты (Zhong X. и др., *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019; 46:197–203), что указывает на то, что Gal-3 вовлечен в регуляцию воспалительных и фиброзирующих процессов (Henderson NC. и др., *Immunological Reviews* 2009; 230: 160-171; Sano H. и др., *J Immunol*. 2000; 165(4):2156-64). Кроме того, уровни экспрессии белка Gal-3 повышающе регулируются при определенных патологических состояниях, таких как новообразования и воспаление (Chiariotti L. и др., *Glycoconjugate Journal* 2004 19, 441–449; Farhad M. и др., *OncoImmunology* 2018, 7:6, e1434467).

Существует несколько линий доказательств, подтверждающих функциональное вовлечение Gal-3 в развитие воспалительных/аутоимунных заболеваний, таких как астма (Gao P. и др. *Respir Res*. 2013, 14:136; Rao SP и др. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4:68), ревматоидный артрит, множественный склероз, диабет, бляшковидный псориаз (Lacina L. и др. *Folia Biol (Praha)* 2006; 52(1-2):10-5), атопический дерматит (Saegusa J. и др. *Am J Pathol*. 2009, 174(3):922-31), эндометриоз (Noel JC и др. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011 19(3):253-7) или вирусный энцефалит (Liu FT и др., *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1253:80-91; Henderson NC, и др., *Immunol Rev*. 2009;230(1):160-71; Li P и др., *Cell* 2016; 167:973-984). Недавно было обнаружено, что Gal-3 является ключевым элементом хронического воспаления и развития фиброгенеза в органах, например, печени (Henderson NC и др., *PNAS* 2006; 103: 5060-5065; Hsu DK и др. *Int J Cancer*. 1999, 81(4):519-26), почке (Henderson NC и др., *Am. J. Pathol*. 2008; 172:288-298;

Dang Z. и др. *Transplantation*. 2012, 93(5):477-84), легком (Mackinnon AC и др., *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2012, 185: 537-546; Nishi Y. и др. *Allergol Int.* 2007, 56(1):57-65), сердце (Thandavarayan RA и др. *Biochem Pharmacol.* 2008, 75(9):1797-806; Sharma U. и др. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(3):H1226-32), а также нервной системе (Burguillos MA и др. *Cell Rep.* 2015, 10(9):1626-1638), и неоваскуляризации роговицы (Chen WS. и др., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017, т. 58, 9-20). Кроме того, было обнаружено, что Gal-3 ассоциирован с кожными утолщениями келоидных тканей (Arciniegas E. и др., *The American Journal of dermatopathology* 2019; 41(3):193-204) и системным склерозом (SSc), в особенности, с фиброзом кожи и пролиферативной васкулопатией, наблюдаемыми при таком состоянии (Taniguchi T. и др. *J Rheumatol.* 2012, 39(3):539-44). Было обнаружено, что Gal-3 повышающе регулируется у пациентов, страдающих ассоциированной с хроническим заболеванием почек (CKD) почечной недостаточностью, и, в особенности, у пациентов, страдающих диабетом. Интересно, что данные, полученные от этой популяции пациентов, показали корреляцию между повышающей регуляцией Gal-3 в клубочках и наблюдаемым выделением белка с мочой (Kikuchi Y. и др. *Nephrol Dial Transplant.* 2004,19(3):602-7). Кроме того, недавнее проспективное исследование, проводимое с 2018 г, продемонстрировало, что более высокие уровни Gal-3 в плазме ассоциированы с повышенным риском развития CKD, особенно в популяции, страдающей гипертонией (Rebholz CM. и др. *Kidney Int.*, янв. 2018; 93(1): 252–259). Gal-3 сильно повышен при сердечно-сосудистых заболеваниях (Zhong X. и др. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019, 46(3):197-203), таких как атеросклероз (Nachtigal M. и др. *Am J Pathol.* 1998; 152(5):1199-208), коронарная болезнь сердца (Falcone C. и др. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011, 24(4):905-13), сердечная недостаточность и тромбоз (Nachtigal M. и др., *Am J Pathol.* 1998; 152(5):1199-208; Gehlken C. и др., *Heart Fail Clin.* 2018,14(1):75-92; DeRoo EP. и др., *Blood.* 2015, 125(11):1813-21). Концентрация Gal-3 в крови повышена у пациентов с ожирением и диабетом и ассоциирована с более высоким риском микро- и макрососудистых осложнений (таких как сердечная недостаточность, нефропатия/ретинопатия, периферическая артериальная болезнь, цереброваскулярное нарушение или инфаркт миокарда) (Qi-hui-Jin и др. *Chin Med J (Англ.)*. 2013,126(11):2109-15). Gal-3 оказывает влияние на онкогенез, прогрессирующее злокачественное новообразование и метастазирование (Vuong

L. и др., *Cancer Res* 2019 (79) (7) 1480-1492), и было показано, что он играет роль проопухолевого фактора, действуя в пределах микросреды опухоли для подавления иммунного надзора (Ruvolo PP. и др. *Biochim Biophys Acta.*, март 2016 г, 1863(3):427-437; Farhad M. и др. *Oncoimmunology*, 20 февраля 2018 г;7(6):e1434467). Среди злокачественных новообразований, которые экспрессируют высокий уровень Gal-3, выявлены рак щитовидной железы, центральной нервной системы, языка, молочной железы, желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки, печени, параситовидной железы, слюнных желез, а также лимфома, карцинома, немелкоклеточный рак легкого, меланома и нейробластома (Sciacchitano S. и др. *Int J Mol Sci*, 26 января 2018 г, 19(2):379).

Помимо этого, предполагается, что ингибирование Gal-3 полезно при лечении COVID-19 (Caniglia JL и др. *PeerJ* 2020, 8:e9392) и гриппа H5N1 (Chen YJ и др. *Am. J. Pathol.* 2018, 188(4), 1031-1042), возможно, благодаря противовоспалительному действию.

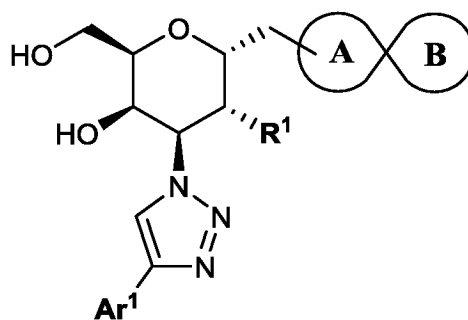
Недавно было показано, что ингибиторы Gal-3 оказывают положительные эффекты при применении в комбинированной иммунотерапии (Galectin Therapeutics. Press Release, 7 февраля 2017 г) и при идиопатическом пульмональном фиброзе (Galecto Biotech. Press Release, 10 марта 2017 г), а также при NASH циррозе (05 декабря 2017 г). WO20180209276, WO2018209255 и WO2019089080 раскрывают соединения, обладающие аффинностью связывания с галектиновыми белками, для лечения системных нарушений резистентности к инсулину. Таким образом, ингибиторы Gal-3, отдельно или в комбинации с другими видами терапии, могут быть полезными для предотвращения или лечения заболеваний или нарушений, таких как фиброз органов, сердечно-сосудистые заболевания и нарушения, острое повреждение почек и хроническое заболевание почек, заболевания и нарушения печени, интерстициальные заболевания и нарушения легких, глазные заболевания и нарушения, клеточно-пролиферативные заболевания и злокачественные новообразования, воспалительные и аутоиммунные заболевания и нарушения, заболевания и нарушения желудочно-кишечного тракта, заболевания и нарушения поджелудочной железы, заболевания и нарушения, ассоциированные с аномальным ангиогенезом, заболевания и нарушения головного мозга,

невропатическая боль и периферическая невропатия, и/или отторжение трансплантата.

Несколько публикаций и заявок на патент описывают синтетические ингибиторы Gal-3, которые изучаются в качестве антифибротических агентов (см.,  
 5 например, WO2005113568, WO2005113569, WO2014067986, WO2016120403, US20140099319, WO2019067702, WO2019075045, WO2014078655, WO2020078807 и WO2020078808). WO2002057284, WO2005113569 и WO2014078655 раскрывают широкий генерический спектр ингибиторов галектинов в бета-конфигурации. WO2016120403, WO2020104335, WO2021001528, WO2021038068 и  
 10 WO2021004940 раскрывают широкий генерический спектр альфа-D-галактозидных ингибиторов галектинов.

Настоящее изобретение обеспечивает новые соединения Формулы (I), которые являются ингибиторами галектина-3 в альфа-конфигурации. Соединения настоящего изобретения, таким образом, могут быть полезными для  
 15 предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, при которых показана модуляция связывания Gal-3 с его природными углеводными лигандами.

1) В первом варианте осуществления, изобретение относится к соединению  
 20 Формулы (I)



Формула (I),

где

**Ar<sup>1</sup>** представляет собой

25 • арил (в особенности, фенил), который является незамещенным или моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным (в особенности, ди- или тризамещенным), где заместители независимо выбирают из галогена, метила, циано, метокси, трифторметила и трифторметокси;

[в подварианте осуществления указанный арил представляет собой фенил, который является ди- или тризамещенным, где по меньшей мере один из указанных заместителей присоединен в *мета*- или в *пара*-положении указанного фенила; где, в частности, такой заместитель в *пара*-положении, если он присутствует, выбирают из галогена и метила];

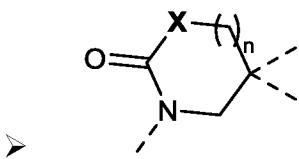
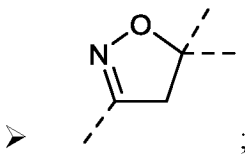
- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена, метила, циано и метокси; или
- 9- или 10-членный гетероарил, где указанный 9- или 10-членный гетероарил независимо является незамещенным или монозамещенным посредством метила;

$R^1$  представляет собой

- гидроксид;
- $C_{1-4}$ -алкокси (в особенности, метокси);
- $-O-CO-C_{1-3}$ -алкил;
- $O-CO-NH-R^{N11}$ , где  $R^{N11}$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ -алкил;
- $-O-CH_2-C_1$ -фторалкил; или
- $-O-CH_2-CO-R^{1X}$ , где  $R^{1X}$  представляет собой
  - гидроксид;
  - $C_{1-3}$ -алкокси (в особенности, метокси);
  - морфолин-4-ил; или
  - $-NR^{N21}R^{N22}$ , где  $R^{N21}$  и  $R^{N22}$  оба независимо представляют собой водород или метил; и

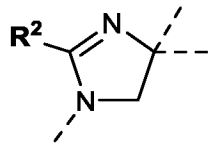


представляет собой спироциклический фрагмент, где: кольцо **A** представляет собой гетероциклоалкилен, выбранный из



, где **X** представляет собой азот или кислород, и **n** представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, **X** представляет собой азот

и  $n$  представляет собой целое число 0 или 1; или  $X$  представляет собой кислород и  $n$  представляет собой целое число 0); и где в случае, если  $X$  представляет собой азот, указанный азот является незамещенным или монозамещенным посредством  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, указанный азот является незамещенным);



5        ➤    и        , где  $R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил); и

кольцо **B** представляет собой

➤  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил, где указанный  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают  
10 из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила, изопропила);  $C_{1-3}$ -фторалкила;  $C_{1-4}$ -алкокси; галогена (в особенности, фтора); циано; оксо; гидроксид; гидроксид- $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, 2-гидроксипроп-2-ила); гидроксимино; морфолин-4-ила; и  $-NH-R^{N11}$ , где  $R^{N11}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил (в особенности, изопропил или пент-3-ил),  $C_{2-4}$ -алкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил (в особенности, циклопропил),  
15  $C_{2-3}$ -фторалкил (в особенности, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил),  $-CO-C_{1-4}$ -алкил или  $-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

➤ 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом кислорода; или

➤ 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом азота, где указанный  
20 кольцевой атом азота является незамещенным или монозамещенным посредством  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила),  $-CO-C_{1-4}$ -алкила,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкила,  $-CO-C_{1-4}$ -алкокси или  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкила; и где указанный 4-7-членный гетероциклоалкандиил не несет дополнительного заместителя в дополнение к  
25 указанному заместителю на кольцевом атоме азота, или несет один дополнительный заместитель на кольцевом атоме углерода, который присоединен к указанному кольцевому атому азота, где указанный заместитель представляет собой оксо или  $-CO-OH$ ;

➤ или, в дополнение, кольцо **B** представляет собой мостиковый  
30 бициклический  $C_{6-9}$ -циклоалкандиил (в особенности, бицикло[2,2,1]гептан-2,2-диил или бицикло[3,2,1]-октан-3,3-диил).



В подварианте осуществления варианта 1), кольцо **В** представляет собой мостиковый бициклический  $C_{6-9}$ -циклоалкандиил (в особенности, бицикло[2,2,1]гептан-2,2-диил или бицикло[3,2,1]-октан-3,3-диил).

5 В другом подварианте осуществления варианта 1), кольцо **В** отличается от мостикового бициклического  $C_{6-9}$ -циклоалкандиила.

10 Соединения Формулы (I) содержат пять стереогенных или асимметричных центров, которые расположены на тетрагидропирановом фрагменте и которые находятся в абсолютной конфигурации, изображенной для Формулы (I). Кроме того, соединения Формулы (I) могут содержать один, и возможно, большее число дополнительных стереогенных или асимметричных центров, таких как один или несколько дополнительных асимметричных атомов углерода. Таким образом, соединения Формулы (I) могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или, предпочтительно, в виде чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров могут быть разделены с помощью способа, известного специалисту в данной области  
15 техники.

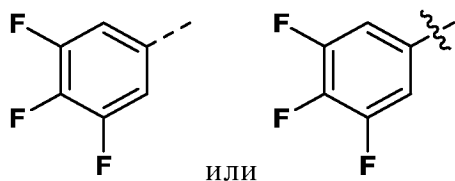
В случае, если отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как находящуюся в определенной абсолютной конфигурации, например, в виде (R)- или (S)-энантиомера, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или родовой структуре) в обогащенной, в  
20 особенности, по существу чистой, энантиомерной форме. Подобным образом, в случае, если конкретный асимметричный центр в соединении обозначают как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации или как находящийся в определенной относительной конфигурации, такое обозначение следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности, по  
25 существу чистой форме, что касается соответствующей конфигурации указанного асимметричного центра.

В случае, если отдельное соединение содержит (в дополнение к тетрагидропирановому фрагменту) один или несколько стереогенных или асимметричных центров, где указанный(-е) один (или несколько) из указанных  
30 стереогенных или асимметричных центров явно не обозначен(-ы) как (R)- или (S)-, следует понимать, что указанный(-е) стереогенный(-е) или асимметричный(-е) центр(-ы) независимо может(-гут) находиться в (R)- или (S)-конфигурации. Подразумевается, что такое название соединения охватывает соединение, в котором такой центр находится в (R)- или (S)-конфигурации, или любую смесь

эпимеров относительно такого центра. Подобным образом, случае, если такой стереогенный или асимметричный центр обозначают как находящийся в (RS)-конфигурации, это означает, что такой стереогенный или асимметричный центр в таком соединении может присутствовать в (R)-конфигурации, в (S)-конфигурации, или в виде, соответствующем любой смеси эпимеров относительно такого центра. В случае, если два или большее число таких стереогенных или асимметричных центров (с необозначенной или обозначенной (RS) конфигурацией) присутствуют в одной молекуле, следует понимать, что, если явно не определено иное, порядок, в котором указана абсолютная конфигурация, не указывает на какую-либо определенную относительную конфигурацию, что касается двух или большего числа центров. Следует понимать, что явно обозначенная(-ые) (R)- или (S)-конфигурация(-и) и необозначенная(-ые) или обозначенная(-ые) (RS)-конфигурация(-и), могут сосуществовать в одной и той же молекуле и должны интерпретироваться соответствующим образом.

В случае некоторых соединений, в которых кольцо **B** представляет собой "C<sub>4.7</sub>-циклоалкандиил, где указанный C<sub>4.7</sub>-циклоалкандиил является моно- или дизамещенным", стереогенные центры на указанном C<sub>4.7</sub>-циклоалкандииле специально не обозначены, что означает, что такие стереогенные центры могут присутствовать в (r,R)- или (s,S)-конфигурации, или в виде, соответствующей любой их смеси. Например, соединение "*трет*-бутил (3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифт орфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азас пиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат" охватывает диастереоизомерно обогащенный, в особенности, по существу чистый, "*трет*-бутил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окс а-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат", диастереоизомерно обогащенный, в особенности, по существу чистый, "*трет*-бутил ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окс а-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат", или любую смесь указанных диастереомеров.

В данной заявке на патент, связь, начерченная пунктирной линией, или прерванная волнистой линией, показывает точку присоединения начерченного радикала. Например, начерченные ниже радикалы



5 описывают 3,4,5-трифторфенильную группу.

Термин "обогащенный", при использовании в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, в особенности, по меньшей мере 90:10 (т.е., с чистотой по меньшей мере 70 мас.%, в особенности, по меньшей мере 90 мас.%), по отношению к  
10 соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Термин "по существу чистый", при использовании в контексте стереоизомеров, следует понимать в рамках настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой по меньшей мере 95 мас.%, в особенности, по меньшей мере 99 мас.%, по отношению к  
15 соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые, в особенности,  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 17), причем такие соединения являются идентичными соединениям Формулы (I) за исключением того, что один или каждый из большего числа атомов заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе.  
20 Изотопно-меченые, в особенности,  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения Формулы (I) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом  $^2\text{H}$  (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному *in-vivo* периоду полувыведения или сниженной необходимой дозировке, или может  
25 привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например улучшается профиль безопасности. В одном варианте  
30

осуществления изобретения, соединения Формулы (I) не являются изотопно-мечеными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения Формулы (I) вообще не являются изотопно-мечеными. Изотопно-меченые соединения Формулы (I) можно  
5 получить по аналогии со способами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием подходящего изотопного варианта пригодных реагентов или исходных веществ.

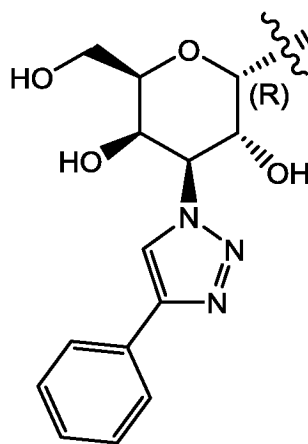
Если для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п. используется форма множественного числа, то подразумевается также одно  
10 единственное соединение, соль, или т.п.

Любую ссылку на соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 17) следует понимать как относящуюся также к солям (и, в особенности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от конкретного случая и целесообразности.

15 Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения изобретения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп  
20 в соединении изобретения. В качестве справочной информации см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Определения, представленные в настоящей заявке, предназначены для  
25 применения равным образом как к соединениям Формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 14), так и, с учетом соответствующих изменений, по всему описанию и формуле изобретения, если только иное недвусмысленным образом изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно ясно, что определение или  
30 предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо от (и в комбинации с) любого(-ым) определения(-ем) или предпочтительного(-ым) определения(-ем) любого или всех других терминов, как определено в настоящей заявке.

В данной заявке на патент, соединения названы с использованием номенклатуры IUPAC, но также могут быть названы и с использованием тривиальной номенклатуры углеводов. Таким образом, фрагмент



5 может быть назван  
 (2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-илом или, альтернативно, 1,3-дидезокси-3-[4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- $\alpha$ -D-галактопиранозид-1-илом, где абсолютная конфигурация атома углерода, несущего точку присоединения к  
 10 остальной части молекулы, соответствует обозначению (2R)-, соответственно, альфа. Например, соединение (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол следует понимать как также относящееся к  
 15 1-(1,3-дидезокси-2-O-метил-3-[4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- $\alpha$ -D-галактопираноза)-1(1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)-метану.

В случаях, когда заместитель указывается в качестве необязательного, следует понимать, что такой заместитель может отсутствовать (т.е. соответствующий остаток является незамещенным, если говорить о таком  
 20 необязательном заместителе), и в этом случае все положения, имеющие свободную валентность (к которым такой необязательный заместитель мог бы быть присоединен, такие как, например, кольцевые атомы углерода и/или кольцевые атомы азота в ароматическом кольце, которые имеют свободную валентность) замещены водородом при необходимости. Подобным образом, в  
 25 случае, если термин "необязательно" используется в контексте (кольцевого) гетероатома(-ов), термин означает, что либо соответствующий(-е)

необязательный(-е) гетероатом(-ы), или т.п., отсутствует(-ют) (т.е. определенный фрагмент не содержит гетероатом(-ы)/представляет собой карбоцикл/или т.п.), либо соответствующий(-е) необязательный(-е) гетероатом(-ы), или т.п., присутствует(-ют), как это определено явным образом. Если явно не указано иное  
 5 в соответствующем варианте осуществления или формуле изобретения, группы, определенные в настоящей заявке, являются незамещенными.

Термин "галоген" означает фтор, хлор или бром, предпочтительно фтор.

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью,  
 10 содержащей от одного до шести атомов углерода. Термин " $C_{x-y}$ -алкил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например,  $C_{1-6}$ -алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Репрезентативными примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил,  
 15 изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил и пент-3-ил. Во избежание неверного толкования следует отметить, что в случае, если группа называется, например, пропил или бутил, то подразумевается *n*-пропил, соответственно, *n*-бутил. В случае, если  $R^2$  представляет собой " $C_{1-4}$ -алкил", термин в особенности, относится к метилу.

20 Термин "гидрокси- $C_{1-4}$ -алкил" относится к  $C_{1-4}$ -алкильной группе согласно приведенному выше определению, в которой один атом водорода заменен на гидрокси. Примером является 2-гидроксипроп-2-ил.

Термин " $C_{x-y}$ -алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкильной группе согласно  
 25 приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Термин " $C_{0-y}$ -алкилен-" относится к прямой связи или к  $-(C_{1-y})$ алкилену- согласно приведенному выше определению. Предпочтительно, точки присоединения  $-C_{1-y}$ -алкиленовой группы соответствуют 1,1-диильной или 1,2-диильной, или 1,3-диильной схеме. В случае, если  $C_{0-y}$ -алкиленовая группа  
 30 используется в комбинации с другим заместителем, термин означает, что либо указанный заместитель присоединен через  $C_{1-y}$ -алкиленовую группу к остальной части молекулы, либо к остальной части молекулы он присоединен непосредственно (т.е.  $C_{0-y}$ -алкиленовая группа представляет собой прямую связь, присоединяющую указанный заместитель к остальной части молекулы).

Термин "фторалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до четырех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин " $C_{x-y}$ -фторалкил" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к фторалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например,  $C_{1-3}$ -фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкильных групп включают трифторметил, дифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил.

Термин "фторалкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин " $C_{x-y}$ -фторалкокси" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к фторалкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например,  $C_{1-3}$ -фторалкокси группа содержит от одного до трех атомов углерода и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкокси групп включают трифторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2-дифторэтокси и 2,2,2-трифторэтокси. Предпочтительными являются  $C_1$ -фторалкокси группы, такие как трифторметокси и дифторметокси.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится, в особенности, к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до семи атомов углерода. Термин " $C_{x-y}$ -циклоалкил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например,  $C_{3-6}$ -циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Репрезентативными примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Предпочтительными являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Указанные циклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

Термин "-С<sub>x-y</sub>-циклоалкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно, точки присоединения любой двухвалентно присоединенной циклоалкильной группы соответствуют 1,1-диальной схеме. В случае, если 5 кольцо В представляет собой "С<sub>4-7</sub>-циклоалкандиол", термин в особенности, относится к циклобутан-1,1-диолу, циклопентан-1,1-диолу, циклогексан-1,1-диолу или циклогептан-1,1-диолу. Указанный "С<sub>4-7</sub>-циклоалкандиол" является незамещенным или замещенными, как это 10 определено явным образом.

Термин "мостиковый бициклический С<sub>6-9</sub>-циклоалкандиол" относится к насыщенной мостиковой бициклической углеводородной кольцевой системе, содержащей от шести до девяти атомов углерода. В случае, если кольцо В представляет собой "мостиковый бициклический С<sub>6-9</sub>-циклоалкандиол", термин в 15 особенности, относится к бицикло[2,2,1]гептан-2,2-диолу или бицикло[3,2,1]-октан-3,3-диолу.

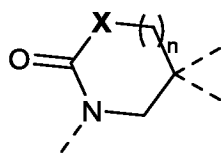
Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-О-, где алкильная группа соответствует приведенному выше определению. Термин "С<sub>x-y</sub>-алкокси" (x и y каждый представляет собой целое 20 число) относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Репрезентативными примерами алкокси групп являются метокси, этокси, изопропокси и *трет*-бутокси. Примерами R<sup>1</sup>, представляющего собой "С<sub>1-4</sub>-алкокси", являются метокси и этокси; наиболее предпочтительным является метокси.

Термин "гетероциклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, и 25 если он явно не определен более широким или более узким образом, относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода (в особенности, один атом 30 кислорода, один атом серы, один атом азота, два атома азота, два атома кислорода, или один атом азота и один атом кислорода). Термин "x-y-членный гетероциклоалкил" относится к указанному гетероциклу, содержащему в общей сложности от x до y кольцевых атомов.

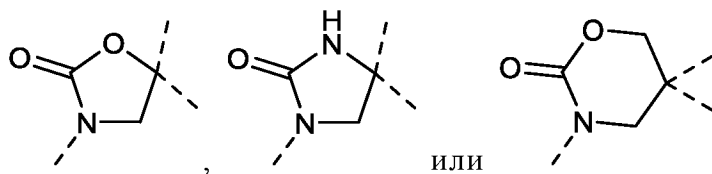


Термин "гетероциклоалкилен", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной гетероциклоалкильной группе согласно приведенному выше определению. Во избежание неверного толкования следует отметить, что в случае, если определенный 4-7-членный гетероциклоалкандиол определяют как содержащий один кольцевой гетероатом (такой как один кольцевой атом кислорода или один кольцевой атом азота), следует понимать, что такой 4-7-членный гетероциклоалкандиол (например, используемый в качестве кольца **B**) содержит строго указанный один кольцевой гетероатом и не содержит дополнительных кольцевых гетероатомов. В случае, если кольцо **B** представляет собой "4-7-членный гетероциклоалкандиол", следует понимать, что такой гетероциклоалкандиол двухвалентно присоединен к кольцу **A** через один кольцевой атом углерода указанного гетероциклоалкандиола. Примером кольца **B**, представляющего собой "4-7-членный гетероциклоалкандиол, содержащий один кольцевой атом кислорода", является тетрагидро-2H-пиран-4,4-диол. Примерами кольца **B**, представляющего собой "4-7-членный гетероциклоалкандиол, содержащий один кольцевой атом азота", являются пиперидин-4,4-диол или азепан-4,4-диол. Указанная гетероциклоалкиленовая группа являются незамещенной или замещенной, как это определено явным образом.

В случае, если кольцо **A** представляет собой гетероциклоалкилен



, указанный гетероциклоалкилен, в особенности, относится к следующим структурам:



Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, предпочтительно фенил, причем указанная арильная группа является незамещенной или замещенной, как это определено явным образом.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, означает 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо,

содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Репрезентативными примерами таких гетероарильных групп являются 5-членные гетероарильные группы, такие как фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил; 6-членные гетероарильные группы, такие как пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил; и 8-10-членные бициклические гетероарильные группы, такие как индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, тиенопиридинил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пирролопиазинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотиазолил.

Вышеупомянутые гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

Термин "гетероарилен", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной гетероарильной группе согласно приведенному выше определению.

Термин "циано" относится к группе  $-CN$ .

Термин "оксо" относится к группе  $=O$ , которая предпочтительно присоединена к атому углерода или серы, присутствующему в цепи или кольце, как, например, в карбонильной группе  $-(CO)-$  (или сульфонильной группе  $-(SO_2)-$ ).

В случаях, когда для описания области числовых значений применяют слово "между", то его следует понимать значащим то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в такой диапазон. Например: если температурный диапазон описывается между  $40\text{ }^{\circ}C$  и  $80\text{ }^{\circ}C$ , то это означает, что конечные точки  $40\text{ }^{\circ}C$  и  $80\text{ }^{\circ}C$  включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X" в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от X минус 10 % X до X плюс 10 % X, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от X минус 5 % X до X

плюс 5 % X. В отдельном случае, касающемся температур, термин "приблизительно", находящийся перед температурой "Y" в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C. Кроме того, термин "комнатная температура", как

5 используется в настоящей заявке, относится к температуре приблизительно 25°C.

Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже:

2) Второй вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является

10 ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена, метила, циано, метокси, трифторметила и трифторметокси (в особенности, галогена или метила).

В подварианте осуществления по меньшей мере один из указанных заместителей присоединен в *мета*- или в *пара*-положении указанного фенила.

3) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с

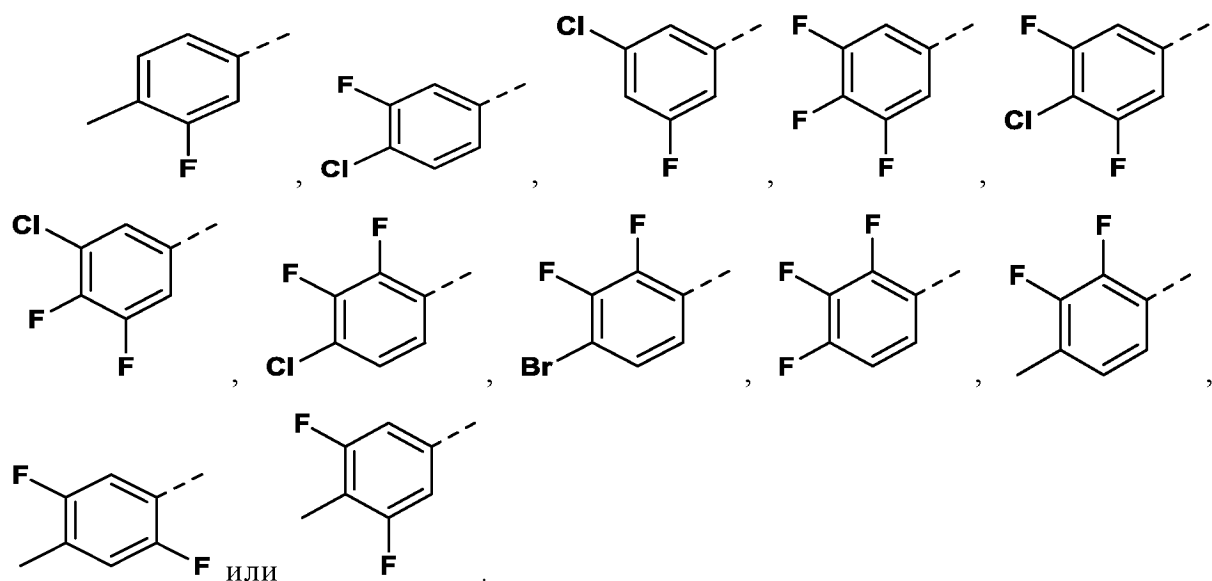
15 вариантом осуществления 1), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена и метила.

4) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с

20 вариантом осуществления 1), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена и метила; где по меньшей мере один из указанных заместителей присоединен в *мета*- и/или в *пара*-положении указанного фенила.

5) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с

25 вариантом осуществления 1), где  $Ar^1$  представляет собой

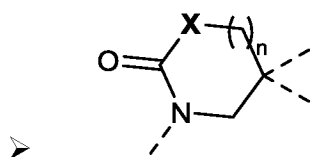
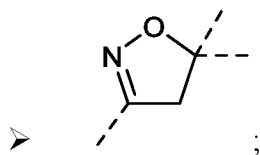


6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где  $R^1$  представляет собой

- гидроксигруппы;
- $C_{1-4}$ -алкокси (в особенности, метокси);
- $-O-CO-C_{1-3}$ -алкил;
- $O-CO-NH-R^{N11}$ , где  $R^{N11}$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ -алкил;
- $-O-CH_2-C_1$ -фторалкил; или
- $-O-CH_2-CO-R^{1X}$ , где  $R^{1X}$  представляет собой
  - -гидроксигруппы; или
  - $C_{1-3}$ -алкокси (в особенности, метокси).

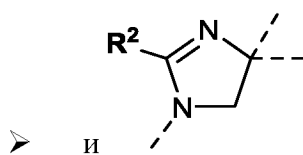
7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где  $R^1$  представляет собой метокси.

8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7), где кольцо **A** представляет собой гетероциклоалкилен, выбранный из



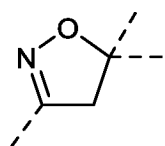
, где **X** представляет собой азот или кислород, и **n** представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности, **X** представляет собой азот

и  $n$  представляет собой целое число 0 или 1; или  $X$  представляет собой кислород и  $n$  представляет собой целое число 0); где в случае, если  $X$  представляет собой азот, указанный азот является незамещенным;



и , где  $R^2$  представляет собой водород или метил.

- 5 9) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7), где кольцо **A** представляет собой гетероциклоалкилен:



- 10 10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), где кольцо **B** представляет собой

- незамещенный  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил;
- $C_{4-7}$ -циклоалкандиил, где указанный  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил является монозамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила, изопропила); галогена (в особенности, фтора); циано; оксо; гидрокси; гидрокси- $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, 2-гидроксипроп-2-ила); морфолин-4-ила; и  $-NH-R^{N11}$ , где  $R^{N11}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил (в особенности, изопропил или пент-3-ил),  $C_{2-4}$ -алкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил (в особенности, циклопропил),  $C_{2-3}$ -фторалкил (в особенности, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил),  $-CO-C_{1-4}$ -алкил или  $-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

- 20 ➤  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил, где указанный  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила) и галогена (в особенности, фтора);

- 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом кислорода; или

- 25 ➤ 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом азота, где указанный атом азота является незамещенным или монозамещенным посредством  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила),  $-CO-C_{1-4}$ -алкила,  $-SO_2-C_{1-4}$ -алкила,  $-CO-C_{1-4}$ -алкокси или  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкила; и где указанный 4-7-членный гетероциклоалкандиил не несет дополнительного заместителя в дополнение к указанному заместителю на
- 30

кольцевом атоме азота, или несет один дополнительный заместитель на кольцевом атоме углерода, который присоединен к указанному кольцевому атому азота, где указанный заместитель представляет собой оксо.

- 11) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), где кольцо **В** представляет собой
- незамещенный  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил (в особенности, циклогексан-1,1-диил или циклогептан-1,1-диил);
  - $C_{4-7}$ -циклоалкандиил (в особенности, циклогексан-1,1-диил), где указанный  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил является монозамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила, изопропила); циано; гидрокси; гидрокси- $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, 2-гидроксипроп-2-ила); и  $-NH-R^{N11}$ , где  $R^{N11}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил (в особенности, изопропил или пент-3-ил),  $C_{2-4}$ -алкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил (в особенности, циклопропил),  $C_{2-3}$ -фторалкил (в особенности, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил),  $-CO-C_{1-4}$ -алкил или  $-CO-C_{1-4}$ -алкокси;
  - $C_{4-7}$ -циклоалкандиил (в особенности, циклогексан-1,1-диил), где указанный  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метил) и галогена (в особенности, фтора);
  - 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом кислорода (в особенности, тетрагидропиран-4,4-диил); или
  - 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом азота (в особенности, пиперидин-4,4-диил или азепан-4,4-диил), где указанный атом азота является незамещенным или монозамещенным посредством  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила),  $-CO-C_{1-4}$ -алкокси или  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкила; и где указанный 4-7-членный гетероциклоалкандиил не несет дополнительного заместителя в дополнение к указанному заместителю на кольцевом атоме азота, или несет один дополнительный заместитель на кольцевом атоме углерода, который присоединен к указанному кольцевому атому азота, где указанный заместитель представляет собой оксо.

12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), где кольцо **В** представляет собой

- циклогексан-1,1-диил или циклогептан-1,1-диил;
- циклогексан-1,1-диил, который является монозамещенным, где заместители выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила, изопропила); циано; гидроксид; гидроксид- $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, 2-гидроксипроп-2-ила); и -NH- $R^{N11}$ , где  $R^{N11}$  представляет собой циклопропил,  $C_{2-3}$ -фторалкил (в особенности, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил), -CO- $C_{1-4}$ -алкил или -CO- $C_{1-4}$ -алкокси;
- циклогексан-1,1-диил, который является дизамещенным, где заместители выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила) и галогена (в особенности, фтора);
- тетрагидропиран-4,4-диил;
- пиперидин-4,4-диил, где атом азота указанного пиперидин-4,4-диила является монозамещенным посредством -CO- $C_{1-4}$ -алкокси или -CO-NH- $C_{1-4}$ -алкила; и где указанный пиперидин-4,4-диил не несет дополнительного заместителя в дополнение к указанному заместителю на кольцевом атоме азота; или
- азепан-4,4-диил, где атом азота указанного азепан-4,4-диила является незамещенным или монозамещенным посредством  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила) или -CO- $C_{1-4}$ -алкокси; и где указанный азепан-4,4-диил не несет дополнительного заместителя в дополнение к указанному заместителю на кольцевом атоме азота, или несет один дополнительный заместитель на кольцевом атоме углерода, который присоединен к указанному кольцевому атому азота, где указанный заместитель представляет собой оксо.

13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), где кольцо **B** представляет собой

- циклогексан-1,1-диил;
- циклогексан-1,1-диил, который является монозамещенным, где заместители выбирают из циано; гидроксид- $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, 2-гидроксипроп-2-ила); и -NH- $R^{N11}$ , где  $R^{N11}$  представляет собой -CO- $C_{1-4}$ -алкил или -CO- $C_{1-4}$ -алкокси;
- циклогексан-1,1-диил, который является дизамещенным посредством фтора; или
- тетрагидропиран-4,4-диил.

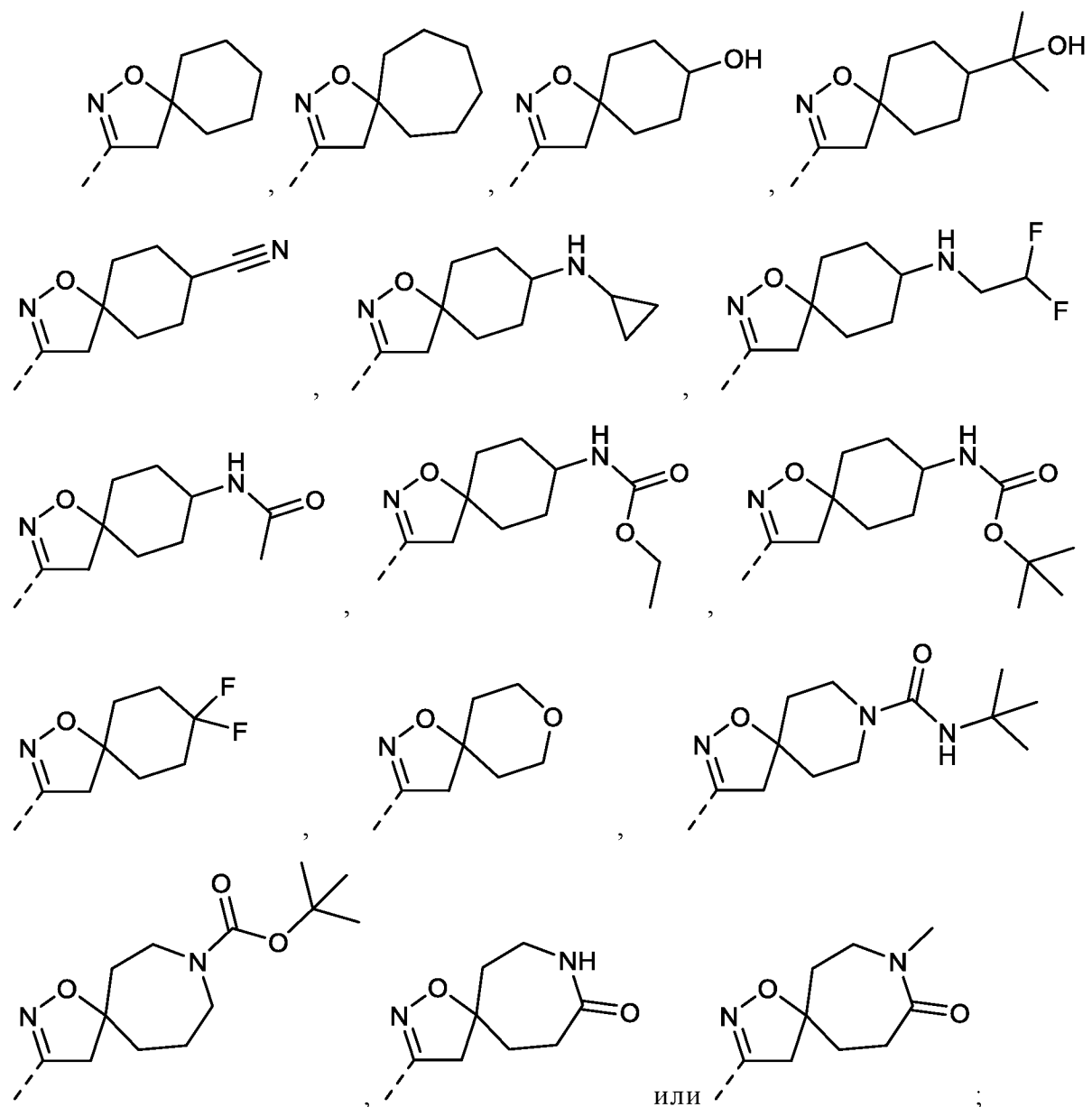
14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7), где



представляет собой спироциклический фрагмент, выбранный из следующих групп:

5

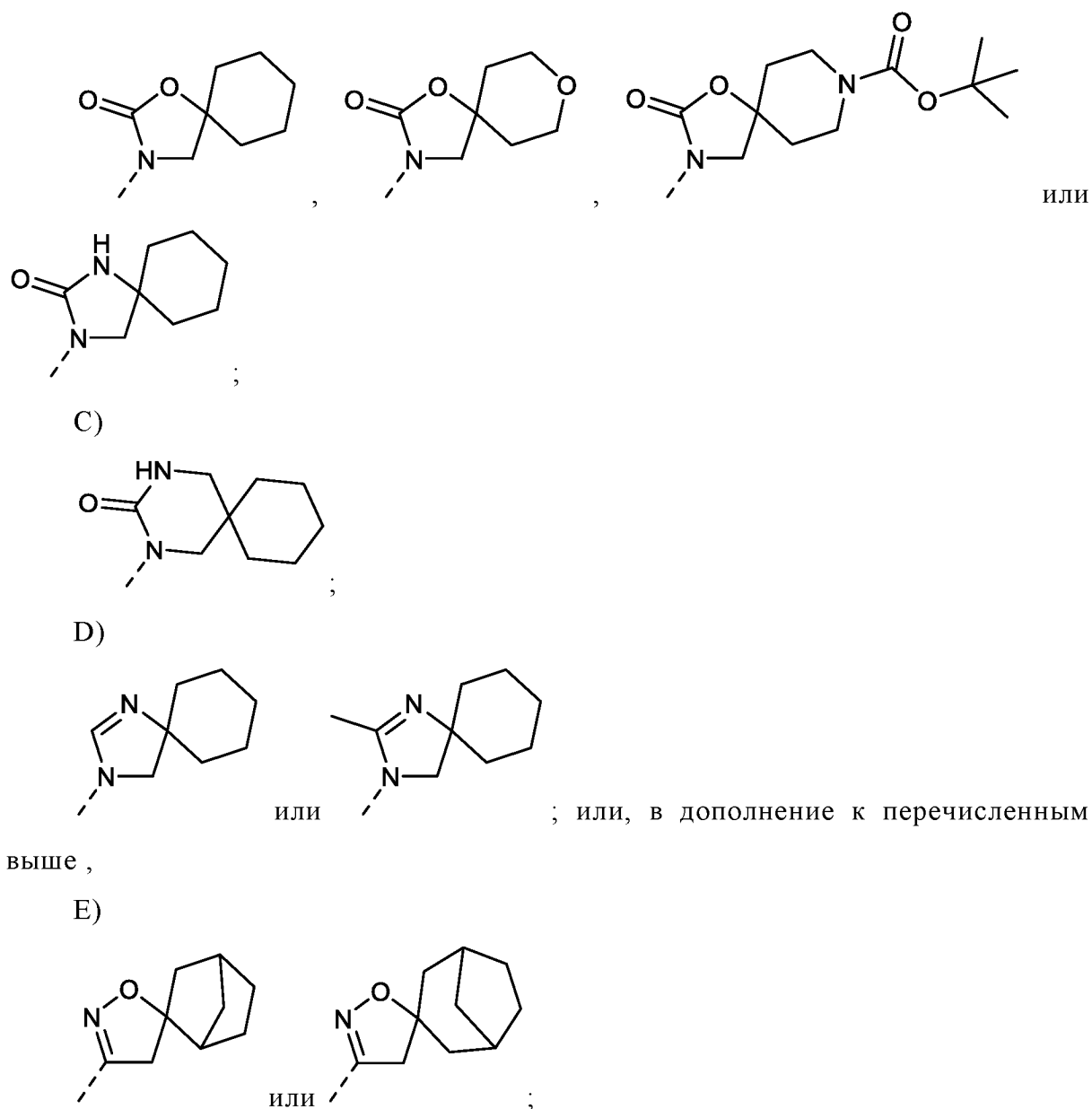
A)



10

B)





5

10

где каждая из вышеуказанных групп А) - Е) представляет собой отдельный подвариант осуществления, и где, кроме того, вышеуказанные группы А) - D) образуют отдельный подвариант осуществления.

15

15) Изобретение, таким образом, относится к соединениям Формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), или к таким соединениям, дополнительно ограниченным характерными признаками любого из вариантов осуществления 2) - 14), при рассмотрении их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений, как дополнительно описано ниже. Во избежание неверного толкования следует отметить, в особенности, что следующие варианты осуществления, относящиеся к

соединениям Формулы (I), таким образом возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+5+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1,  
 7+4+1, 7+5+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+1, 8+5+1, 8+6+1, 8+6+2+1, 8+6+3+1,  
 5 8+6+4+1, 8+6+5+1, 8+7+1, 8+7+2+1, 8+7+3+1, 8+7+4+1, 8+7+5+1, 9+1, 9+2+1,  
 9+3+1, 9+4+1, 9+5+1, 9+6+1, 9+6+2+1, 9+6+3+1, 9+6+4+1, 9+6+5+1, 9+7+1,  
 9+7+2+1, 9+7+3+1, 9+7+4+1, 9+7+5+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+5+1,  
 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+4+1, 10+6+5+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 10+7+3+1,  
 10+7+4+1, 10+7+5+1, 10+8+1, 10+8+2+1, 10+8+3+1, 10+8+4+1, 10+8+5+1,  
 10 10+8+6+1, 10+8+6+2+1, 10+8+6+3+1, 10+8+6+4+1, 10+8+6+5+1, 10+8+7+1,  
 10+8+7+2+1, 10+8+7+3+1, 10+8+7+4+1, 10+8+7+5+1, 10+9+1, 10+9+2+1,  
 10+9+3+1, 10+9+4+1, 10+9+5+1, 10+9+6+1, 10+9+6+2+1, 10+9+6+3+1,  
 10+9+6+4+1, 10+9+6+5+1, 10+9+7+1, 10+9+7+2+1, 10+9+7+3+1, 10+9+7+4+1,  
 10+9+7+5+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+4+1, 11+5+1, 11+6+1, 11+6+2+1, 11+6+3+1,  
 15 11+6+4+1, 11+6+5+1, 11+7+1, 11+7+2+1, 11+7+3+1, 11+7+4+1, 11+7+5+1, 11+8+1,  
 11+8+2+1, 11+8+3+1, 11+8+4+1, 11+8+5+1, 11+8+6+1, 11+8+6+2+1, 11+8+6+3+1,  
 11+8+6+4+1, 11+8+6+5+1, 11+8+7+1, 11+8+7+2+1, 11+8+7+3+1, 11+8+7+4+1,  
 11+8+7+5+1, 11+9+1, 11+9+2+1, 11+9+3+1, 11+9+4+1, 11+9+5+1, 11+9+6+1,  
 11+9+6+2+1, 11+9+6+3+1, 11+9+6+4+1, 11+9+6+5+1, 11+9+7+1, 11+9+7+2+1,  
 20 11+9+7+3+1, 11+9+7+4+1, 11+9+7+5+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+4+1, 12+5+1,  
 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+3+1, 12+6+4+1, 12+6+5+1, 12+7+1, 12+7+2+1, 12+7+3+1,  
 12+7+4+1, 12+7+5+1, 12+8+1, 12+8+2+1, 12+8+3+1, 12+8+4+1, 12+8+5+1,  
 12+8+6+1, 12+8+6+2+1, 12+8+6+3+1, 12+8+6+4+1, 12+8+6+5+1, 12+8+7+1,  
 12+8+7+2+1, 12+8+7+3+1, 12+8+7+4+1, 12+8+7+5+1, 12+9+1, 12+9+2+1,  
 25 12+9+3+1, 12+9+4+1, 12+9+5+1, 12+9+6+1, 12+9+6+2+1, 12+9+6+3+1,  
 12+9+6+4+1, 12+9+6+5+1, 12+9+7+1, 12+9+7+2+1, 12+9+7+3+1, 12+9+7+4+1,  
 12+9+7+5+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+5+1, 13+6+1, 13+6+2+1, 13+6+3+1,  
 13+6+4+1, 13+6+5+1, 13+7+1, 13+7+2+1, 13+7+3+1, 13+7+4+1, 13+7+5+1, 13+8+1,  
 13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+8+4+1, 13+8+5+1, 13+8+6+1, 13+8+6+2+1, 13+8+6+3+1,  
 30 13+8+6+4+1, 13+8+6+5+1, 13+8+7+1, 13+8+7+2+1, 13+8+7+3+1, 13+8+7+4+1,  
 13+8+7+5+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 13+9+3+1, 13+9+4+1, 13+9+5+1, 13+9+6+1,  
 13+9+6+2+1, 13+9+6+3+1, 13+9+6+4+1, 13+9+6+5+1, 13+9+7+1, 13+9+7+2+1,  
 13+9+7+3+1, 13+9+7+4+1, 13+9+7+5+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+4+1, 14+5+1,

14+6+1, 14+6+2+1, 14+6+3+1, 14+6+4+1, 14+6+5+1, 14+7+1, 14+7+2+1, 14+7+3+1, 14+7+4+1, 14+7+5+1.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, "10+9+4+1", например, относится к варианту осуществления 10), зависящему от варианта осуществления 9), зависящего от варианта осуществления 4), зависящего от варианта осуществления 1), т.е. вариант осуществления "10+9+4+1" соответствует соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), дополнительно ограниченным всеми признаками вариантов осуществления 4), 9) и 10).

16) Другой вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), которые выбирают из следующих соединений:

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол;

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

*трет*-бутил

(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифт  
орфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азас  
пиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидрок  
симетил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро  
-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-  
дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетр  
агидро-2H-пиран-3-ол;

*трет*-бутил

((5г,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,  
5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окс  
а-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-бр  
ом-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетраг  
идро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хл  
ор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетраг  
идро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3-фт  
ор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагид  
ро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,5-  
дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетр  
агидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хл  
ор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетраг  
идро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил  
)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-м  
етокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метоксите трагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.6]ундец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

20 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

*трет*-бутил

25 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

*трет*-бутил

((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

30 *трет*-бутил

((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

*трет-бутил*

((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

5

*трет-бутил*

((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

*трет-бутил*

10 ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

15

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

20

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30

(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

5 (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

10 (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

15 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-он;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-(2,2-дифторэтокси)-2-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

метил

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-этокси-2-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-N-метилацетамид;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-1-морфолиноэтан-1-он;

10 метил

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)ацетат;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 *трет*-бутил

(RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-диазаспиро[4.6]ундец-2-ен-8-карбоксилат;

25 (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-диазаспиро[4.6]ундец-2-ен-9-он;

(RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-8-метил-1-окса-2,8-диазаспиро[4.6]ундец-2-ен-9-он;

30 (5RS,8S)-7-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-8-карбоновая кислота;



3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол;

5 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол;

N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид;

10 N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид;

15 N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид;

N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид;

20 этил  
 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

25 этил  
 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

30 этил  
 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(изопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-(циклопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((8-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-(циклопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусная кислота;

20 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусная кислота;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусная кислота;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

N-(трет-бутил)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксамид;

1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)этан-1-он;

*трет*-бутил

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифт  
орфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2-оксо-1-окса  
-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

5 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-и  
л)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-  
окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-и  
л)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,  
10 8-диокса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-и  
л)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,  
3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)  
15 -5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,4-  
дiazаспиро[5.5]ундекан-3-он;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2  
-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((2-метил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил  
)тетрагидро-2H-пиран-3-ол; и

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-диф  
тор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагид  
ро-2H-пиран-3-ол.

17) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте осуществления  
16), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом  
25 осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,5'-изоксазол]-3'-ил)  
метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксимети  
л)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол; и

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-спиро[бицикло[3.2.1]октан-3,5'-изоксазол]-3'-ил)м  
30 етил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)  
-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол.

Соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 17)  
и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в качестве  
лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для

энтерального (такого как, в особенности, пероральное, например, в форме таблетки или капсулы) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

Изготовление фармацевтических композиций можно осуществлять способом, известным любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21-е издание (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений Формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с пригодными, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими веществами-носителями и, при необходимости, обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения/профилактики или лечения заболевания или расстройства, упомянутого в настоящей заявке, включающему введению субъекту фармацевтически активного количества соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 17). В подварианте осуществления изобретения, вводимое количество находится в диапазоне от 1 мг до 1000 мг в сутки.

Во избежание неверного толкования следует отметить, что если соединения описываются как пригодные для предотвращения/профилактики или лечения определенных заболеваний, такие соединения также пригодны для применения для приготовления лекарственного средства для предотвращения/профилактики или лечения указанных заболеваний. Подобным образом, такие соединения также пригодны для способа предотвращения/профилактики или лечения таких заболеваний, включающего введение субъекту (млекопитающему, в особенности, человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества такого соединения.

18) Другой вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 17), которые являются пригодными для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, которые имеют отношение к связыванию галектина-3 с природными лигандами.

Таковыми заболеваниями и нарушениями, которые имеют отношение к связыванию Gal-3 с природными лигандами, являются, в особенности,

заболевания и нарушения, при которых является полезным ингибирование физиологической активности Gal-3, такие как заболевания, в которых принимает участие Gal-3 рецептор, вовлеченный в этиологию или патологию заболевания, или же каким-либо иным образом ассоциированный с по меньшей мере одним симптомом заболевания.

Заболевания или нарушения, которые имеют отношение к связыванию галектина-3 с природными лигандами, в частности, могут быть определены как включающие:

- фиброз органов, включающий:

➤ все формы фиброза легких/пульмонального фиброза, включая все формы фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких, в особенности, идиопатический пульмональный фиброз (альтернативно называемый криптогенный фиброзирующий альвеолит); пульмональный фиброз, вторичный к системному воспалительному заболеванию, такому как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз, SSc), волчанка (системная красная волчанка, SLE), полимиозит, или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD); пульмональный фиброз, вторичный к саркоидозу; ятрогенный пульмональный фиброз, включая вызванный радиоактивным облучением фиброз; индуцированный кремнеземом пульмональный фиброз; индуцированный асбестом пульмональный фиброз; и фиброз плевры;

➤ ренальный фиброз/фиброз почек, включая ренальный фиброз, вызванный/ассоциированный с хроническим заболеванием почек (СКД), (острой или хронической) почечной недостаточностью, тубулоинтерстициальным нефритом и/или хроническими нефропатиями, такими как (первичный) гломерулонефрит и гломерулонефрит, вторичный к системным воспалительным заболеваниям, таким как SLE или SSc, диабетом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, IgA-нефропатией, гипертонией, почечным аллотрансплантатом и синдром Альпорта;

➤ все формы фиброза печени/гепатического фиброза (ассоциированного или не ассоциированного с портальной гипертонией), включая цирроз, алкогольный фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит, повреждение желчных протоков, первичный билиарный цирроз (также известный как первичный билиарный холангит), индуцированный инфекцией или вирусом

фиброз печени (например, индуцированный хронической ВГС инфекцией), и аутоиммунный гепатит;

5       ➤ все формы фиброза сердца/кардиального фиброза, включая фиброз сердца/кардиальный фиброз, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сердечной недостаточностью, болезнью Фабри, СКД; диабетом, гипертонией или гиперхолестеринемией;

      ➤ фиброз кишечника, включая фиброз кишечника, вторичный к SSc, и вызванный радиоактивным облучением фиброз кишечника;

10      ➤ фиброз кожи, включая SSc и рубцы кожи;

      ➤ фиброз головы и шеи, включая вызванный радиоактивным облучением фиброз головы и шеи;

      ➤ фиброз глаза/фиброз роговицы, включая рубцы (например, последствия лазерной кератопластики *in situ* или трабекулэктомии);

15      ➤ гипертрофические рубцы и келоиды, включая вызванные ожогом или операционные гипертрофические рубцы и келоиды;

      ➤ фиброзные осложнения после трансплантации органов (включая трансплантацию роговицы);

20      ➤ и другие фиброзирующие заболевания, включая эндометриоз, фиброз спинного мозга, миелофиброз, периваскулярный и артериальный фиброз; а также формирование рубцовой ткани, болезнь Пейрони, спайки брюшной полости или кишечника, фиброз мочевого пузыря, фиброз полости носа, и фиброз, опосредованный фибробластами;

25      • (острые или хронические) заболевания и нарушения печени, включая острый и хронический вирусный гепатит; цирроз, вызванный/ассоциированный с артритом и васкулитом; метаболические заболевания печени, вызванные/ассоциированные с артритом, миокардитом, диабетом или неврологическими симптомами; холестатические заболевания, вызванные/ассоциированные с гиперлипидемией, воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или неспецифическим язвенным колитом; опухоли печени;

30      аутоиммунный гепатит и цирроз, вызванные/ассоциированные с глютеновой болезнью, аутоиммунной гемолитической анемией, IBD, аутоиммунным тиреоидитом, неспецифическим язвенным колитом, диабетом, гломерулонефритом, перикардитом, аутоиммунным тиреоидитом, гипертиреозом, полимиозитом, синдром Шегрена, панникулитом,

альвеолитом или алкогольным стеатозом; цирроз, ассоциированный с деменцией; цирроз, ассоциированный с периферической невропатией; цирроз, вызванный/ассоциированный с раком ротовой полости или пищевода; неалкогольную жировую болезнь печени (в особенности, неалкогольный стеатогепатит), вызванную/ассоциированную с ожирением, метаболическим синдромом или диабетом 2 типа; заболевания кровеносных сосудов печени (включая синдром Бадда-Киари, тромбоз воротной вены, синдром синусоидальной обструкции); острую и хроническую печеночную недостаточность (ассоциированную или не ассоциированную с портальной гипертензией); гиподифункцию печени;

- острое почечное повреждение и хроническое заболевание почек (СКД) [в особенности СКД стадий 1-5 в соответствии с определением Правил Международного консорциума по улучшению глобальных результатов лечения болезней почек (KDIGO)], в частности, СКД (в частности, этих стадий), вызванное/ассоциированное с заболеваниями сердца (также называемое кардиоренальным синдромом типа 1 и типа 2), или вызванное/ассоциированное с гипертензией, или вызванное/ассоциированное с диабетом (также называемое диабетической болезнью почек (DKD), включая DKD, ассоциированную с гипертензией), где такой диабет, в особенности, является диабетом 1 или 2 типа), или вызванное/ассоциированное с воспалительными заболеваниями и нарушениями (такое как гломерулонефрит и гломерулонефрит, вторичный к системным воспалительным заболеваниям, таким как SLE или SSc, тубулоинтерстициальный нефрит, васкулит, сепсис, инфекция мочевыводящих путей), или вызванное/ассоциированное с поликистозной болезнью почек, или вызванное/ассоциированное с нефропатией, обусловленной затруднением оттока мочи (включая камни, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, рак предстательной железы, ретроперитонеальную опухоль малого таза), или вызванное/ассоциированное с симптомами, ассоциированными с нейрогенным мочевым пузырем); а также острая и хроническая почечная недостаточность;

- сердечно-сосудистые заболевания и нарушения (включая атеросклероз, вызванный/ассоциированный с гипертензией, гиперхолестеринемией, диабетом, воспалением, ожирением, преклонным возрастом; периферическую артериальную болезнь, вызванную/ассоциированную с гипертензией, гиперхолестеринемией, диабетом, преклонным возрастом; тромбоз глубоких вен; эмболию легочной

артерии, вызванную/ассоциированную с ожирением или злокачественным новообразованием; аневризму и расслоение стенки аорты, вызванные/ассоциированные с преклонным возрастом, гипертензией, синдромом Марфана, врожденными пороками сердца, воспалительными или инфекционными заболеваниями; цереброваскулярную болезнь, вызванную/ассоциированную с гипертензией, фибрилляцией предсердий, гиперхолестеринемией, диабетом, преклонным возрастом; коронарную болезнь сердца, вызванную/ассоциированную с гипертензией, гиперхолестеринемией, диабетом, преклонным возрастом, или СКД (в особенности, СКД стадий 1 - 5 в соответствии с определением Правил Международного консорциума по улучшению глобальных результатов лечения болезней почек (KDIGO)); ревматическая болезнь сердца, вызванная/ассоциированная с бактериальной инфекцией; опухоли сердца и сосудов; кардиомиопатия и аритмия; порок клапана сердца (включая кальциноз клапана и дегенеративный аортальный стеноз); воспалительное заболевание сердца, вызванное/ассоциированное с инфекцией, кардитом, гломерулонефритом, злокачественным новообразованием; сердечная недостаточность (HF) определяемая как включающая, в особенности, застойную HF, включая, в частности, систолическую HF/HF со сниженной фракцией выброса (HF<sub>r</sub>EF), и диастолическую HF/HF с сохраненной фракцией выброса (HF<sub>p</sub>EF);

- интерстициальные заболевания и нарушения легких (включая связанное с курением интерстициальное заболевание легких; интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с/вызванное хроническим обструктивным заболеванием легких; интерстициальную пневмонию, ассоциированную с коллагенозом сосудов (включая обычную интерстициальную пневмонию) или пневмонией);
- клеточно-пролиферативные заболевания и злокачественные новообразования (включая солидные опухоли, метастазы солидных опухолей, карциномы, саркомы, миелому (и множественную миелому), лейкоз, лимфому, смешанные типы злокачественных новообразований, сосудистую фиброму, саркому Капоши, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), опухоли спинного мозга и инвазивные метастазы раковых клеток);
- воспалительные и аутоиммунные заболевания и нарушения, включая хронические и острые воспалительные и аутоиммунные заболевания и нарушения (в частности, включая сепсис, Q-риккетсиоз, астму, ревматоидный артрит,



множественный склероз, SLE, SSc, полимиозит, бляшковидный псориаз (включая псориаз, вызванный/ассоциированный с NASH), атопический дерматит, воспалительные ренальные заболевания/заболевания почек, такие как нефропатия (включая диабетическую нефропатию, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит), воспалительные кардиальные заболевания/заболевания сердца, воспалительные заболевания легких/связанные с легкими воспалительные заболевания; воспалительные заболевания печени/связанные с печенью воспалительные заболевания; диабет (тип 1 или тип 2) и связанные с диабетом заболевания, такие как диабетическая васкулопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая периферическая невропатия или связанные с кожей состояния; вирусный энцефалит; и COVID-19 и его последствия);

- заболевания и нарушения желудочно-кишечного тракта (включая синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), гастрит и аномальную секрецию поджелудочной железы);

- заболевания и нарушения поджелудочной железы (включая панкреатит, например, ассоциированный с кистозным фиброзом);

- заболевания и нарушения, ассоциированные с аномальным ангиогенезом (включая окклюзию артерий);

- заболевания и нарушения головного мозга (включая удар и кровоизлияние в мозг);

- невропатическая боль и периферическая невропатия;

- глазные заболевания и нарушения (включая болезнь сухого глаза (синдром сухого глаза), макулярную дегенерацию (AMD, ассоциированная с возрастом, заболевание, связанное с диабетом (диабетическая ретинопатия), пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцующийся пемфигоид и глаукому (включая глаукому, ассоциированную с повышенным внутриглазным давлением, и рубцы на глазах после фильтрационного хирургического лечения глаукомы), и ангиогенез/неоваскуляризацию роговицы); и

- отторжение трансплантата, включая отторжение трансплантированных органов, таких как почки, печень, сердце, легкое, поджелудочная железа, роговица и кожа; болезни «трансплантат против хозяина», обусловленные трансплантацией гематопоетических стволовых клеток; хроническое отторжение

аллотрансплантата и хроническая васкулопатия аллотрансплантата; и последствия такого отторжения трансплантата.

19) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
5 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения фиброза органов, включая фиброз печени/гепатический фиброз, ренальный фиброз/фиброз почек, фиброз легких/пульмональный фиброз, фиброз сердца/кардиальный фиброз, фиброз глаза/фиброз роговицы, и фиброз кожи; а также фиброза кишечника, фиброза  
10 головы и шеи, гипертрофических рубцов и келоидов; и фиброзных осложнений после трансплантации органов.

20) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
15 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений.

21) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
20 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения острого повреждения почек и хронического заболевания почек (СКД).

22) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
25 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения (острых или хронических) заболеваний и нарушений печени.

23) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
30 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения интерстициальных заболеваний и нарушений легких.

24) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где

указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения глазных заболеваний и нарушений.

25) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
5 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований.

26) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
10 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения хронических или острых воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений.

27) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
15 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта.

28) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
20 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений поджелудочной железы.

29) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
25 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

30) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где  
30 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений головного мозга.

31) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где

указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения невропатической боли и периферической невропатии.

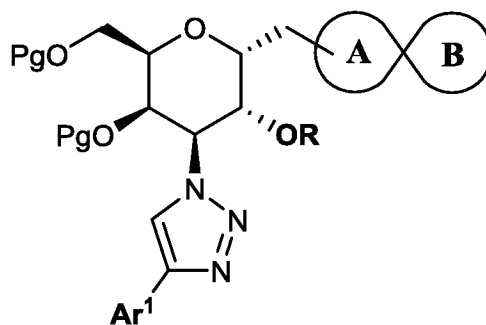
32) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 18), где указанные соединения предназначены для применения для лечения отторжения трансплантата.

### Получение соединений Формулы (I):

Соединения Формулы (I) можно получить с помощью хорошо известных литературных методов, с помощью методов, приведенных ниже, с помощью методов, приведенных в экспериментальном разделе ниже, или с помощью аналогичных методов. Оптимальные условия реакций могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителей, но такие условия может определить специалист в данной области с помощью рутинных методик оптимизации. В некоторых случаях порядок осуществления нижеследующих реакционных схем и/или стадий конкретной реакции, можно варьировать для того, чтобы содействовать протеканию реакции или избежать нежелательных продуктов реакции. В общей последовательности реакций, изложенной ниже, родовые группы  $R^1$ ,  $A$ ,  $B$  и  $Ar^1$  являются такими, как определено для Формулы (I). Другие сокращения, используемые в настоящей заявке, определены явным образом или являются такими, как определено в экспериментальном разделе. В некоторых случаях, родовые группы  $R^1$ ,  $A$ ,  $B$  и  $Ar^1$  могут быть несовместимыми с совокупностью других групп, проиллюстрированной на схемах ниже, и поэтому будут требовать использования защитных групп (Pg). Использование защитных групп хорошо известно в данной области техники (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей настоящего обсуждения будет предполагаться, что такие защитные группы при необходимости находятся на своих местах. В некоторых случаях конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, путем манипулирования с заместителями с получением нового конечного продукта. Эти манипуляции могут включать, без ограничения перечисленными, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и катализируемые переходным металлом реакции

кросс-сочетания, которые широко известны специалистам в данной области техники. Полученные соединения также можно превратить в соли, в особенности, фармацевтически приемлемые соли, с помощью способа, известного *per se*.

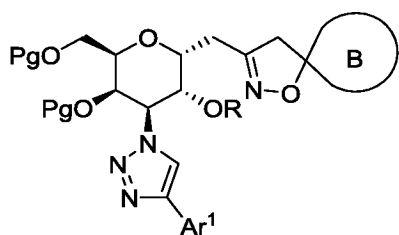
Соединения Формулы (I) настоящего изобретения можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже. Описаны лишь некоторые из возможных путей синтеза, приводящих к соединениям Формулы (I).



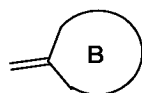
Структура 1

Соединения Формулы (I) получают путем снятия защиты с соединения Структуры 1, в которой R представляет собой водород, подходящую защитную группу, такую как ацетил, триметилсилил, TBDMS, или R<sup>1</sup>, как определено для Формулы (I).

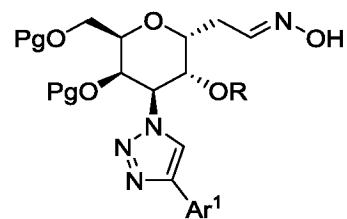
Соединения Структуры 1, в которой кольцо A представляет собой 3,5,5-тризамещенный изоксазолин (Структура 1a) синтезируют, как показано ниже, по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов с экзоциклическими алкенами Структуры 2. Прекурсорами нитрилоксидов служат оксимы, такие как соединения Структуры 3, которые подвергают окислению *in situ* (например, с помощью N-хлорсукцинимид) с последующей реакцией элиминирования основанием, таким как лутидин, NEt<sub>3</sub> или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА, при температуре в диапазоне от к.т. до 50°C. Если кольцо B содержит заместители, при циклоприсоединении образуются смеси диастереомеров. Эти изомеры можно разделить с помощью хроматографии на силикагеле, используя различные смеси растворителей и градиенты, или с помощью ВЭЖХ, как описано в экспериментальном разделе.



Структура 1a (изоксазолин)

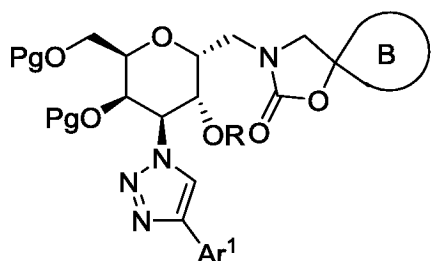
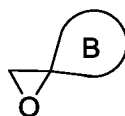


Структура 2

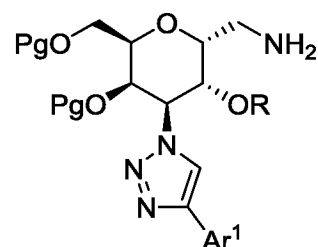


Структура 3

Соединения Структуры 1, в которой кольцо А представляет собой 3,5,5-тризамещенный оксазолидинон (Структура 1b), можно получить путем раскрытия экзоциклического эпоксида Структуры 4 амином Структуры 5, с последующей циклизацией с производным угольной кислоты, таким как CDI или фосген.

Структура 1b  
(оксазолидинон)

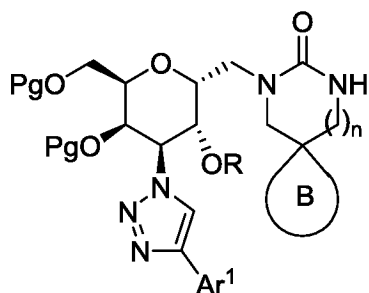
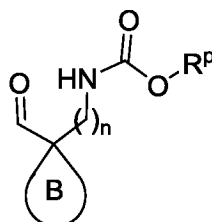
Структура 4



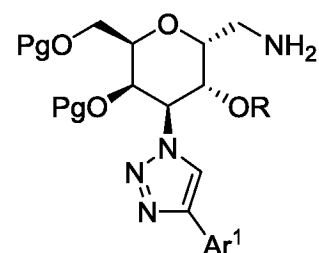
Структура 5

10

Соединения Структуры 1, в которой кольцо А представляет собой циклическую 5- или 6-членную мочевины (Структура 1c), можно получить по реакции восстановительного аминирования соединения Структуры 6 с амином Структуры 5 с последующей циклизацией, используя сильное основание, такое как NaH, KOtBu или другие ненуклеофильные сильные основания, как показано на схеме ниже.

Структура 1c  
(циклическая мочевины)

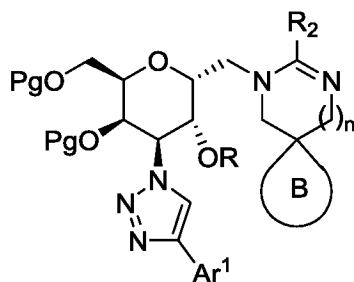
Структура 6



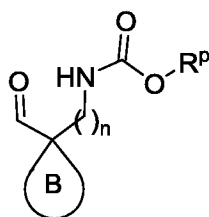
Структура 5

20

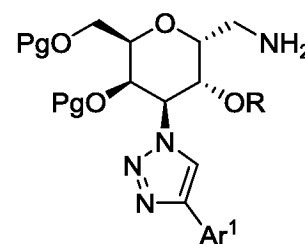
Соединения Структуры 1, в которой кольцо А представляет собой циклический 5- или 6-членный амидин (Структура 1d), можно получить по реакции восстановительного аминирования соединения структуры 6 с амином Структуры 5 с последующим снятием защиты и циклизацией полученного в результате диамина с ортоформиатом или ортоацетатом или их производными, как показано на схеме ниже.



Структура 1d (циклические амидины или гуанидины)



Структура 6



Структура 5

### Экспериментальный раздел

Следующие ниже примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его объем.

Все температуры указаны в °С. Коммерчески доступные исходные вещества использовали в том виде, как они были получены, без дополнительной очистки. Если не указано иное, все реакции проводили в атмосфере азота или аргона. Соединения очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage), с помощью преп. ТСХ (ТСХ-пластины от Merck, силикагель 60 F<sub>254</sub>) или с помощью препаративной ВЭЖХ. Характеристики соединений, описанных в изобретении, определяли с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц или 500 МГц Bruker; химические сдвиги приведены в м.д. относительно используемого растворителя; мультиплетности: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квинтуплет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br = широкий, константы взаимодействия приведены в Гц) и/или с помощью ЖХМС (время удержания t<sub>R</sub> приведено в мин; молекулярная масса, полученная для масс-спектра, приведена в г/моль), используя перечисленные ниже условия.

Используемые методы определения характеристик:

Значения ЖХ-МС времени удержания были получены с использованием следующих условий элюирования:

ЖХ-МС (А):

Колонка Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 мкм, 2.1x50 мм, термостатированная при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.04% ТФУ; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 0.8 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками использовался линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	1.20	1.90	2.10
Растворитель А (%)	95	95	5	5	95
Растворитель В (%)	5	5	95	95	5

10 Детектирование: УФ на 210 нм.

Операции очистки с помощью препаративной ЖХ-МС были выполнены с использованием условий, описанных ниже.

Препаративная ЖХ-МС (I):

Использовали колонку Waters (Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5% раствора 25% NH<sub>4</sub>OH в воде; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками использовался линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель В (%)	10	10	95	95	10	10

20 Детектирование 210 нм.

Препаративная ЖХ-МС (II):

Использовали колонку Waters (Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + HCOOH 0.5%; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции

25



времени  $t$  от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками использовался линейный градиент):

$t$ (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель В (%)	10	10	95	95	10	10

Детектирование 210 нм.

Препаративная ЖХ-МС (III):

- 5        Использовали колонку Waters (Zorbax SB-AQ 30x75 мм 5 мкм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + НСООН 0.5%; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции времени  $t$  от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками использовался линейный градиент):

$t$ (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель В (%)	10	10	95	95	10	10

Детектирование 210 нм.

### **Используемые методы хиральной препаративной ВЭЖХ:**

Разделение эимеров было выполнено с помощью препаративной хиральной колоночной хроматографии с использованием описанных ниже условий.

- 15        Хиральная препаративная ВЭЖХ (I):

Использовали колонку ChiralPack OZ-H, 5 мкм, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = CO<sub>2</sub>; растворитель В = АСN/EtОН 1:1. Скорость потока элюента составляла 160 мл/мин. Элюирование проводили, используя 60% растворителя А и 40% растворителя В. Вводимый объем  $V = 1.0$  мл, 10 мг/мл MeОН. Длина волны 247 нм. (Примеры 2.02/2.03)

Хиральная препаративная ВЭЖХ (II):

- Использовали колонку ChiralPack OJ-H, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = CO<sub>2</sub>; растворитель В = АСN/MeОН 1:1. Скорость потока элюента составляла 160 мл/мин. Элюирование проводили, используя 85% растворителя А и 15%

растворителя В. Вводимый объем  $V=2$  мл, 10 мг/мл MeOH. Длина волны 245 нм. (Примеры 1.62/1.63, 1.64/1.65)

Хиральная препаративная ВЭЖХ (III):

Использовали колонку ChiralPack IC, 5 мкм, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = CO<sub>2</sub>; растворитель В = ACN/EtOH/DEA 50:50:0,1. Скорость потока элюента составляла 160 мл/мин. Элюирование проводили, используя 60% растворителя А и 40% растворителя В. Вводимый объем  $V=1.2$  мл, 11 мг/мл EtOH/ACN 1:1. (Примеры 2.20/2.21, 2.22/2.23)

10 Хиральная препаративная ВЭЖХ (IV):

Использовали колонку ChiralPack IF, 5 мкм, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = CO<sub>2</sub>; растворитель В = ACN/EtOH 50:50. Скорость потока элюента составляла 160 мл/мин. Элюирование проводили, используя 60% растворителя А и 40% растворителя В. Вводимый объем  $V=1$  мл, 11.2 мг/мл EtOH/ACN 1:1. (Примеры 1.44/145 (ацеталь-защищенное))

Хиральная препаративная ВЭЖХ (V):

Использовали колонку ChiralPack IE, 5 мкм, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = CO<sub>2</sub>; растворитель В = ACN/MeOH 50:50. Скорость потока элюента составляла 160 мл/мин. Элюирование проводили, используя 55% растворителя А и 45% растворителя В. Вводимый объем  $V=3$  мл, 10 мг/мл MeOH/ACN 1:1. (Примеры 1.15/1.16, 1.52/1.53, 1.61)

Хиральная препаративная ВЭЖХ (VI):

Использовали колонку ChiralPack OD-H, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = CO<sub>2</sub>; растворитель В = ACN/MeOH 1:1. Скорость потока элюента составляла 160 мл/мин. Элюирование проводили, используя 70% растворителя А и 30% растворителя В. Вводимый объем  $V=1$  мл, 10 мг/мл MeOH. (Примеры 1.56/1.57, 1.58/1.59, 1.60/1.61)

Хиральная препаративная ВЭЖХ (VII):

Использовали колонку ChiralCell OJ-H, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = CO<sub>2</sub>; растворитель В = ACN/MeOH 1:1. Скорость потока элюента составляла 160

мл/мин. Элюирование проводили, используя 70% растворителя А и 30% растворителя В. Вводимый объем V= 1 мл, 10 мг/мл MeOH. (Примеры 1.27/1.28, 1.33/1.34)

**ЯМР:**

- 5 Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР записывали на приборе Bruker Avance II, 400 МГц Ultra Shield™ или Bruker Avance III HD, Ascend 500 МГц; химические сдвиги приведены в м.д. относительно используемого растворителя; мультиплетности: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квинтуплет, hex = гекстет, hept = гептет, m = мультиплет, br = широкий, константы взаимодействия  
10 приведены в Гц).

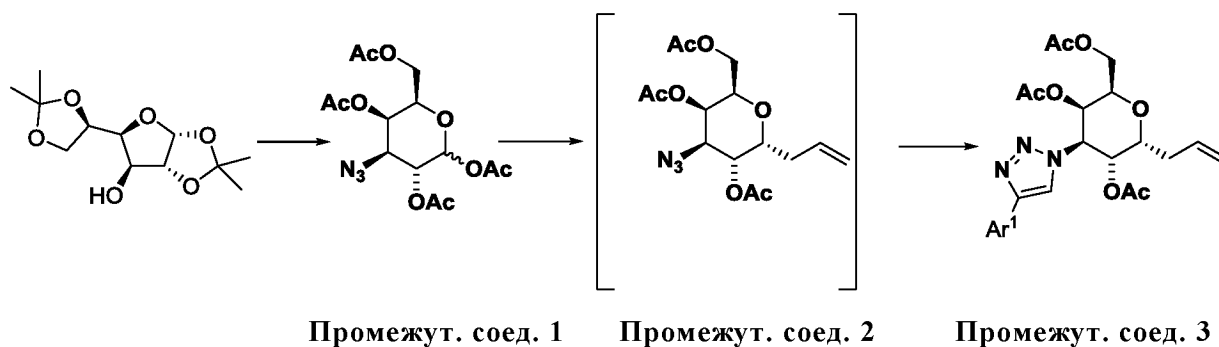
Сокращения (в контексте настоящей заявки):

	Ac	ацетил
	Ac <sub>2</sub> O	уксусный ангидрид
15	AcOH	уксусная кислота
	водн.	водный
	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	диэтилэфират трифторида бора
	Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
	Bu	бутил (такой как в <i>n</i> BuLi = <i>n</i> -бутил литий)
20	КК	колоночная хроматография на силикагеле
	CDI	1,1-карбонилдиимидазол
	конц.	концентрированный
	ДХМ	дихлорметан
	разб.	разбавленный
25	DIPEA	<i>N</i> -этилдиизопропиламин
	DMAP	4-диметиламинопиридин
	DMФА	диметилформамид
	DMCO	диметилсульфоксид
	ЭА	этилацетат
30	EDC HCl	гидрохлорид
	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида	
	экв.	(молярный(-е)) эквивалент(-ы)
	прим.	пример
	Et	этил

	EtOH	этанол	
	Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир	
	ФХ	флэш-хроматография	
	ч	часы(-ы)	
5	НАТУ	гексафторфосфат	3-оксида
	1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридиния		
	гепт.	гептан	
	НОВt	гидрат 1-гидроксибензотриазола	
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография	
10	М	молярность [моль•л <sup>-1</sup> ]	
	Me	метил	
	MeCN	ацетонитрил	
	MeOH	метанол	
	Ms	метансульфонил	
15	МС	масс-спектрокопия	
	мин.	минута(-ы)	
	н.	нормальность	
	NaOAc	ацетат натрия	
	NaOMe	метоксид натрия	
20	NaO <i>t</i> Bu	<i>трет</i> (третичный)-бутоксид натрия	
	NEt <sub>3</sub>	триэтиламин	
	в.н.	в течение ночи	
	орг.	органический	
	Pg	защитная группа	
25	Ph	фенил	
	PTSA	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота	
	к.т.	комнатная температура	
	насыщ.	насыщенный	
	TBAF	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония	
30	TBME	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир	
	TBSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид	
	TBTU	тетрафторборат	
	O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония		
	<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил = третичный бутил	

	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
	TMEDA	тетраметилэтилендиамин
	TMSCl	триметилсилилхлорид
5	ТЗР	пропилфосфоновый ангидрид
	t <sub>R</sub>	время удержания

#### А- Получение предшественников и промежуточных соединений



#### Промежуточное соединение 1: (3R,4S,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-4-азидотетрагидро-2H-пиран-2,3,5-триил триацетат

15 (3R,4S,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-4-азидотетрагидро-2H-пиран-2,3,5-триил триацетат синтезируют из (3aR,5S,6S,6aR)-5-(1-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола, следуя литературным методикам из Ссылки: Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67, и приведенной в ней ссылочной литературы.

#### Промежуточное соединение 2: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-аллил-4-азидотетрагидро-2H-пиран-3,5-диил диацетат

25 Раствор Промежуточного соединения 1 (10 г, 26.8 ммоль, 1 экв.) в MeCN (100 мл) охлаждают до 0°C и добавляют аллилтриметилсилан 98% (13 мл, 80.4 ммоль, 3 экв.) и, по каплям, триметилсилил трифторметансульфонат 99% (2.45 мл, 13.4 ммоль, 0.5 экв.) (без выделение тепла). Ледяную баню удаляют и смесь перемешивают при к.т. в течение 72 ч. Смесь выливают на насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют с помощью ТВМЕ. Орг. фазу промывают соляным

раствором, сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют. Сырое вещество очищают с помощью фильтрования через  $SiO_2$  (ДХМ/ТВМЕ 9:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (в виде смеси 9:1 альфа/бета изомеров) в виде бесцветного масла, которое используют на следующей стадии без

5

дополнительной очистки.

Главный изомер:  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 5.70-5.78 (m, 2 H), 5.31 (dd,  $J_1 = 1.6$  Гц,  $J_2 = 3.4$  Гц, 1 H), 5.06-5.14 (m, 2 H), 4.98-5.04 (m, 1 H), 4.39 (dd,  $J^1 = 3.4$  Гц,  $J^2 = 10.6$  Гц, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.91-4.09 (m, 4 H), 2.56-2.65 (m, 1 H), 2.22-2.28 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H).

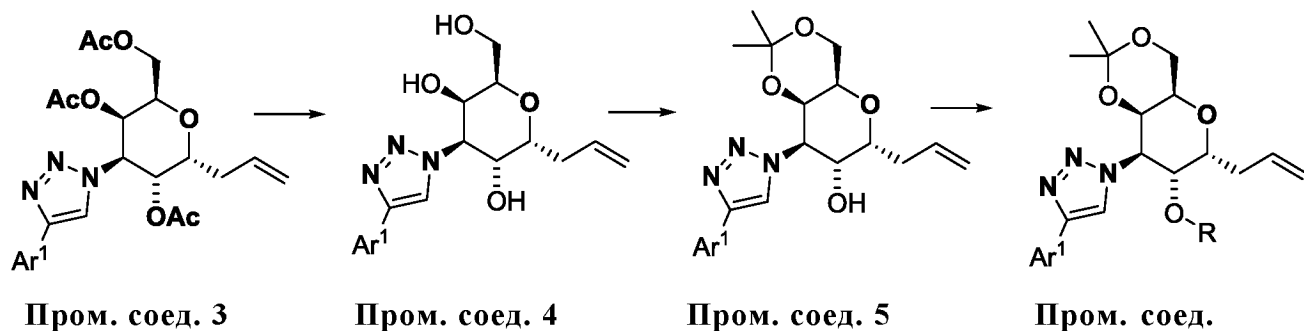
10 **Промежуточное соединение За:**  
**(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-аллил-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диил диацетат**

К раствору Промежуточного соединения 2 (15 г, 42.5 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (160 мл) добавляют 5-этинил-1,2,3-трифторбензол (9950 мг, 63.7 ммоль, 1.5 экв.), йодид меди(I) (809 мг, 4.25 ммоль, 0.1 экв.) и  $Net_3$  (17.8 мл, 127 ммоль, 3 экв.) и перемешивают при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляют ЭА и разб. HCl. Орг. фазу промывают водой и соляным раствором, сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют. Сырое вещество кристаллизуют из ЭА (20 мл) и ТВМЕ (200 мл) с получением целевого чистого альфа-изомера в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А):  $t_R = 1.02$  мин;  $[M+H]^+ = 512.15$

20

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8.78 (s, 1 H), 7.83-7.88 (m, 2 H), 5.75-5.84 (m, 1 H), 5.70-5.74 (m, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 5.18-5.21 (m, 1 H), 5.10-5.14 (m, 1 H), 4.41 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.00-4.04 (m, 1 H), 3.94 (dd,  $J_1 = 7.1$  Гц,  $J_2 = 11.3$  Гц, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.30-2.35 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H).

25



6

**Промежуточное соединение 4а:**  
**(2R,3R,4R,5R,6R)-2-аллил-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол**

К раствору Промежуточного соединения 3а (12 г, 23.5 ммоль, 1 экв.) в метаноле (240 мл) добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (324 мг, 2.35 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением бежевой пены. Сырое соединение очищают с помощью ФХ (ДХМ/MeOH 9:1) с получением целевого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.7 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 385.76

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.72 (s, 1 H), 7.82-7.87 (m, 2 H), 5.88 (m, 1 H), 5.26 (d, J = 5.7 Гц, 1 H), 5.14-5.19 (m, 2 H), 5.05-5.07 (m, 1 H), 4.90 (dd, J<sub>1</sub> = 2.9 Гц, J<sub>2</sub> = 11.4 Гц, 1 H), 4.58 (t, J = 5.5 Гц, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.93 (dd, J<sub>1</sub> = 2.6 Гц, J<sub>2</sub> = 6.4 Гц, 1 H), 3.78 (t, J = 6.2 Гц, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 2.68-2.75 (m, 1 H), 2.33-2.38 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 5а:**  
**(4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ол**

Раствор Промежуточного соединения 4а (15 г, 38.9 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (180 мл) обрабатывают 2,2-диметоксипропаном (19.1 мл, 156 ммоль, 4 экв.) и моногидратом PTSA (0.378 г, 1.95 ммоль, 0.05 экв.) и светло-желтый раствор перемешивают при к.т. в.н. Смесь разбавляют ЭА и орг. слой промывают насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.93 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 426.13

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.72 (s, 0 H), 8.58-8.64 (m, 1 H), 7.80-7.94 (m, 2 H), 5.81-5.90 (m, 1 H), 5.33-5.38 (m, 1 H), 5.11-5.20 (m, 1 H), 5.00-5.11 (m, 2 H), 4.41-4.52 (m, 1 H), 4.26-4.31 (m, 1 H), 4.12 (ddd, J<sup>1</sup> = 11.5 Гц, J<sup>2</sup> = 5.7 Гц, J<sup>3</sup> = 3.2 Гц, 1 H), 4.01 (dd, J<sup>1</sup> = 12.7 Гц, J<sup>2</sup> = 2.0 Гц, 1 H), 3.66-3.71 (m, 1 H), 3.57-3.65 (m, 1 H), 2.64-2.72 (m, 1 H), 2.34-2.41 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H).

**Промежуточное соединение 6а:**  
**1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол**

К раствору Промежуточного соединения 5a (7.3 г, 17.2 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (50 мл), охлажденном до 0°C, добавляют диметилсульфат (2 мл, 20.6 ммоль, 1.2 экв.) с последующим добавлением порциями NaN [55% дисперсия в парафине] (824 мг, 20.6 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. Смесь гасят насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl и два раза экстрагируют с помощью ТВМЕ. Объединенные орг. слои промывают соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 1.03 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 440.22

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.71 (s, 1 H), 7.68-7.98 (m, 2 H), 5.70-5.97 (m, 1 H), 5.14-5.21 (m, 2 H), 5.09 (m, 1 H), 4.48 (ddd, J<sup>1</sup> = 3.5 Гц, J<sup>2</sup> = 5.5 Гц, J<sup>3</sup> = 11.4 Гц, 1 H), 4.30 (d, J = 2.9 Гц, 1 H), 4.22 (dd, J<sup>1</sup> = 5.7 Гц, J<sup>2</sup> = 11.5 Гц, 1 H), 3.93-4.10 (m, 1 H), 3.56-3.74 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.70-2.78 (m, 1 H), 2.20-2.31 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H).

**Промежуточное соединение 6b:**  
**(4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-аллил-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ил ацетат**

Промежуточное соединение 5a (725 мг, 1.7 ммоль, 1 экв.) растворяют в ДХМ (10 мл) и добавляют Ac<sub>2</sub>O (0.193 мл, 2.05 ммоль, 1.2 экв.), DIPEA (0.438 мл, 2.56 ммоль, 1.5 экв.) и DMAP (10.4 мг, 0.0852 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Смесь распределяют между ЭА и раствором NaHCO<sub>3</sub>. Орг. фазу промывают насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl и соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (гепт./ЭА 2:1, 1:1, 1:2) дает указанное в заголовке промежуточное соединение в виде бесцветной пены. ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 1.04 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 467.98

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.63 (s, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 5.81 (m, 1 H), 5.59 (dd, J<sup>1</sup> = 5.7 Гц, J<sup>2</sup> = 11.4 Гц, 1 H), 5.47 (dd, J<sup>1</sup> = 3.2 Гц, J<sup>2</sup> = 11.4 Гц, 1 H), 5.19 (dd, J<sup>1</sup> = 1.9 Гц, J<sup>2</sup> = 17.2 Гц, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 4.36-4.41 (m, 2 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 3.76 (d, J = 1.0 Гц, 1 H), 3.66 (dd, J<sup>1</sup> = 1.7 Гц, J<sup>2</sup> = 12.8 Гц, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.28-2.33 (m, 1 H), 1.84 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H).

**Промежуточное соединение 6c:**  
**((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-аллил-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил ацетат**



Стадия

1:

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-аллил-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол

К смеси Промежуточного соединения 6a (3050 мг, 6.94 ммоль, 1 экв.) в воде (15 мл) добавляют уксусную кислоту (30 мл), и суспензию перемешивают при 55°C в течение 3 ч. Раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток сушат в высоком вакууме в.н. Сырое вещество (светло-желтое твердое вещество) используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2:

К раствору Промежуточного соединения со стадии 1 (3340 мг, 8.36 ммоль, 1 экв.) и Et<sub>3</sub>N (6.99 мл, 50.2 ммоль, 6 экв.) в ДХМ (40 мл) при 0°C под N<sub>2</sub> добавляют Ac<sub>2</sub>O (2.42 мл, 25.1 ммоль, 3 экв.), и раствор перемешивают при к.т. в.н. Добавляют воду и смесь экстрагируют с помощью ДХМ. Орг. слой сушат над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 1.03 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 484.20**Промежуточное****соединение****6d:**

**1-((4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-аллил-7-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол**

Промежуточное соединение 5a (2000 мг, 4.7 ммоль, 1 экв.) растворяют в сухом ДХМ (30 мл) и раствор охлаждают до 0°C. Под N<sub>2</sub> добавляют 2,6-лутидин (1.1 мл, 9.4 ммоль, 2 экв.) с последующим добавлением по каплям *трет*-бутилдиметилсилил трифторметансульфоната (1.32 мл, 5.64 ммоль, 1.2 экв.) в течение 5 минут. Желтоватый раствор перемешивают при 0°C в течение 30 минут и при к.т. в течение ночи. Смесь гасят водой и два слоя разделяют. Орг. слой сушат с использованием разделителя фаз и затем концентрируют при пониженном давлении с получением не совсем белой пены, которую используют без дополнительной очистки. ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 1.23 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 540.22



Получают по аналогии с Промежуточным соединением 7а, исходя из Промежуточного соединения 3а. ЖХМС (А):  $t_R = 0.93$  мин;  $[M+H]^+ = 514.10$

**Промежуточное соединение 7d:**

5 **2-((4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегид**

Получают по аналогии с Промежуточным соединением 7а, исходя из Промежуточного соединения 6d. ЖХМС (А):  $t_R = 1.16$  мин;  $[M+H]^+ = 542.18$

**Промежуточное соединение 8a: оксим**

10 **2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида**

Промежуточное соединение 7а (1390 мг, 3.15 ммоль, 1 экв.), гидроксилламин HCl (328 мг, 4.72 ммоль, 1.5 экв.) и NaOAc (775 мг, 9.45 ммоль, 3 экв.) загружают в колбу и суспендируют в EtOH (5 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Добавляют ТГФ (10 мл), и смесь перемешивают при к.т. в течение 1.5 ч. Смесь распределяют между ЭА и водой. Орг. слой промывают соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество растирают в ТВМЕ и гепт. 3/1 (20 мл), обрабатывают ультразвуком и не совсем белые кристаллы отфильтровывают и сушат в высоком вакууме.

20 Целевой оксим (смесь E/Z) выделяют в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (А):  $t_R = 0.88$  мин;  $[M+H]^+ = 457.16$

**Промежуточное соединение 8b:**

25 **(4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-(-2-(гидроксиимино)этил)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ил ацетат**

Получают по аналогии с Промежуточным соединением 8а, исходя из Промежуточного соединения 7b. ЖХМС (А):  $t_R = 0.90$  мин;  $[M+H]^+ = 485.18$

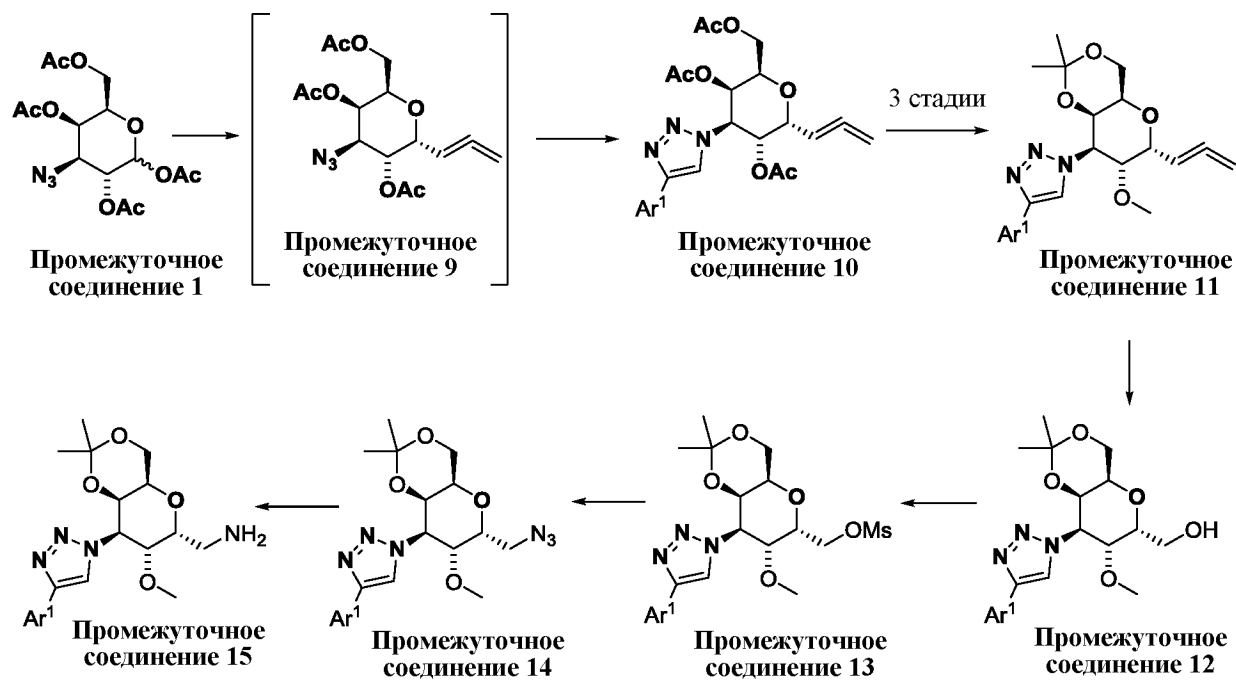
**Промежуточное соединение 8c:**

30 **(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(-2-(гидроксиимино)этил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диил диацетат**

Получают по аналогии с Промежуточным соединением 8а, исходя из Промежуточного соединения 7с. ЖХМС (А):  $t_R = 0.89$  мин;  $[M+H]^+ = 529.05$

**Промежуточное соединение 8d:** оксим  
**2-((4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметил-8-(4-3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида**

5 Получают по аналогии с Промежуточным соединением 8a, исходя из Промежуточного соединения 7d. ЖХМС (А):  $t_R = 1.11$  мин;  $[M+H]^+ = 558.19$



**Промежуточное соединение 9:**

10 **(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(пропа-1,2-диен-1-ил)-4-(2(1H-триаза-1,2-диен-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диил)диацетат**

15 Промежуточное соединение 1 (3733 мг, 10 ммоль, 1 экв.) растворяют в MeCN (20 мл) и охлаждают до 3°C. Добавляют триметил(пропаргил)силан (3.73 мл, 25 ммоль, 2.5 экв.) с последующим добавлением по каплям  $BF_3 \cdot OEt_2$  (3.7 мл, 30 ммоль, 3 экв.) и триметилсилан трифторметансульфоната (3.66 мл, 20 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1.5 ч и при к.т. в течение 1 ч. Смесь распределяют между ТВМЕ и насыщ. раствором  $NaHCO_3$ . Орг. фазу промывают соляным раствором, сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (гепт./ЭА 2:1) с получением целевого алленового промежуточного соединения в виде желтоватого масла.

20  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-D_6$ )  $\delta$ : 5.56 (q,  $J = 6.7$  Гц, 1 H), 5.35 (d,  $J = 2.2$  Гц, 1 H), 4.98-5.05 (m, 3 H), 4.74 (m, 1 H), 4.35 (dd,  $J^1 = 3.3$  Гц,  $J^2 = 11.2$  Гц, 1 H), 4.20-4.23

(m, 1 H), 4.00-4.03 (m, 1 H), 3.90 (dd,  $J^1 = 7.0$  Гц,  $J^2 = 11.4$  Гц, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.00-2.02 (m, 4 H).

**Промежуточное соединение 10а:**  
**(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(пропа-1,2-диен-1-ил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диил диацетат**

Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с Промежуточным соединением 3а, исходя из Промежуточного соединения 9. ЖХМС (А):  $t_R = 1.02$  мин;  $[M+H]^+ = 510.24$

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8.81 (s, 1 H), 7.82-7.86 (m, 2 H), 5.80 (q,  $J = 6.8$  Гц, 1 H), 5.65-5.72 (m, 2 H), 5.40 (d,  $J = 1.5$  Гц, 1 H), 5.06 (dd,  $J^1 = 6.6$  Гц,  $J^2 = 2.3$  Гц, 2 H), 4.96-4.99 (m, 1 H), 4.50 (t,  $J = 6.3$  Гц, 1 H), 4.01 (m, 2 H), 2.00-2.04 (m, 6 H), 1.87 (s, 3 H).

**Промежуточное соединение 11а:**  
**1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(пропа-1,2-диен-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол**

Указанное в заголовке промежуточное соединение получают исходя из Промежуточного соединения 10а и следуя методикам получения Промежуточных соединений 4а, 5а и 6а. ЖХМС (А):  $t_R = 1.02$  мин;  $[M+H]^+ = 438.21$

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8.71 (s, 1 H), 7.87 (dd,  $J^1 = 6.8$  Гц,  $J^2 = 9.0$  Гц, 2 H), 5.75 (m, 1 H), 5.13 (dd,  $J^1 = 3.3$  Гц,  $J^2 = 11.4$  Гц, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 4.98 (m, 2 H), 4.34-4.34 (m, 1 H), 4.26 (dd,  $J^1 = 5.6$  Гц,  $J^2 = 11.5$  Гц, 1 H), 4.04 (dd,  $J^1 = 2.0$  Гц,  $J^2 = 12.9$  Гц, 1 H), 3.82 (d,  $J = 0.7$  Гц, 1 H), 3.68 (dd,  $J^1 = 1.5$  Гц,  $J^2 = 12.9$  Гц, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H).

**Промежуточное соединение 12а:**  
**((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)метанол**

Промежуточное соединение 11а (1000 мг, 2.29 ммоль, 1 экв.) растворяют в ДХМ/MeOH 4:1 (60 мл) и охлаждают до  $-70^\circ C$ . Через раствор барботируют озон до тех пор, пока раствор КИ в скруббере не станет коричневым (~60 мин). Избыток  $O_3$  удаляют путем барботирования  $N_2$  через раствор в течение 10 мин. При  $-78^\circ C$  добавляют  $NaNH_4$  (86.5 мг, 2.29 ммоль, 1 экв.), баню с сухим льдом удаляют и смеси дают нагреться до к.т. в течение 1 ч. Затем смесь осторожно гасят водой (25 мл), слои разделяют, орг. слой сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют при пониженном давлении.

Сырое твердое вещество очищают с помощью ФХ, используя CombiFlash (24 г колонка SiO<sub>2</sub>; градиент от гепт./ЭА 2/1 до 100% ЭА за 20 мин) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А):  $t_R = 0.84$  мин;  $[M+H]^+ = 430.29$

5 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.69 (s, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 5.29 (dd,  $J^1 = 11.4$  Гц,  $J^2 = 3.4$  Гц, 1 H), 4.80 (t,  $J = 5.5$  Гц, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 4.24 (dd,  $J^1 = 11.4$  Гц,  $J^2 = 6.1$  Гц, 1 H), 3.96-4.07 (m, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 3.71 (dd,  $J^1 = 12.7$  Гц,  $J^2 = 1.4$  Гц, 1 H), 3.63 (ddd,  $J^1 = 12.3$  Гц,  $J^2 = 5.8$  Гц,  $J^3 = 2.9$  Гц, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H).

10 **Промежуточное соединение 13a:**  
**((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)метил метансульфонат**

15 Промежуточное соединение 12a (400 мг, 0.932 ммоль, 1 экв.) растворяют в ДХМ (8 мл) и охлаждают до 0°C. При этой температуре добавляют MsCl (0.0736 мл, 0.932 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (0.191 мл, 1.12 ммоль, 1.2 экв.), и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют дополнительное количество MsCl (0.0144 мл, 0.186 ммоль, 0.2 экв.), и смесь перемешивают при 0°C в течение еще 30 мин. Смесь разбавляют ДХМ и промывают водой. Орг. слой сушат на  
 20 разделителе фаз и концентрируют при пониженном давлении. Сырую пену очищают с помощью ФХ, используя CombiFlash (12 г колонка SiO<sub>2</sub>; градиент от гепт. до гепт./ЭА 1/2 за 16 мин) с получением целевого промежуточного соединения в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А):  $t_R = 0.96$  мин;  $[M+H]^+ = 508.14$

25 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.72-8.74 (m, 1 H), 7.83-7.90 (m, 2 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 4.89-4.98 (m, 1 H), 4.75-4.84 (m, 1 H), 4.27-4.37 (m, 3 H), 4.06-4.09 (m, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.73 (dd,  $J^1 = 12.9$  Гц,  $J^2 = 1.5$  Гц, 1 H), 3.26 (d,  $J = 6.1$  Гц, 6 H), 1.34 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H).

30 **Промежуточное соединение 14a:**  
**1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол**

К раствору Промежуточного соединения 13a (409 мг, 0.806 ммоль, 1 экв.) в сухом ДМФА (10 мл) под N<sub>2</sub> добавляют азид натрия (62.9 мг, 0.967 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь нагревают при 70°C в течение 5 ч. Температуру повышают до

80°C, и смесь перемешивают при этой температуре до полного завершения реакции. Смеси дают охладиться до к.т., разбавляют ЭА и водой, и слои разделяют. Водн. слой еще раз экстрагируют с помощью ЭА. Объединенные орг. слои два раза промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырое бесцветное твердое вещество очищают с помощью ФХ, используя CombiFlash (12 г колонка SiO<sub>2</sub>; градиент: от гепт. до гепт./ЭА 1/1 за 17 мин) с получением целевого промежуточного соединения в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R = 1.01$  мин;  $[M+H]^+ = 455.19$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 8.68-8.74 (m, 1 H), 7.82-7.91 (m, 2 H), 5.13-5.23 (m, 1 H), 4.67-4.74 (m, 1 H), 4.27-4.33 (m, 2 H), 4.17-4.25 (m, 1 H), 4.05-4.12 (m, 1 H), 3.78-3.86 (m, 1 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 3.23-3.26 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H).

**Промежуточное соединение 15а:**  
**((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)метанамин**

К раствору Промежуточного соединения 14а (500 мг, 1.1 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (7.5 мл) добавляют PPh<sub>3</sub> (583 мг, 2.2 ммоль, 2 экв.) и воду (1.5 мл). Полученную в результате смесь затем нагревают под N<sub>2</sub> при 60°C в течение 3 ч. Смесь разбавляют ЭА и затем экстрагируют 10% лимонной кислотой (3 раза) - до тех пор, пока весь амин не удалится из орг. фазы. Объединенные водн. слои еще раз экстрагируют с помощью ЭА и затем подщелачивают насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Основной водн. слой два раза экстрагируют с помощью ЭА. Объединенные орг. слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Вещество используют как таковое.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.72$  мин;  $[M+H]^+ = 429.09$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 8.42-8.90 (m, 1 H), 7.77-7.89 (m, 2 H), 5.09 (dd,  $J^1 = 11.4$  Гц,  $J^2 = 3.4$  Гц, 1 H), 4.27-4.31 (m, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 3.99-4.03 (m, 1 H), 3.74 (dd,  $J^1 = 1.5$  Гц,  $J^2 = 12.8$  Гц, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.11 (dd,  $J^1 = 13.8$  Гц,  $J^2 = 10.5$  Гц, 1 H), 2.67 (dd,  $J^1 = 13.8$  Гц,  $J^2 = 3.4$  Гц, 1 H), 1.32 (s, 3 H).

Все дальнейшие аналоги Промежуточных соединений 3-15 с различными заместителями Ar<sup>1</sup> были получены по аналогии с описанными выше методиками, исходя из известных или коммерчески доступных замещенных арилацетиленов.

Более конкретно, были получены и использованы в синтезе конечных примеров следующие наиболее важные аналоги Промежуточных соединений 6, 8, 14 и 15:

Промежуточное соединение	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] (ЖХ-МС метод А)	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
6e	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.04	436.23
6f	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.06	456.16
6g	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-аллил-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил ацетат	1.03	480.16
6h	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-аллил-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил ацетат	1.05	500.07
6i	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.00	418.25
6j	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.06	436.25
6k	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.08	456.17
6l	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.06	500.10
6m	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.02	438.16
6n	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.02	440.20
6o	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-аллил-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ил ацетат	1.05	464.20
6p	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.05	456.21
6q	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(2,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.04	436.21
6r	4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,6-дифторбензонитрил	1.03	447.22
6s	4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дифторбензонитрил	1.03	452.24
6t	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол	1.01	452.24
8e	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-(2-(гидроксиимино)этил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил ацетат	0.89	501.16



8f	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(2-(гидроксиимино)этил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил ацетат	0.89	497.11
8g	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(2-(гидроксиимино)этил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил ацетат	0.91	517.01
8h	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.81	421.12
8i	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.88	455.07
8j	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.85	439.10
8k	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.89	500.99
8l	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.89	453.18
8m	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.86	435.18
8n	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.93	473.19
8o	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.93	519.14
8p	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.92	473.12
8q	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.89	453.19
8r	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.89	455.19
8s	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(2-(гидроксиимино)этил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ил ацетат	0.91	481.21
8t	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.88	457.19
8u	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-	0.92	473.18

	d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида		
8v	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)ацетальдегида	0.89	453.23
14c	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол	1.06	471.17
15b	((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)метанамин	0.70	425.31
15c	((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)метанамин	0.71	445.18

## В- Получение примеров

### Общая методика А: Реакция циклоприсоединения нитрилоксидов с алкенами:

5 Раствор оксимного промежуточного соединения (1 экв.) и NCS (1.5 экв.) в ДМФА (5 мл/ммоль) перемешивают при к.т. до полного завершения превращения в гидроксимоилхлорид. Добавляют алкен (1-3 экв.) и DIPEA или 2,6-лутидин (3 экв.), и смесь перемешивают при к.т. или 50°C до полного превращения промежуточного соединения. Продукты выделяют после обработки водной  
10 средой (разб. HCl/ЭА) и очищают, как описано в общих методах.

### Общая методика В: Снятие защиты с помощью водн. раствора AcOH

Защищенное промежуточное соединение (ацетальная и/или силильная Pg) (1 экв.) нагревают с обратным холодильником в AcOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (5 мл/ммоль) до полного завершения реакции. Продукты очищают, как описано в общих методах.

### 15 Общая методика С: Снятие ацетатной защиты с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeOH

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 экв.) добавляют к ацетат-защищенному промежуточному соединению (1 экв.) в MeOH (5 мл/ммоль) и перемешивают при к.т. до полного завершения реакции. Продукты очищают, как описано в общих методах.

### 20 Общая методика D: Снятие Вос-защиты с помощью ТФУ

ТФУ (10-20 экв.) добавляют к раствору Вос-защищенного промежуточного соединения (1 экв.) в ДХМ (5 мл/ммоль). Смесь перемешивают при к.т. до полного завершения превращения. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между ДХМ и разб. раствором NH<sub>4</sub>OH. Орг. фазу сушат над  
25 MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. При необходимости, продукт дополнительно очищают, как описано в общих методах.

### **Общая методика Е: Снятие Вос-защиты с помощью HCl**

Раствор Вос-защищенного амина (1 экв.) в диоксане (5 мл/ммоль) обрабатывают раствором HCl в диоксане (4 М, 10-20 экв.) и полученную в результате смесь перемешивают при к.т. до полного завершения реакции. Летучие  
 5 вещества удаляют при пониженном давлении и сырой продукт выделяют путем растирания с ТВМЕ.

### **Общая методика F: Реакция ацилирования Шоттена - Баумана**

Ацилхлорид или ангидрид (1.2 экв.) добавляют при 0°C к двухфазной смеси амина (1 экв.) в ДХМ (5 мл/ммоль) и насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> (5 мл/ммоль) при  
 10 энергичном перемешивании. Смесь дополнительно перемешивают при к.т. до полного завершения превращения. Фазы разделяют и орг. фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Продукт очищают, как описано в общих методах.

### **Общая методика G: Дериватизация сульфонилхлоридами, хлорформиатами или изоцианатами**

Электрофил (сульфонилхлорид, хлорформиат или изоцианат, 1.1 экв.)  
 15 добавляют к смеси исходного амина (1 экв., либо в виде свободного основания, либо в виде ТФУ или HCl соли) в ДХМ (5 мл/ммоль) и основания (NEt<sub>3</sub> или DIPEA, 5 экв.) при 0°C или к.т. Смесь перемешивают при к.т. до полного завершения реакции. Продукт очищают, как описано в общих методах.

### **Общая методика H: Восстановительное аминирование**

Смесь промежуточного соединения - амина (1 экв.) и альдегида ВВ или кетона (1-2 экв.) в ДХМ обрабатывают NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3 экв.), и смесь перемешивают при к.т. до полного завершения превращения. После обработки  
 20 водной средой (ДХМ/разб. NH<sub>4</sub>OH) целевые продукты выделяют, как описано в общих методах.

### **Общая методика I: Омыление**

Сложный эфир (1 экв.) в ТГФ/H<sub>2</sub>O 1:1 или ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O 3:2:1 (1 мл/ммоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (1.5 – 3 экв.) перемешивают при к.т. до полного завершения реакции. После обработки водной средой (ЭА/H<sub>2</sub>O), продукт очищают, как описано в  
 30 общих методах.

### **Общая методика J: Реакция олефинирования Виттига**

К суспензии 98% бромид метилтрифенилфосфония (1.05 экв.) в сухом Et<sub>2</sub>O (1.5мл/ммоль) под N<sub>2</sub> при 0°C по каплям добавляют 1.6 М раствор *n*-бутиллития в гексанах (1.05 экв.) в течение 15 мин, поддерживая температуру ниже 5°C.

Полученную в результате суспензию перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Затем по каплям добавляют раствор кетона (1 экв.) в сухом Et<sub>2</sub>O (1 мл/ммоль) в течение 15 мин. Полученную в результате суспензию перемешивают при к.т. до полного завершения реакции. Смесь осторожно гасят водой (2 капли), добавляют Et<sub>2</sub>O (1.5  
5 мл/ммоль) и суспензию фильтруют и промывают Et<sub>2</sub>O. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток хранят в морозильной камере.

#### Общая методика К: Восстановление кетона с помощью NaBH<sub>4</sub>

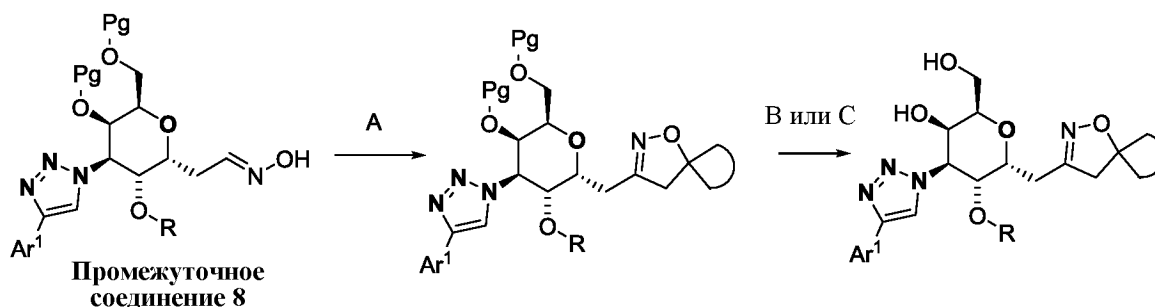
Кетон (1 экв.) растворяют в EtOH (11 мл/ммоль) и ТГФ (6 мл/ммоль) и охлаждают до 0°C. Добавляют NaBH<sub>4</sub> (2 экв.), и смесь перемешивают при 0°C до  
10 полного завершения реакции. Смесь разбавляют ЭА и водой, подкисляют путем добавления 1 н. HCl. Фазы разделяют и орг. фазу промывают водой и соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Продукт очищают, как описано в общих методах.

#### Общая методика L: Раскрытие эпоксидного кольца аминами

Раствор эпоксида (1.1 экв.) и амина (1 экв.) в MeOH (10 мл/ммоль) нагревают с обратным холодильником в герметизированной пробирке до полного  
15 завершения реакции. Смесь концентрируют в вакууме и очищают, как описано в общих методах.

#### Общая методика М: Циклизация трифосгеном

Раствор трифосгена (1 экв.) в ДХМ (5 мл/ммоль) добавляют к раствору аминоспирта (1 экв.) и DIPEA (10 экв.) в ДХМ (10 мл/ммоль) при к.т. Смесь перемешивают при к.т. до полного завершения реакции. После обработки водной  
20 средой (ДХМ/насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub>) соединение очищают, как описано в общих методах.



Соединения Примеров 1.01 – 1.82, перечисленные в Таблице 1 ниже, получают исходя из Промежуточного соединения 8, применяя общую методику А к соответствующему экзоциклическому метиленовому производному (либо

коммерчески доступному, либо полученному из соответствующего циклического кетона по реакции олефинирования Виттига (общая методика J), с последующим снятием защиты в соответствии с Общей методикой С или D. Диастереомеры разделяют с помощью хиральной препаративной хроматографии с использованием соответствующего метода, указанного выше.

Таблица 1

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] (ЖХ-М С метод А)	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
1.01	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.81	537.23
1.02	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол	0.69	495.21
1.03	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.93	571.26
1.04	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол	0.83	529.24
1.05	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол	0.81	497.16
1.06	<i>трет</i> -бутил 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат	0.94	612.00
1.07	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.64	512.16
1.08	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.92	511.18
1.09	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	497.19
1.10	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-окса-6-азаспиро[3.4]окт-6-ен-7-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.85	483.13
1.11	<i>трет</i> -бутил 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат (смесь эномеров)	0.93	626.27
1.12	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.92	509.24
1.13	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.91	511.26
1.14	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.92	507.31
1.15	<i>трет</i> -бутил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат (разделение соединения Примера 1.11)	0.93	626.24

1.16	трет-бутил ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат (разделение соединения Примера 1.11)	0,94	626.29
1.17	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,96	573.08
1.18	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,96	527.20
1.19	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,94	509.24
1.20	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,91	489.32
1.21	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,94	507.25
1.22	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,96	527.15
1.23	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,79	513.20
1.24	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,92	547.21
1.25	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((8-изопропил-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь энимеров)	1,05	553.27
1.26	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,93	543.25
1.27	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-изопропил-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 1.25)	1,04	553.27
1.28	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-изопропил-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 1.25)	1,05	553.27
1.29	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8,8-диметил-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	1,00	539.25
1.30	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-(((8-метил-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь энимеров)	0,97	526.26
1.31	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- $\alpha$ -D-галактопираноза)-1(1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)-метан]	0,96	527.22
1.32	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((7,7-диметил-1-окса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь энимеров)	0,98	525.24
1.33	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-(((5r,8R)-8-метил-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 1.30)	0,97	525.25
1.34	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-(((5s,8S)-8-метил-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 1.30)	0,97	525.25
1.35	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0,77	513.22

1.36	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.79	509.22
1.37	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.81	529.18
1.38	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.6]ундец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.95	525.25
1.39	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил	0.85	536.19
1.40	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил [1-(1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- $\alpha$ -D-галактопираноза)-1-(транс-8-циано-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)-метан]	0.86	536.22
1.41	<i>трет</i> -бутил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат (разделение соединения Примера 1.50)	0.92	626.30
1.42	<i>трет</i> -бутил ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат (разделение соединения Примера 1.50)	0.93	626.33
1.43	<i>трет</i> -бутил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат (разделение соединения Примера 1.51)	0.93	622.32
1.44	<i>трет</i> -бутил ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат (разделение соединения Примера 1.51)	0.94	622.33
1.45	<i>трет</i> -бутил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат (разделение соединения Примера 1.49)	0.95	642.26
1.46	<i>трет</i> -бутил ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат (разделение соединения Примера 1.49)	0.96	642.29
1.47	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.92	507.28
1.48	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь эпимеров)	0.83	569.24
1.49	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил (смесь эпимеров)	0.88	552.05
1.50	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил (смесь эпимеров)	0.84	536.22
1.51	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил (смесь эпимеров)	0.84	532.10

1.52	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 1.48)	0.83	569.25
1.53	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 1.48)	0.84	569.24
1.54	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь эпимеров)	0.85	565.09
1.55	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь эпимеров)	0.88	585.19
1.56	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил	0.86	532.24
1.57	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил	0.86	532.23
1.58	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил	0.84	536.22
1.59	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил	0.85	536.22
1.60	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил	0.88	552.16
1.61	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил	0.88	552.17
1.62	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.84	565.09
1.63	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.85	565.15
1.64	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	585.17
1.65	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	585.16
1.66	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-он	0.8	525.19
1.67	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-(2,2-дифторэтокси)-2-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.96	562.03
1.68	метил 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)ацетат	0.93	569.22
1.69	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-этокси-2-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.96	525.25
1.70	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-N-метилацетамид	0.84	568.21
1.71	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-1-морфолиноэтан-1-он	0.84	624.28



1.72	метил 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)ацетат	0.92	601.24
1.73	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил карбамат	0.82	540.22
1.74	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.65	586.23
1.75	<i>трет</i> -бутил (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-диазаспиро[4.6]ундец-2-ен-8-карбоксилат (смесь эпимеров) [1-(1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- $\alpha$ -D-галактопираноза)-1(8-( <i>трет</i> -бутоксикарбонил)-1-окса-2,8-диазаспиро[4.6]ундец-2-ен-3-ил)-метан]	0.97	622.27
1.76	(RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-диазаспиро[4.6]ундец-2-ен-9-он (смесь эпимеров)	0.71	536.25
1.77	(RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-8-метил-1-окса-2,8-диазаспиро[4.6]ундец-2-ен-9-он (смесь эпимеров)	0.74	550.0
1.78	(5R,8S)-7-( <i>трет</i> -бутоксикарбонил)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-8-карбоновая кислота (смесь эпимеров)	0.85	657.92
1.79	<i>трет</i> -бутил (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоксилат (смесь эпимеров)	0.93	614.14
1.80	<i>трет</i> -бутил 7-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-5-окса-2,6-диазаспиро[3.4]окт-6-ен-2-карбоксилат	0.93	600.08
1.81	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,5'-изоксазол]-3'-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.95	519.51
1.82	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-спиро[бицикло[3.2.1]октан-3,5'-изоксазол]-3'-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.97	533.13

Следующие примеры (Таблица 2) получают исходя из оксимных промежуточных соединений 8 и экзоциклических алкенов, применяя общую методику А, с последующим снятием защиты (методика В, С, D, Е или I) и дальнейшей дериватизацией, следуя методикам F, G, H или K. Конечное снятие защиты (при необходимости) выполняют в соответствии с методиками В или С.

Таблица 2

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] (ЖХ-МС метод А)	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
2.01	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол (смесь эпимеров)	0.76	527.21
2.02	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол (разделение соединения Примера 2.01)	0.76	527.2

2.03	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол (разделение соединения Примера 2.01)	0.76	527.2
2.04	N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид	0.771	568.2
2.05	N-((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид	0.78	568.21
2.06	N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид	0.76	564.27
2.07	N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид	0.79	584.22
2.08	N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид	0.75	568.26
2.09	этил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат	0.87	594.27
2.10	этил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат	0.85	598.03
2.11	этил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат	0.89	614.02
2.12	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(изопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.67	568.24
2.13	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(изопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.68	568.24
2.14	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-(((8-(пентан-3-иламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь эимеров)	0.73	596.26
2.15	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь эимеров)	0.66	590.2
2.16	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8-(циклопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь эимеров)	0.67	566.22
2.17	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-(((8-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь эимеров)	0.68	608.19
2.18	оксим 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-она (смесь E/Z изомеров)	0.77	540.17
2.19	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-(((8-морфолино-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (смесь эимеров)	0.66	596.27
2.20	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 2.15)	0.84	590.10
2.21	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5s,8S)-8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 2.15)	0.86	590.11

2.22	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-(циклопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 2.16)	0.67	566.22
2.23	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5s,8S)-8-(циклопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (разделение соединения Примера 2.16)	0.67	566.22
2.24	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусная кислота	0.69	553.2
2.25	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусная кислота	0.81	551.23
2.26	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусная кислота	0.82	555.19
2.27	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.82	587.24
2.28	N-( <i>трет</i> -бутил)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксамид	0.86	611.19
2.29	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((8-метил-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.65	526.21
2.30	1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)этан-1-он	0.76	554.18
2.31	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((8-(метилсульфонил)-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.81	590.10

Примеры из таблицы 3 получают исходя из аминов (Промежуточные соединения 15) и эпоксидов в соответствии с Общими методиками L и M с последующим снятием защиты (общая методика В или С)

5

Таблица 3

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] (ЖХ-МС метод А)	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
3.01	<i>трет</i> -бутил 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2-оксо-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	0.92	628.23
3.02	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он [1-(1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопираноза)-1(1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он-ил)-метан]	0.90	523.25
3.03	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,8-диокса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он	0.76	525.23



**гидроксиметил)-5-метокси-6-((2-метил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол**

*Стадия* 1:

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((((1-аминоциклогексил)метил)амино)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол

Промежуточное соединение из Примера 4.01, стадия 1 (200 мг, 0.315 ммоль, 1 экв.), растворяют в ДХМ (3 мл) при к.т. и добавляют 4М HCl в диоксане (3 мл). Белую суспензию перемешивают при к.т. Добавляют воду и водн. фазу подщелачивают 32% раствором NaOH, экстрагируют с помощью ДХМ (3х), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют досуха и сушат в высоком вакууме с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде бесцветной смолы, которую используют без очистки. ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.59 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 496.28

*Стадия* 2:

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((((1-аминоциклогексил)метил)амино)метил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол

К раствору вышеупомянутого промежуточного соединения (130 мг) и NEt<sub>3</sub> (0.022 мл, 0.157 ммоль, 0.6 экв.) в сухом ДХМ (3 мл) добавляют TBSCl (избыток) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при к.т. в течение 3 дней. Добавляют воду и продукт экстрагируют с помощью ДХМ. Хроматография на SiO<sub>2</sub> (0-20% MeOH в ДХМ (+0.5% NH<sub>4</sub>OH)) приводит к получению указанного в заголовке промежуточного соединения в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.83 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 610.13

*Стадия* 3:

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-метокси-6-((2-метил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол

Промежуточное соединение со стадии 2 (60 мг) растворяют в диоксане (1 мл) и добавляют триэтилортоацетат (2 экв.). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Смесь концентрируют в вакууме и сушат в высоком вакууме. ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.98 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 634.28

*Стадия 4: соединение, указанное в заголовке*

Промежуточное соединение со стадии 3 растворяют в ТГФ (2 мл) и добавляют ТВАФ (1М в ТГФ, 1.2 экв.). Смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч, разбавляют водой и экстрагируют с помощью ЭА и ДХМ. Объединенные орг. экстракты сушат и концентрируют, и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ЖХ-МС III). ЖХМС (А):  $t_R = 0.75$  мин;  $[M+H]^+ = 520.24$

#### Пример

4.03:

**(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол**

Этот пример получают по аналогии с Примером 4.03, стадии 3 и 4, используя триэтилортоформиат взамен триэтилортоацетата. ЖХМС (А):  $t_R = 0.74$  мин;  $[M+H]^+ = 506.21$

### II. Биологические анализы

#### **Определение ингибирующей активности соединений (IC<sub>50</sub>)**

Ингибирующую активность соединений определяют в анализах конкурентного связывания. Этот спектрофотометрический анализ обеспечивает измерение связывания биотинилированного Gal-3 человека (hGal-3) или Gal-1 человека (hGal-1), соответственно, с адсорбированным на микропланшете гликопротеином, асиалофетуином (ASF) (Proc Natl Acad Sci USA., 26 марта 2013 г; 110(13):5052-7.). Альтернативно, и предпочтительно, можно использовать версию Gal-1 человека, в которой все шесть цистеинов заменены на серины.

Вкратце, соединения последовательно разводят в ДМСО (рабочие разведения). 384-луночные планшеты с ASF-покрытием дополняют 22.8 мкл/лунку биотинилированного hGal-3 или hGal-1 в буфере для анализа (т.е. 300-1000 нг/мл биотинилированного hGal-3 или hGal-1), и к смеси добавляют 1.2 мкл рабочих разведений соединения и перемешивают.

Планшеты инкубируют в течение 3 часов при 4°C, затем промывают холодным буфером для анализа (3x50 мкл) и инкубируют в течение 1 часа с 25 мкл/лунку раствора стрептавидин-пероксидазы (разбавленного в буфере для анализа до 80 нг/мл) при 4°C с последующими дополнительными стадиями промывки буфером для анализа (3x50 мкл). В заключение, добавляют 25 мкл/лунку субстрата ABTS. Через 30 – 45 минут регистрируют ОП (410 нм), и рассчитывают значения IC<sub>50</sub>.

Рассчитанные значения  $IC_{50}$  могут колебаться в зависимости от дня проведения анализа. Колебания такого рода известны специалистам в данной области техники. Значения  $IC_{50}$  из нескольких измерений приведены в виде средних значений.

5 **Активность в отношении hGal-3 ( $IC_{50}$  в мкМ)**

**Таблица 4**

<b>Прим.</b>	<b>Gal-3 <math>IC_{50}</math></b>	<b>Прим.</b>	<b>Gal-3 <math>IC_{50}</math></b>	<b>Прим.</b>	<b>Gal-3 <math>IC_{50}</math></b>	<b>Прим.</b>	<b>Gal-3 <math>IC_{50}</math></b>
<b>1.01</b>	0.061	<b>1.02</b>	0.084	<b>1.03</b>	0.079	<b>1.04</b>	0.17
<b>1.05</b>	0.28	<b>1.06</b>	0.34	<b>1.07</b>	0.32	<b>1.08</b>	0.24
<b>1.09</b>	0.95	<b>1.10</b>	0.62	<b>1.11</b>	0.069	<b>1.12</b>	0.31
<b>1.13</b>	0.14	<b>1.14</b>	0.078	<b>1.15</b>	0.035	<b>1.16</b>	0.34
<b>1.17</b>	0.16	<b>1.18</b>	0.18	<b>1.19</b>	0.68	<b>1.20</b>	0.12
<b>1.21</b>	0.11	<b>1.22</b>	0.076	<b>1.23</b>	0.76	<b>1.24</b>	0.45
<b>1.25</b>	1.3	<b>1.26</b>	0.11	<b>1.27</b>	1.1	<b>1.28</b>	2.0
<b>1.29</b>	0.44	<b>1.30</b>	0.50	<b>1.31</b>	0.26	<b>1.32</b>	0.34
<b>1.33</b>	0.33	<b>1.34</b>	0.52	<b>1.35</b>	0.11	<b>1.36</b>	0.064
<b>1.37</b>	0.12	<b>1.38</b>	0.16	<b>1.39</b>	0.26	<b>1.40</b>	0.089
<b>1.41</b>	0.012	<b>1.42</b>	0.132	<b>1.43</b>	0.015	<b>1.44</b>	0.10
<b>1.45</b>	0.010	<b>1.46</b>	0.060	<b>1.47</b>	0.43	<b>1.48</b>	0.49
<b>1.49</b>	0.11	<b>1.50</b>	0.16	<b>1.51</b>	0.10	<b>1.52</b>	0.26
<b>1.53</b>	0.27	<b>1.54</b>	0.20	<b>1.55</b>	0.40	<b>1.56</b>	0.12
<b>1.57</b>	0.041	<b>1.58</b>	0.11	<b>1.59</b>	0.13	<b>1.60</b>	0.090
<b>1.61</b>	0.049	<b>1.62</b>	0.19	<b>1.63</b>	0.18	<b>1.64</b>	0.49
<b>1.65</b>	0.12	<b>1.66</b>	0.25	<b>1.67</b>	0.23	<b>1.68</b>	0.22
<b>1.69</b>	0.30	<b>1.70</b>	0.24	<b>1.71</b>	0.20	<b>1.72</b>	0.14
<b>1.73</b>	0.11	<b>1.74</b>	0.12	<b>1.75</b>	0.16	<b>1.76</b>	0.11
<b>1.77</b>	0.10	<b>1.78</b>	0.27	<b>1.79</b>	0.49	<b>1.80</b>	0.31
<b>1.81</b>	0.06	<b>1.82</b>	0.05				
<b>2.01</b>	0.25	<b>2.02</b>	0.70	<b>2.03</b>	0.19	<b>2.04</b>	0.061
<b>2.05</b>	0.45	<b>2.06</b>	0.071	<b>2.07</b>	0.062	<b>2.08</b>	0.052
<b>2.09</b>	0.017	<b>2.10</b>	0.020	<b>2.11</b>	0.019	<b>2.12</b>	0.22
<b>2.13</b>	0.55	<b>2.14</b>	0.39	<b>2.15</b>	0.28	<b>2.16</b>	0.24

<b>2.17</b>	0.21	<b>2.18</b>	0.32	<b>2.19</b>	0.39	<b>2.20</b>	0.11
<b>2.21</b>	0.38	<b>2.22</b>	0.14	<b>2.23</b>	0.59	<b>2.24</b>	0.080
<b>2.25</b>	0.037	<b>2.26</b>	0.090	<b>2.27</b>	0.081	<b>2.28</b>	0.14
<b>2.29</b>	0.38	<b>2.30</b>	0.28	<b>2.31</b>	0.53		
<b>3.01</b>	0.12	<b>3.02</b>	0.036	<b>3.03</b>	0.090		
<b>4.01</b>	0.046	<b>4.02</b>	0.074	<b>4.03</b>	0.074	<b>4.04</b>	0.081

**Активность в отношении hGal-1 IC<sub>50</sub> (мкМ)**

**Таблица 5**

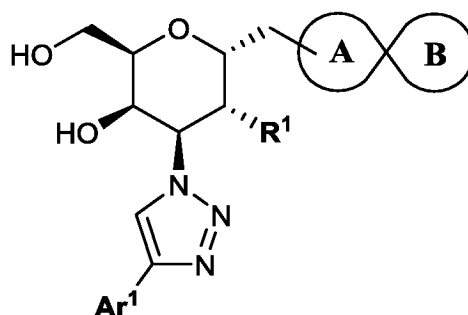
<b>Прим.</b>	<b>Gal-1 IC<sub>50</sub></b>	<b>Прим.</b>	<b>Gal-1 IC<sub>50</sub></b>	<b>Прим.</b>	<b>Gal-1 IC<sub>50</sub></b>	<b>Прим.</b>	<b>Gal-1 IC<sub>50</sub></b>
<b>1.01</b>	4.2	<b>1.02</b>	5.2	<b>1.03</b>	>100	<b>1.04</b>	10.4
<b>1.05</b>	2.2	<b>1.06</b>	4.2	<b>1.07</b>	5.7	<b>1.08</b>	1.9
<b>1.09</b>	2.7	<b>1.10</b>	2.2	<b>1.11</b>	1.5	<b>1.12</b>	1.1
<b>1.13</b>	0.52	<b>1.14</b>	2.1	<b>1.15</b>	1.1	<b>1.16</b>	2.3
<b>1.17</b>	6.0	<b>1.18</b>	10.3	<b>1.19</b>	4.2	<b>1.20</b>	5.3
<b>1.21</b>	11.4	<b>1.22</b>	3.7	<b>1.23</b>	3.5	<b>1.24</b>	4.9
<b>1.25</b>	11.1	<b>1.26</b>	4.0	<b>1.27</b>	18.8	<b>1.28</b>	6.9
<b>1.29</b>	2.2	<b>1.30</b>	3.1	<b>1.31</b>	0.97	<b>1.32</b>	3.4
<b>1.33</b>	3.7	<b>1.34</b>	2.5	<b>1.35</b>	1.4	<b>1.36</b>	3.8
<b>1.37</b>	4.6	<b>1.38</b>	6.4	<b>1.39</b>	7.1	<b>1.40</b>	2.0
<b>1.41</b>	0.30	<b>1.42</b>	0.85	<b>1.43</b>	1.24	<b>1.44</b>	4.9
<b>1.45</b>	0.80	<b>1.46</b>	1.8	<b>1.47</b>	2.2	<b>1.48</b>	2.6
<b>1.49</b>	1.2	<b>1.50</b>	0.57	<b>1.51</b>	1.9	<b>1.52</b>	2.8
<b>1.53</b>	1.2	<b>1.54</b>	5.4	<b>1.55</b>	4.4	<b>1.56</b>	3.6
<b>1.57</b>	0.53	<b>1.58</b>	0.64	<b>1.59</b>	0.22	<b>1.60</b>	1.6
<b>1.61</b>	0.46	<b>1.62</b>	4.6	<b>1.63</b>	3.4	<b>1.64</b>	2.4
<b>1.65</b>	2.7	<b>1.66</b>	2.7	<b>1.67</b>	2.9	<b>1.68</b>	3.7
<b>1.69</b>	3.1	<b>1.70</b>	5.1	<b>1.71</b>	2.9	<b>1.72</b>	5.6
<b>1.73</b>	6.5	<b>1.74</b>	2.4	<b>1.75</b>	8.2	<b>1.76</b>	2.7
<b>1.77</b>	4.8	<b>1.78</b>	12.0	<b>1.79</b>	4.8	<b>1.80</b>	7.2
<b>1.81</b>	2.37	<b>1.82</b>	1.95				
<b>2.01</b>	2.2	<b>2.02</b>	5.1	<b>2.03</b>	2.0	<b>2.04</b>	0.81



<b>2.05</b>	3.6	<b>2.06</b>	0.34	<b>2.07</b>	0.91	<b>2.08</b>	0.31
<b>2.09</b>	0.64	<b>2.10</b>	0.32	<b>2.11</b>	0.34	<b>2.12</b>	2.4
<b>2.13</b>	7.0	<b>2.14</b>	2.6	<b>2.15</b>	7.2	<b>2.16</b>	2.4
<b>2.17</b>	1.4	<b>2.18</b>	2.9	<b>2.19</b>	1.7	<b>2.20</b>	1.8
<b>2.21</b>	1.6	<b>2.22</b>	1.3	<b>2.23</b>	1.6	<b>2.24</b>	6.7
<b>2.25</b>	3.7	<b>2.26</b>	3.5	<b>2.27</b>	11.5	<b>2.28</b>	1.7
<b>2.29</b>	4.8	<b>2.30</b>	2.8	<b>2.31</b>	3.5		
<b>3.01</b>	2.7	<b>3.02</b>	1.4	<b>3.03</b>	2.3		
<b>4.01</b>	1.3	<b>4.02</b>	0.4	<b>4.03</b>	1.7	<b>4.04</b>	1.3

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение Формулы (I)



Формула (I),

где

$Ar^1$  представляет собой

- арил, который является незамещенным или моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена, метила, циано, метокси, трифторметила и трифторметокси;

- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена, метила, циано и метокси; или

- 9- или 10-членный гетероарил, где указанный 9- или 10-членный гетероарил независимо является незамещенным или монозамещенным посредством метила;

$R^1$  представляет собой

- гидроксид;
- $C_{1-4}$ -алкокси;
- $-O-CO-C_{1-3}$ -алкил;
- $O-CO-NH-R^{N11}$ , где  $R^{N11}$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ -алкил;
- $-O-CH_2-C_1$ -фторалкил; или
- $-O-CH_2-CO-R^{1X}$ , где  $R^{1X}$  представляет собой

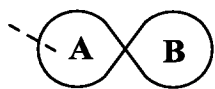
➤ -гидроксид;

➤  $C_{1-3}$ -алкокси;

➤ морфолин-4-ил; или

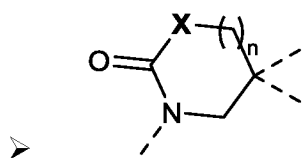
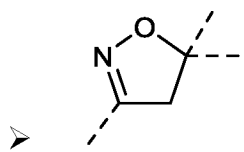
➤  $-NR^{N21}R^{N22}$ , где  $R^{N21}$  и  $R^{N22}$  оба независимо представляют собой

водород или метил; и



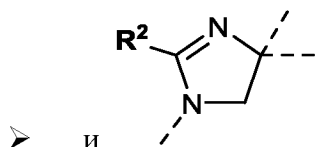
представляет собой спироциклический фрагмент, где:

кольцо **A** представляет собой гетероциклоалкилен, выбранный из



, где **X** представляет собой азот или кислород, и **n**

5 представляет собой целое число 0 или 1; и где в случае, если **X** представляет собой азот, указанный азот является незамещенным или монозамещенным посредством  $C_{1-4}$ -алкила;



, где **R<sup>2</sup>** представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил; и кольцо **B** представляет собой

10 ➤  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил, где указанный  $C_{4-7}$ -циклоалкандиил является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила;  $C_{1-3}$ -фторалкила;  $C_{1-4}$ -алкокси; галогена; циано; оксо; гидроксид; гидроксид- $C_{1-4}$ -алкила; гидроксидимино; морфолин-4-ила; и  $-NH-R^{N11}$ , где **R<sup>N11</sup>** представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{2-4}$ -алкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил,  $C_{2-3}$ -фторалкил, 15  $-CO-C_{1-4}$ -алкил или  $-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

➤ 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом кислорода;

➤ 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом азота, где указанный 20 кольцевой атом азота является незамещенным или монозамещенным посредством  $C_{1-4}$ -алкила,  $-CO-C_{1-4}$ -алкила,

$-SO_2-C_{1-4}$ -алкила,  $-CO-C_{1-4}$ -алкокси или  $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкила; и где указанный

4-7-членный гетероциклоалкандиил не несет дополнительного заместителя в дополнение к указанному заместителю на кольцевом атоме азота, или несет один

25 дополнительный заместитель на кольцевом атоме углерода, который присоединен

к указанному кольцевому атому азота, где указанный заместитель представляет собой оксо или -СО-ОН; или

- мостиковый бициклический C<sub>6-9</sub>-циклоалкандиил;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

5

2. Соединение по п. 1, где **Ar<sup>1</sup>** представляет собой фенил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена, метила, циано, метокси, трифторметила и трифторметокси;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

10

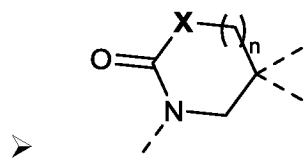
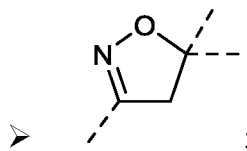
3. Соединение по п. 1, где **Ar<sup>1</sup>** представляет собой фенил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена и метила; где по меньшей мере один из указанных заместителей присоединен в *мета*- и/или в *пара*-положении указанного фенила;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

15

- 4. Соединение по любому из пп. 1 - 3, где **R<sup>1</sup>** представляет собой метокси;  
или его фармацевтически приемлемая соль

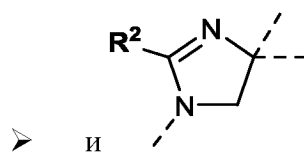
20

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где кольцо **A** представляет собой гетероциклоалкилен, выбранный из



, где **X** представляет собой азот или кислород, и **n** представляет собой целое число 0 или 1; и где в случае, если **X** представляет собой азот, указанный азот является незамещенным;

25



, где **R<sup>2</sup>** представляет собой водород или метил;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1 - 5, где кольцо **B** представляет собой

➤ незамещенный C<sub>4-7</sub>-циклоалкандиил;

➤ C<sub>4-7</sub>-циклоалкандиил, где указанный C<sub>4-7</sub>-циклоалкандиил является  
5 монозамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила; циано; гидрокси; гидрокси-C<sub>1-4</sub>-алкила; и -NH-R<sup>N11</sup>, где R<sup>N11</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-4</sub>-алкокси, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, C<sub>2-3</sub>-фторалкил, -CO-C<sub>1-4</sub>-алкил или -CO-C<sub>1-4</sub>-алкокси;

➤ C<sub>4-7</sub>-циклоалкандиил, где указанный C<sub>4-7</sub>-циклоалкандиил является  
10 дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила и галогена;

➤ 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом кислорода; или

➤ 4-7-членный гетероциклоалкандиил, где указанный гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом азота, где указанный атом азота является незамещенным или монозамещенным посредством C<sub>1-4</sub>-алкила, -CO-C<sub>1-4</sub>-алкокси или -CO-NH-C<sub>1-4</sub>-алкила; и где указанный 4-7-членный гетероциклоалкандиил не несет дополнительного заместителя в дополнение к  
15 указанному заместителю на кольцевом атоме азота, или несет один дополнительный заместитель на кольцевом атоме углерода, который присоединен к указанному кольцевому атому азота, где указанный заместитель представляет собой оксо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1 - 5, где кольцо **B** представляет собой

25 ➤ циклогексан-1,1-диил или циклогептан-1,1-диил;

➤ циклогексан-1,1-диил, который является монозамещенным, где заместители выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила; циано; гидрокси; гидрокси-C<sub>1-4</sub>-алкила; и -NH-R<sup>N11</sup>, где R<sup>N11</sup> представляет собой циклопропил, C<sub>2-3</sub>-фторалкил, -CO-C<sub>1-4</sub>-алкил или -CO-C<sub>1-4</sub>-алкокси;

30 ➤ циклогексан-1,1-диил, который является дизамещенным, где заместители выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила и галогена;

➤ тетрагидропиран-4,4-диил;

➤ пиперидин-4,4-диил, где атом азота указанного пиперидин-4,4-диила является монозамещенным посредством -CO-C<sub>1-4</sub>-алкокси или

-CO-NH-C<sub>1-4</sub>-алкила; и где указанный пиперидин-4,4-диил не несет дополнительного заместителя в дополнение к указанному заместителю на кольцевом атоме азота; или

- 5           ➤ азебан-4,4-диил, где атом азота указанного азебан-4,4-диила является незамещенным или монозамещенным посредством C<sub>1-4</sub>-алкила или -CO-C<sub>1-4</sub>-алкокси; и где указанный азебан-4,4-диил не несет дополнительного заместителя в дополнение к указанному заместителю на кольцевом атоме азота, или несет один дополнительный заместитель на кольцевом атоме углерода, который присоединен к указанному кольцевому атому азота, где указанный
- 10          заместитель представляет собой оксо;
- или его фармацевтически приемлемая соль.

**8.** Соединение по любому из пп. 1 - 5, где кольцо **B** представляет собой

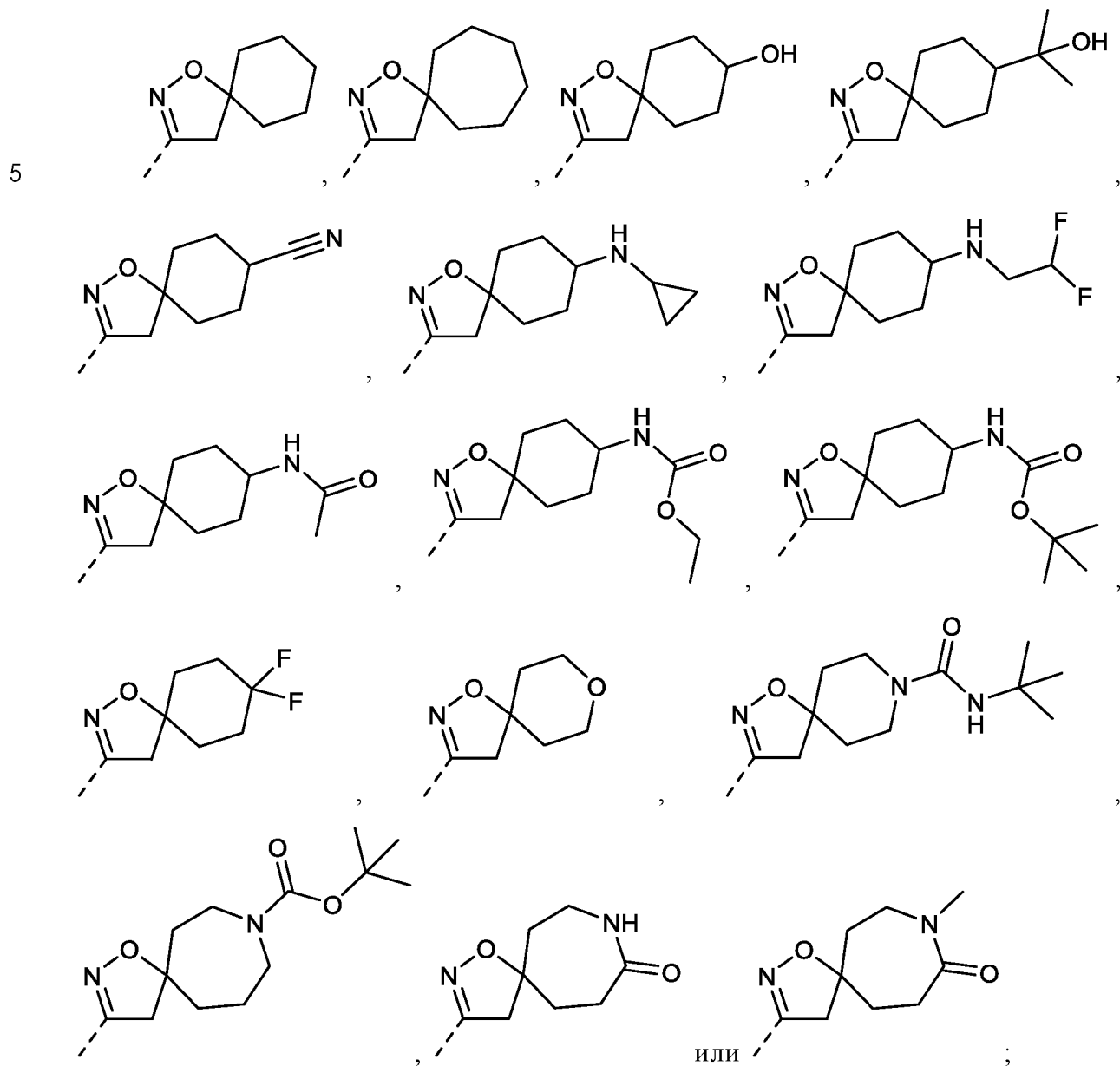
- циклогексан-1,1-диил;
- 15          ➤ циклогексан-1,1-диил, который является монозамещенным, где заместители выбирают из циано; гидроксид-C<sub>1-4</sub>-алкила; и -NH-R<sup>N11</sup>, где R<sup>N11</sup> представляет собой -CO-C<sub>1-4</sub>-алкил или -CO-C<sub>1-4</sub>-алкокси;
- циклогексан-1,1-диил, который является дизамещенным посредством фтора; или
- 20          ➤ тетрагидропиран-4,4-диил;
- или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где

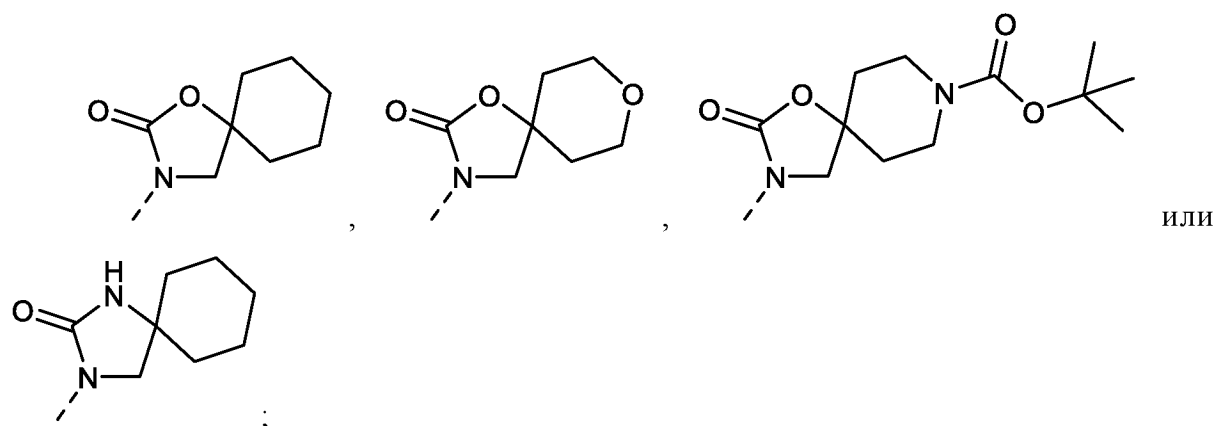


представляет собой спироциклический фрагмент, выбранный из следующих групп:

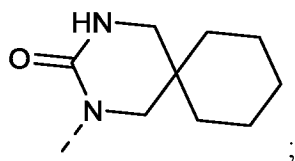
A)



B)

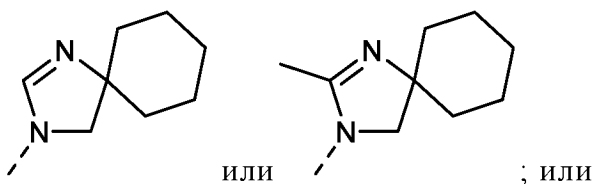


C)

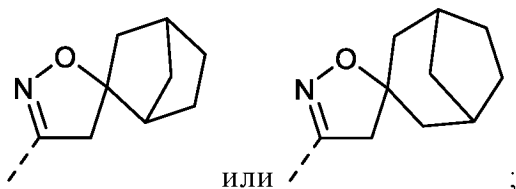


D)

5



E)



или его фармацевтически приемлемая соль.

10

10. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой:

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил) тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

15

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол;

20

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;



(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол;

5 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 *трет*-бутил

(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 *трет*-бутил

((5г,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.6]ундец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

30 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

*трет*-бутил

((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

*трет*-бутил

((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

5 *трет*-бутил

((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

*трет*-бутил

10 ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

*трет*-бутил

15 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

*трет*-бутил

20 ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

25 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

10 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

15 (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

20 (5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонитрил;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-он;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-(2,2-дифторэтокси)-2-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

метил

10 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-этокси-2-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-N-метилацетамид;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-1-морфолиноэтан-1-он;

20 метил

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)ацетат;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 *трет*-бутил

(RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-диазаспиро[4.6]ундец-2-ен-8-карбоксилат;

(RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.6]ундец-2-ен-9-он;

5 (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-8-метил-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.6]ундец-2-ен-9-он;

10 (5RS,8S)-7-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-2-ен-8-карбоновую кислоту;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол;

15 (5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол;

N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид;

20 N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид;

25 N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид;

N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)ацетамид;

этил

30 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

этил

((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,

4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

этил

5 ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(изопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-(циклопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((8-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-дифторэтил)амино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-(циклопропиламино)-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусную кислоту;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусную кислоту;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусную кислоту;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 N-(*трет*-бутил)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксамид;

1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)этан-1-он;

10 *трет*-бутил

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2-оксо-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;

15 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,8-диокса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он;

20 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4.5]декан-2-он;

25 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-он;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((2-метил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол; или

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,3-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

или его фармацевтически приемлемая соль.



**11.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 10, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

5 **12.** Соединение по любому из пп. 1 - 10, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

10 **13.** Соединение по любому из пп. 1 - 10, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для предотвращения или лечения фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований; воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений; заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта; заболеваний и нарушений поджелудочной железы; заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом; заболеваний и нарушений головного мозга; невропатической боли и периферической невропатии; глазных заболеваний и нарушений; острого повреждения почек и хронического заболевания почек; интерстициальных заболеваний и нарушений легких; или отторжения трансплантата.

20 **14.** Применение соединения по любому из пп. 1 - 10, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований; воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений; заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта; заболеваний и нарушений поджелудочной железы; заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом; заболеваний и нарушений головного мозга; невропатической боли и периферической невропатии; глазных заболеваний и нарушений; острого повреждения почек и хронического заболевания почек; интерстициальных заболеваний и нарушений легких; или отторжения трансплантата.

25

30

15. Способ профилактики или лечения фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований; воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений; заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта; заболеваний и нарушений поджелудочной железы; заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом; заболеваний и нарушений головного мозга; невропатической боли и периферической невропатии; глазных заболеваний и нарушений; острого повреждения почек и хронического заболевания почек; интерстициальных заболеваний и нарушений легких; или отторжения трансплантата; включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1 - 10, или его фармацевтически приемлемой соли.