

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391207 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.29

(51) Int. Cl. C07D 405/04 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.01

(54) 2-ГИДРОКСИЦИКЛОАЛКАН-1-КАРБАМОИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ,  
ИНГИБИРУЮЩИЕ ГАЛЕКТИН-3

(31) PCT/EP2020/080681;  
PCT/EP2021/053133

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

(32) 2020.11.02; 2021.02.10

(33) EP

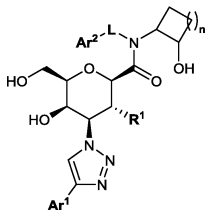
(86) PCT/EP2021/080276

(87) WO 2022/090544 2022.05.05

(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)

(71) Заявитель:  
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД  
(CH)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



где Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, L, n 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

202391207

202391207

A1

## 2-ГИДРОКСИЦИКЛОАЛКАН-1-КАРБАМОИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ГАЛЕКТИН-3

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 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 галектин-подобных белков в одном геноме млекопитающего (Leffler H. и др., *Glycosonj. 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 тандемных повторов богатых пролином и глицином коротких участков, слитых с CRD; и галектины типа тандемных повторов, содержащие два отдельных CRD в тандеме, соединенных линкером (Zhong X., *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019; 46:197–203). Поскольку галектины могут связываться либо двухвалентно, либо мультивалентно, они могут, например, поперечно сшивать гликоконъюгаты клеточной поверхности, запуская клеточные сигнальные события. Благодаря этому механизму, галектины модулируют широкий спектр биологических процессов (Sundblad V. и др., *Histol Histopathol* 2011; 26: 247-265).

20

25

30

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  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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  
25 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*.  
30 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 повышается у пациентов, страдающих ассоциированной с хроническим заболеванием почек (СКД) 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 СКД, 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,

прогрессирование злокачественного новообразования 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, паращитовидной 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.

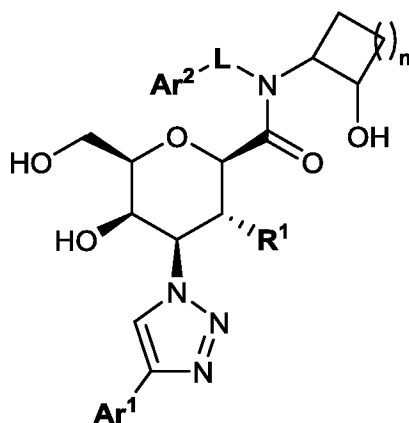
Недавно было показано, что ингибиторы Gal-3 оказывают положительные эффекты при применении в комбинированной иммунотерапии (Galectin Therapeutics. Press Release, 7 февраля 2017 г) и при идиопатическом пульмональном фиброзе (Galecto Biotech. Press Release, 10 марта 2017 г), а также при NASH циррозе (05 декабря 2017 г). WO20180209276, WO2018209255 и WO20190890080 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., например, WO2005113568, WO2005113569, WO2014067986, WO2016120403, US20140099319, WO2019067702, WO2019075045, WO2014078655, WO2020078807, WO2020078808 и WO2020210308).

Настоящее изобретение обеспечивает новые соединения Формулы (I), которые являются ингибиторами галектина-3. Соединения настоящего изобретения, таким образом, могут быть полезными для 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 Формулы (I)



Формула (I),

где

**n** представляет собой целое число 1 или 2 (в особенности, **n** означает 2);

**Ar<sup>1</sup>** представляет собой

- арил (в особенности, фенил), который является моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным (в особенности, моно-, 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, если присутствует, такой заместитель в *пара*-положении предпочтительно выбирают из галогена и метила; и, если присутствует, такой заместитель в *мета*-положении предпочтительно означает галоген];

5 • 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;

10 **R<sup>1</sup>** представляет собой

- гидроксид;
- C<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси);
- -O-CO-C<sub>1-3</sub>-алкил;
- -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; или
- 15 • -O-CH<sub>2</sub>-CO-OH;

**L** представляет собой прямую связь или метилен (в особенности, прямую связь); и

**Ar<sup>2</sup>** представляет собой

20 • фенил, где указанный фенил является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности, моно- или дизамещенным), где заместители независимо выбирают из C<sub>1-6</sub>-алкила (в особенности, метила), C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкокси, C<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси), галогена и циано;

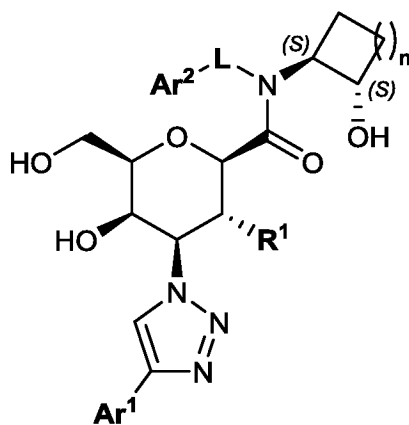
25 • 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкокси, C<sub>1-3</sub>-алкокси, галогена и циано;

30 • 9-членный бициклический гетероарил или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из метила, метокси и галогена; или

- нафтил.

В подварианте осуществления указанные соединения Формулы (I) или, с соответствующими изменениями, соединения Формулы (II) или (III), приведенных ниже, в особенности, являются такими, что азот, присоединяющий циклоалкановый фрагмент к остальной части молекулы, и гидроксигруппа указанного циклоалканового фрагмента, как изображено в соответствующей формуле, находятся в относительной *транс*-конфигурации (т.е. указанный циклоалкановый фрагмент находится в относительной (R\*,R\*)-конфигурации). Во избежание неверного толкования следует отметить, что соединения Формулы (I) и, с соответствующими изменениями, соединения Формулы (II) или (III), приведенных ниже, в особенности, представляют собой соединения Формулы (I<sub>S</sub>), как показано в варианте 2) ниже, или соединения Формулы (I<sub>R</sub>), как показано в варианте 3) ниже, или любую их смесь.

2) Второй аспект изобретения относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где соединения являются соединениями Формулы (I<sub>S</sub>):

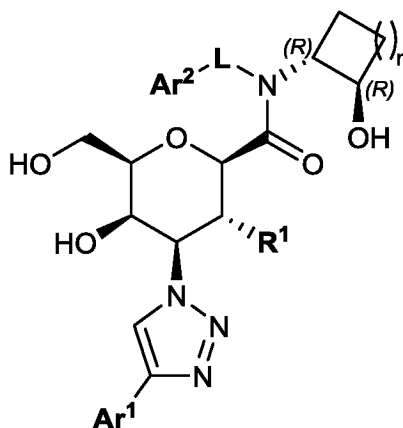


Формула (I<sub>S</sub>),

где Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, L и n являются такими, как определено в варианте осуществления 1).

3) Другой аспект изобретения относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где соединения являются соединениями Формулы (I<sub>R</sub>):



Формула (I<sub>R</sub>),

где  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $L$  и  $n$  являются такими, как определено в варианте осуществления 1).

5

Соединения Формулы (I) содержат пять стереогенных или асимметричных центров, которые расположены на тетрагидропирановом фрагменте и которые находятся в абсолютной конфигурации, изображенной для Формулы (I). Соединения Формулы (I) дополнительно содержат два стереогенных или асимметричных центра, расположенных на циклоалкановом фрагменте, которые находятся в абсолютной (*S,S*)-конфигурации или в абсолютной (*R,R*)-конфигурации, предпочтительно в абсолютной (*S,S*)-конфигурации. Кроме того, соединения Формулы (I) могут содержать один, и возможно, большее число 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 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 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

25

относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности, по  
существу чистой форме, что касается соответствующей конфигурации указанного  
асимметричного центра. По аналогии, два стереогенных центра, например, в  
циклической группе, могут присутствовать в определенной относительной  
5 конфигурации.

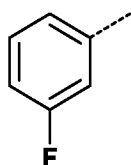
Термин "обогащенный", при использовании в контексте стереоизомеров,  
следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что  
соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере  
70:30, в особенности, по меньшей мере 90:10 (т.е., с чистотой по меньшей мере 70  
10 мас.%,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

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

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые, в особенности,  
20  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами  
осуществления 1) - 23), 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.  
25 Изотопно-меченые, в особенности,  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения Формул (I),  
(II) и (III) 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  
30 привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате  
чего, например улучшается профиль безопасности. В одном варианте  
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 получить по аналогии со способами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием подходящего изотопного варианта пригодных реагентов или исходных веществ.

5 В данной заявке на патент, связь, начерченная пунктирной линией, показывает точку присоединения изображенного радикала. Например, изображенный ниже радикал



представляет собой 3-фторфенильную группу.

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

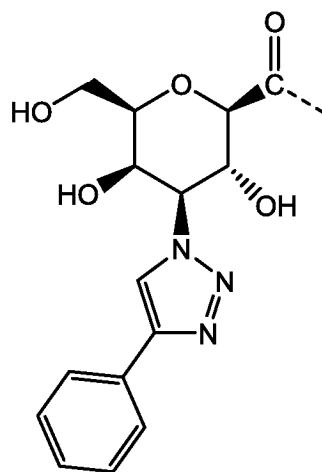
Любую ссылку на соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 23) следует понимать как относящуюся также к солям (и, в особенности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в  
15 зависимости от конкретного случая и целесообразности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения изобретения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие  
20 соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп 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  
25 Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Определения, представленные в настоящей заявке, предназначены для применения равным образом как к соединениям Формул (I), (II) и (III), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 18), так и, с соответствующими изменениями, по всему описанию и формуле изобретения,  
30 если только иное недвусмысленным образом изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно ясно, что

определение или 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.

5 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



может

быть

назван

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил или, альтернативно, 1,3-ди-дезоксид-3-[4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-β-D-галактопиранозид-1-карбонил, где абсолютная конфигурация атома углерода, несущего карбонильную группу, которая является местом присоединения к остальной части молекулы, соответствует (2R)-, соответственно, бета-конфигурации. Например, соединение 15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид следует понимать как также относящееся к 20 1,3-дидезокси-2-O-метил-3-[4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3-циано-5-метоксифенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-β-D-галактопиранозид-1-карбоксамиду.

В случаях, когда заместитель указывается в качестве необязательного, следует понимать, что такой заместитель может отсутствовать (т.е. 25 соответствующий остаток является незамещенным, если говорить о таком 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 случае, если термин "необязательно" используется в контексте (кольцевого(-ых)) 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 в соответствующем варианте осуществления или формуле изобретения, группы, определенные в настоящей заявке, являются незамещенными.

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

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, 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, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил и 3,3-диметилбутил. Предпочтительным является метил. 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 заместитель радикала  $Ar^2$  представляет собой " $C_{1-6}$ -алкил", термин, в особенности, относится к метилу.

Термин "фторалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной 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 " $C_{x-y}$ -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.

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.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится, в особенности, к насыщенному моноциклическому или к конденсированному, мостиковому или спиро-бициклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до восьми 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. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-О-, где алкильная группа соответствует приведенному выше определению. Термин " $C_{x-y}$ -алкокси" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительными являются этокси и, в особенности, метокси. В случае, если  $R^1$  представляет собой " $C_{1-3}$ -алкокси", термин, в особенности, относится к метокси. В случае, если заместитель радикала  $Ar^2$  представляет собой " $C_{1-3}$ -алкокси", термин, в особенности, относится к метокси.

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, оксазол, изоксазол, оксадиазол, тиофенил, тиазол, изотиазол, тиадиазол, пиррол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол; 6-членные гетероарильные группы, такие как пиридинил, 5 пиримидинил, пиридазинил, пиазинил; и 8-10-членные бициклические гетероарильные группы, такие как индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазол, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотриазол, бензоксадиазол, бензотиадиазол, тиенопиридинил, хинолинил, 10 изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пирролопиазинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотиазол. Вышеупомянутые гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом. В случае заместителя  $Ar^2$ , 15 представляющего собой "5- или 6-членный гетероарил", термин, в особенности, означает фуранил, тиофенил, пиррол, тиазол, изотиазол, изоксазол, пиразол, имидазол, пиридинил или пиримидинил; где указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или замещенным, как это определено явным образом. В случае заместителя  $Ar^2$ , представляющего собой 20 "9-членный бициклический гетероарил", термин, в особенности, означает индолил, бензотиофенил, бензотиазол или бензоимидазол; где указанный 9-членный бициклический гетероарил является незамещенным или замещенным, как это определено явным образом. В случае заместителя  $Ar^2$ , представляющего собой "10-членный бициклический гетероарил", термин, в особенности, означает 25 хинолинил или хиноксалинил; где указанный 10-членный бициклический гетероарил является незамещенным или замещенным, как это определено явным образом.

Во избежание неверного толкования следует отметить, что, каждый раз, когда определенное положение заместителя фенильной или 6-членной 30 гетероарильной группы упоминается как находящееся в *пара*- или *мета*-положении, следует понимать, что указанное *пара*- или *мета*-положение определяется относительно точки присоединения указанной группы к остальной части молекулы.

Термин "циано" относится к группе -CN.

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 °С и 80 °С, то это означает, что конечные точки 40 °С и 80 °С 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 °С до Y плюс 10 °С, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5 °С до Y плюс 5 °С. Кроме того, термин "комнатная температура", как используется в настоящей заявке, относится к температуре приблизительно 25°С.

Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже:

4) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 3), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным (в особенности, моно-, ди- или тризамещенным), где заместители независимо выбирают из галогена; метила; циано; метокси; трифторметила; и трифторметокси.

5) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 3), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена, метила, циано и метокси.

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

6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 3), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена, метила, циано и метокси;



где по меньшей мере один из указанных заместителей присоединен в *мета*- или в *пара*-положении указанного фенила,

➤ где, в особенности, если присутствует, указанный заместитель в *пара*-положении выбирают из галогена, метила, циано и метокси; и

5 ➤ где, в особенности, если присутствует, указанный заместитель в *мета*-положении означает галоген.

В подварианте осуществления варианта б),  $\text{Ar}^1$  представляет собой фенил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена; метила; и циано (в особенности, галогена или метила); где

10 ➤ в случае, если указанный фенил является дизамещенным, по меньшей мере один из указанных заместителей находится в *мета*-положении, где указанный заместитель, в особенности, означает галоген; и другой заместитель, в особенности, находится в другом *мета*- или в *пара*-положении; или

15 ➤ в случае, если указанный фенил является тризамещенным, заместители образуют 2,3,4 или 3,4,5 схему замещения, относительно точки присоединения  $\text{Ar}^1$ , где, в особенности, заместитель в *пара*-положении означает галоген или метил, и остальные заместители независимо означают галоген (в особенности, фтор).

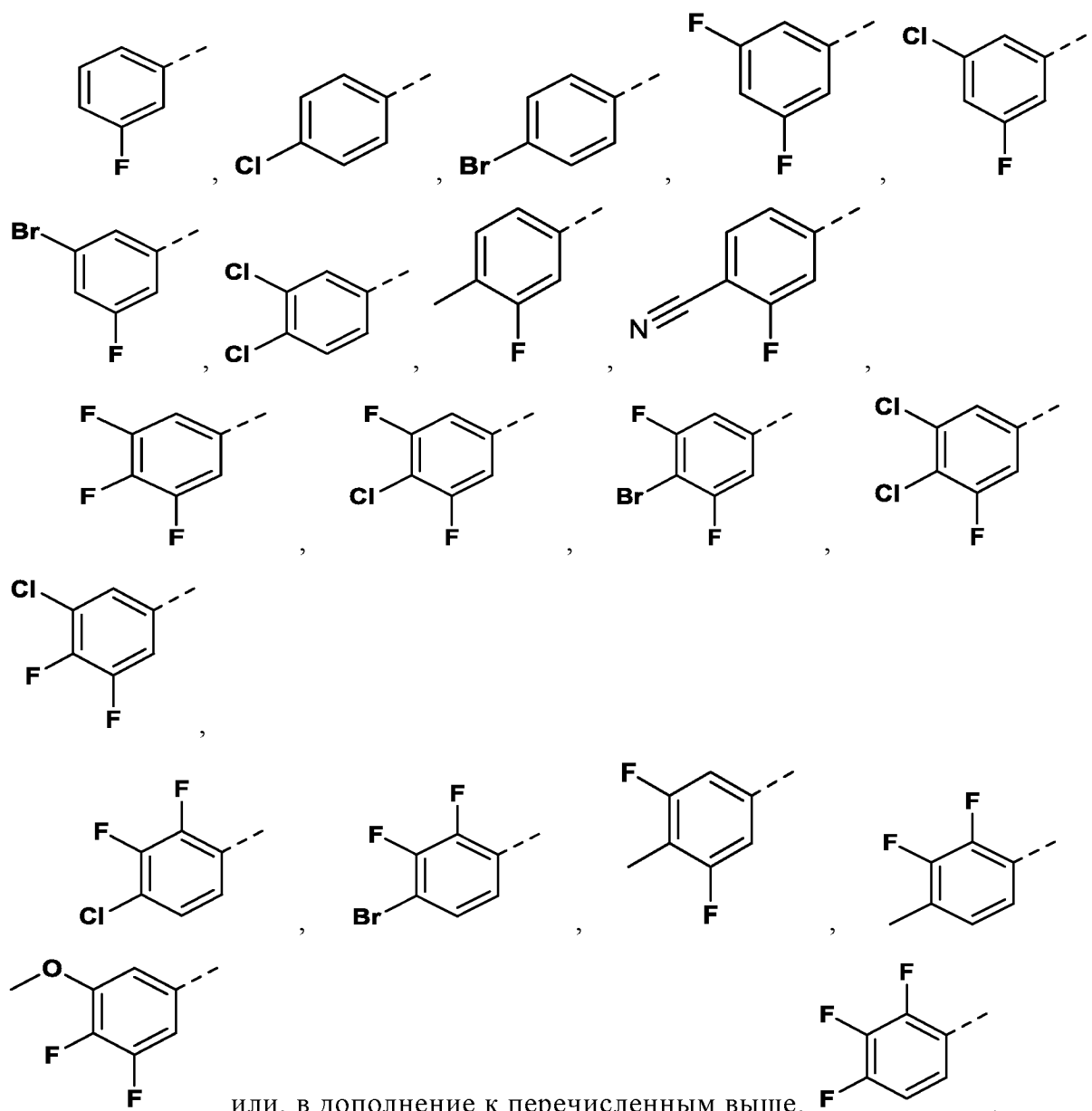
7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с 20 любым из вариантов осуществления 1) - 3), где  $\text{Ar}^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где

25 ➤ один из указанных заместителей присоединен в *мета*-положении указанного фенила, где указанный заместитель означает галоген; и оставшийся(-еся) заместитель(-и), если присутствует(-ют), означает(-ют) галоген; или

➤ один из указанных заместителей присоединен в *пара*-положении указанного фенила, где указанный заместитель независимо выбирают из метила, циано и метокси; и

30 оставшийся(-еся) заместитель(-и), если присутствует(-ют), означает(-ют) галоген (в особенности, фтор).

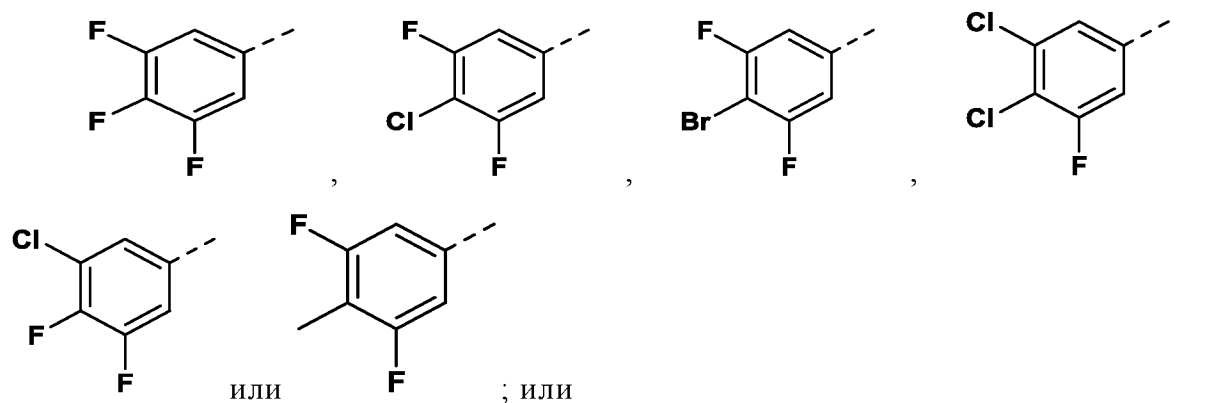
8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 3), где  $\text{Ar}^1$  представляет собой



5

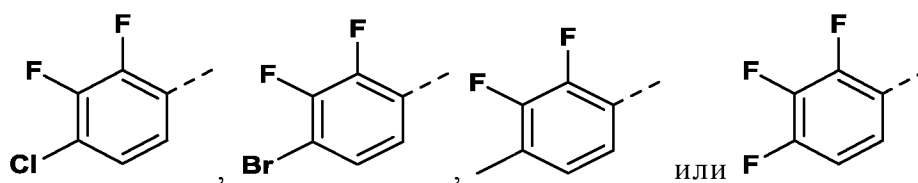
В подварианте осуществления варианта 8),  $Ar^1$ , в особенности, представляет собой группу, выбранную из групп А) или В) ниже:

А)



10

В)



9) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где  $R^1$  представляет собой метокси.

5 10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9, где  $L$  представляет собой прямую связь.

10 11) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 10), где  $Ar^2$  представляет собой фенил, который является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности, моно- или дизамещенным), где заместители независимо выбирают из  $C_{1-6}$ -алкила (в особенности, метила),  $C_{3-6}$ -циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкокси,  $C_{1-3}$ -алкокси (в особенности, метокси), галогена и циано (где, в особенности, по меньшей мере один из указанных заместителей находится в *мета*-положении).

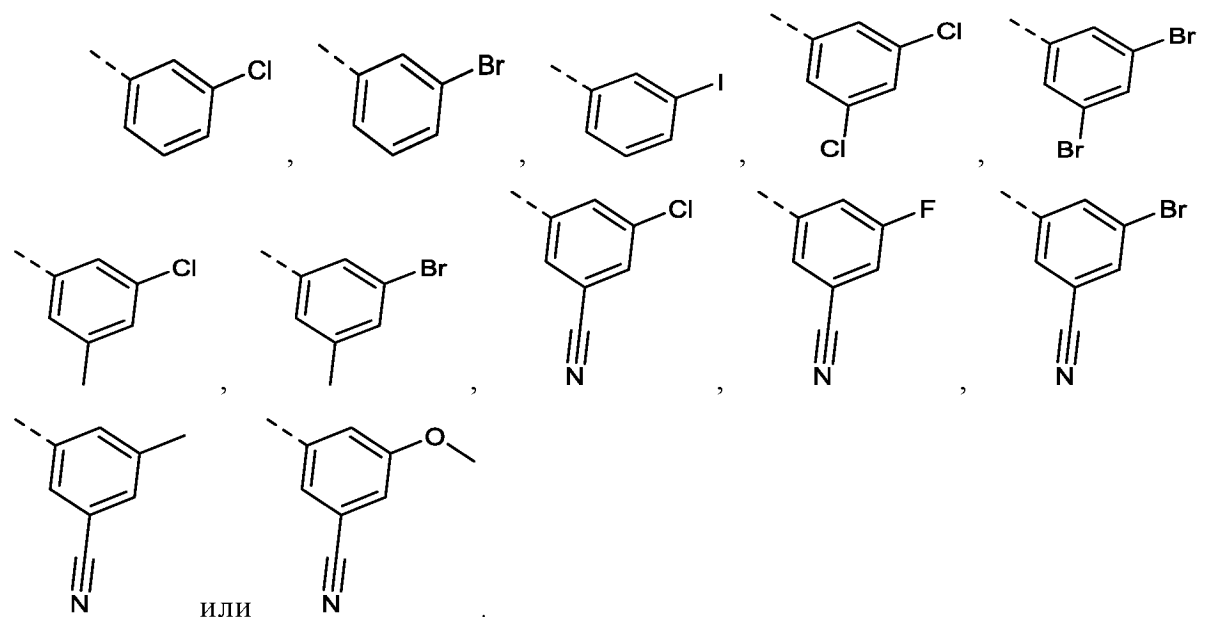
15 12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 10), где  $Ar^2$  представляет собой фенил, который является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила),  $C_{1-3}$ -фторалкила,  $C_{1-3}$ -алкокси (в особенности, метокси), галогена и циано (в особенности, заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила),  $C_{1-3}$ -алкокси (в особенности, метокси), галогена и циано) (где, в особенности, по меньшей мере один из указанных заместителей находится в *мета*-положении).

20 13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 10), где  $Ar^2$  представляет собой фенил, который является

- монозамещенным, где заместитель выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила),  $C_{1-3}$ -алкокси (в особенности, метокси), галогена и циано (где, в особенности, указанный заместитель находится в *мета*-положении); или

• дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила (в особенности, метила), C<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси), галогена и циано (где, в особенности, оба указанных заместителя находятся в *мета*-положении).

14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), где фрагмент **-L-Ar<sup>2</sup>** представляет собой:



10 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  
15 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:

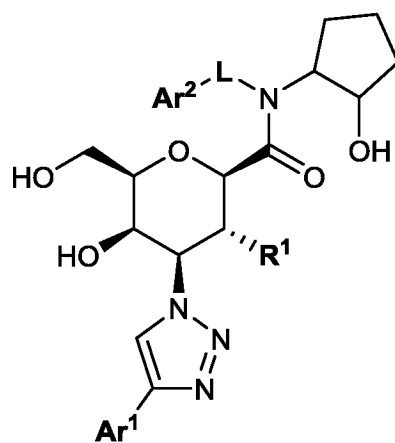
1, 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 7+1,  
20 7+2+1, 7+3+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+4+3+1,  
9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+3+1, 9+6+1, 9+6+2+1, 9+6+3+1, 9+7+1, 9+7+2+1, 9+7+3+1,  
9+8+1, 9+8+2+1, 9+8+3+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+4+2+1, 10+4+3+1,  
10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+7+1, 10+7+2+1,  
10+7+3+1, 10+8+1, 10+8+2+1, 10+8+3+1, 10+9+1, 10+9+2+1, 10+9+3+1, 10+9+4+1,  
25 10+9+4+2+1, 10+9+4+3+1, 10+9+5+1, 10+9+5+2+1, 10+9+5+3+1, 10+9+6+1,

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

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

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в  
 10 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  
 15 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 ограниченными всеми  
 признаками вариантов осуществления 4), 9) и 10).

16) Дополнительный аспект изобретения относится к соединениям Формулы  
 20 (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), которые также являются  
 соединениями Формулы (II)



Формула (II),

где

25 Ar<sup>1</sup> представляет собой

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

5 [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, если присутствует, такой заместитель в *пара*-положении предпочтительно означает галоген или метил; и, если присутствует, такой

10 заместитель в *мета*-положении предпочтительно означает галоген];

- 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

15 гетероарил независимо является незамещенным или монозамещенным посредством метила;

$R^1$  представляет собой

- гидроксид;
- $C_{1-3}$ -алкокси (в особенности, метокси);
- 20 • -O-CO- $C_{1-3}$ -алкил;
- -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; или
- -O-CH<sub>2</sub>-CO-OH;

$L$  представляет собой прямую связь или метилен (в особенности, прямую связь); и

25  $Ar^2$  представляет собой

- фенил, где указанный фенил является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности, моно- или дизамещенным), где заместители независимо выбирают из  $C_{1-6}$ -алкила (в особенности, метила),  $C_{3-6}$ -циклоалкила, -CH<sub>2</sub>- $C_{3-6}$ -циклоалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкокси,  $C_{1-3}$ -алкокси (в

30 особенности, метокси), галогена и циано

[в подварианте осуществления по меньшей мере один из указанных заместителей находится в *мета*-положении];

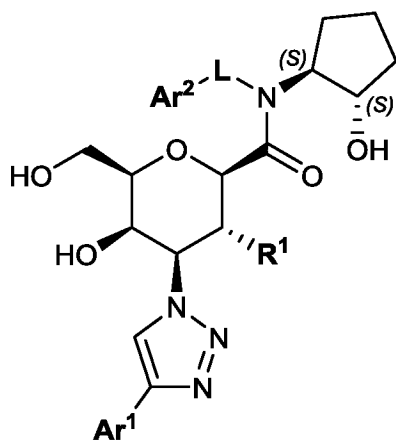
• 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкокси, C<sub>1-3</sub>-алкокси, галогена и циано;

• 9-членный бициклический гетероарил или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из метила, метокси и галогена; или

• нафтил;

где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2) - 15) предназначены для применения соответствующим образом также к соединениям Формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 16).

17) Другой аспект изобретения относится к соединениям Формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 16), где соединения являются соединениями Формулы (II<sub>S</sub>):

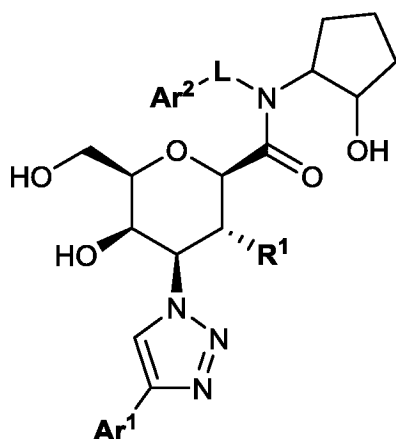


Формула (II<sub>S</sub>),

где Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> и L являются такими, как определено в варианте осуществления 16), и где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2) - 15), предназначены для применения соответствующим образом также к соединениям Формулы (II<sub>S</sub>) в соответствии с вариантом осуществления 17).

18) Другой аспект изобретения относится к соединениям Формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 16), которые также являются соединениями Формулы (III)





Формула (III),

где

**Ar<sup>1</sup>** представляет собой

- 5
- арил (в особенности, фенил), который является моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным (в особенности, моно-, ди- или тризамещенным), где заместители независимо выбирают из галогена; метила; циано; метокси; трифторметила; и трифторметокси;

10 [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, если присутствует, такой заместитель в *пара*-положении предпочтительно означает галоген или метил; и, если присутствует, такой заместитель в *мета*-положении предпочтительно означает галоген];

15 **R<sup>1</sup>** представляет собой

- гидроксид; или
- C<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси);

**L** представляет собой прямую связь; и

**Ar<sup>2</sup>** представляет собой

- 20
- фенил, где указанный фенил является моно-, ди- или тризамещенным (в особенности, моно- или дизамещенным), где заместители независимо выбирают из C<sub>1-6</sub>-алкила (в особенности, метила), C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкокси, C<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси), галогена и циано

25 [в подварианте осуществления по меньшей мере один из указанных заместителей находится в *мета*-положении];

где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2) - 15), предназначены для применения соответствующим образом также к соединениям Формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 18).

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-циано-5-метилфенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;



(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид; и

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

20 20) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте осуществления 19), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-циано-5-метилфенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид; и

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

25 21) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 19) и 20), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид; и

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

22) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 19), 20) и 21), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-хлор-5-цианофенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-хлор-5-цианофенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(3-хлор-5-цианофенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-хлор-5-цианофенил)((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид; и

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

23) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 19), 20), 21) и 22), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;



(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-хлор-5-цианофенил)((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-3,5-дигидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид; и

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

Соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 23) 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).

25 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) - 23). 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.

24) Другой вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 23), 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);

5 фиброз, включая вызванный радиоактивным облучением фиброз; индуцированный кремнеземом легочный фиброз; индуцированный асбестом легочный фиброз; и фиброз плевры;

➤ ренальный фиброз/фиброз почек, включая ренальный фиброз, вызванный/ассоциированный с хроническим заболеванием почек (CKD), (острой или хронической) почечной недостаточностью, тубулоинтерстициальным нефритом и/или хроническими нефропатиями, такими как (первичный) гломерулонефрит и гломерулонефрит, вторичный к системным воспалительным

10 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

20 первичный билиарный холангит), индуцированный инфекцией или вирусом фиброз печени (например, индуцированный хронической ВГС инфекцией), и аутоиммунный гепатит;

➤ все формы фиброза сердца/кардиального фиброза, включая фиброз сердца/кардиальный фиброз, ассоциированный с сердечно-сосудистыми

25 заболеваниями, сердечной недостаточностью, болезнью Фабри, СКД; диабетом, гипертонией или гиперхолестеринемией;

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

➤ фиброз кожи, включая SSc и рубцы кожи;

30 ➤ 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);

- гипертрофические рубцы и келоиды, включая вызванные ожогом или операционные гипертрофические рубцы и келоиды;
  - фиброзные осложнения после трансплантации органов (включая трансплантацию роговицы);
- 5        ➤ 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;
- 10        • (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,
- 15        вызванные/ассоциированные с гиперлипидемией, воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или неспецифическим язвенным колитом; опухоли печени; аутоиммунный гепатит и цирроз, вызванные/ассоциированные с глютеновой болезнью, аутоиммунной гемолитической анемией, IBD, аутоиммунным тиреоидитом, неспецифическим язвенным колитом, диабетом,
- 20        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;
- 25        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
- 30        недостаточность (ассоциированную или не ассоциированную с портальной гипертензией); гипофункцию 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 диабетическая болезнь 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 (HFrEF), и диастолическую HF/HF с сохраненной фракцией выброса (HFpEF);

- 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 гематopoэтических стволовых клеток; хроническое отторжение аллотрансплантата и хроническая васкулопатия аллотрансплантата; и последствия такого отторжения трансплантата.

25) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где 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 головы и шеи, гипертрофических рубцов и келоидов; и фиброзных осложнений после трансплантации органов.



26) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений.

27) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения острого повреждения почек и хронического заболевания почек (СКД).

28) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения (острых или хронических) заболеваний и нарушений печени.

29) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения интерстициальных заболеваний и нарушений легких.

30) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения глазных заболеваний и нарушений.

31) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований.

32) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения хронических или острых воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений.

33) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений 5 желудочно-кишечного тракта.

34) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений 10 поджелудочной железы.

35) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, 15 ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

36) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений головного 20 мозга.

37) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения невропатической боли и 25 периферической невропатии.

38) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанные соединения предназначены для применения для лечения отторжения трансплантата.

30 Более того, любые предпочтения и (под-)варианты осуществления, указанные для соединений Формулы (I) (будь то для самих соединений, их солей, композиций, содержащих соединения или их соли, или для применения соединений или их солей и т.д.), применимы с соответствующими изменениями также к соединениям Формулы (II) и Формулы (III).

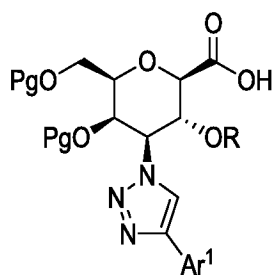
### Получение соединений Формулы (I):

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 побочных продуктов реакции. В общей последовательности реакций, изложенной ниже, целое число  $n$  и родовые группы  $R^1$ ,  $L$ ,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  и  $n$  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  $R^1$ ,  $L$ ,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  и  $n$  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*.

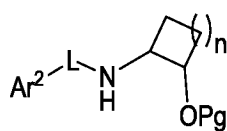
Соединения Формулы (I) настоящего изобретения можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже. Описаны

лишь некоторые из возможных путей синтеза, приводящих к соединениям Формулы (I).

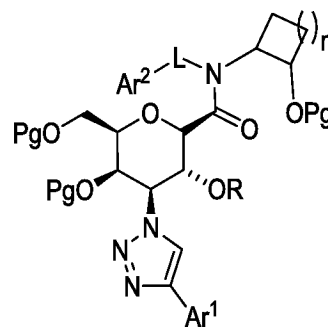
Соединения Формулы (I) получают путем сочетания соединения Структуры 1, где R означает либо водород, подходящую защитную группу (Pg), либо R<sup>1</sup> (как определено для Формулы (I)) с соединением Структуры 2 с получением соединения Структуры 3. Реакцию сочетания выполняют с использованием стандартных условий пептидного сочетания, таких как применение DCC, НОВТ или ТЗР, в присутствии основания, такого как ТЕА или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА или их смеси. Альтернативно, POCl<sub>3</sub> можно использовать с пиридином в качестве основания. В Структурах 2 и 3, Pg означает подходящую защитную группу, такую как ацетильная, триметилсилильная (TMS) или *трет*-бутилдиметилсилильная (TBS) группа, или бензильная группа, которые хорошо известны специалисту в данной области техники. Гидроксигруппы в положениях 4 и 6 Структуры 1 могут быть защищены циклическими защитными группами, такими как изопропилиденильные, бензилиденильные или бис-*трет*-бутилсилильные группы. R означает либо подходящую защитную группу (Pg), либо группа OR соответствует R<sup>1</sup> (как определено для Формулы (I)). Затем с соединений Структуры 3 можно снять защиту с получением соединений Формулы (I).



Структура 1



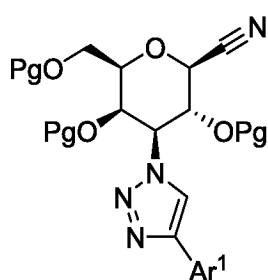
Структура 2



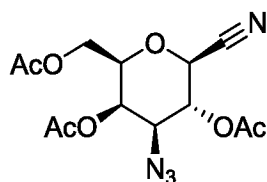
Структура 3

В случае, когда Pg представляет собой ацильную защитную группу, такую защитную группу можно отщепить в стандартных условиях, например, водой или спиртом в присутствии или отсутствие дополнительных растворителей, таких как ТГФ, диоксан и т.д., и в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, LiOH. В случае, когда такая защитная группа представляет собой бензильную группу, защитную группу можно отщепить например, водородом в присутствии

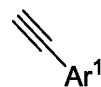
катализатора, такого как Pd/C, PtO<sub>2</sub>, в метаноле, ЭА, ТГФ и т.д. или их смесях, или ВВг<sub>3</sub> в растворителе, таком как ДХМ. В случае, когда такая защитная группа представляет собой TMS или TBS, защитную группу отщепляют с использованием фторид-ионов, например, TBAF или HF в пиридине. Альтернативно, силильные защитные группы удаляют в слабокислых условиях, таких как водный раствор АсОН, при температурах от к.т. до температуры дефлегмации. В случае, когда Рg означает циклическую защитную группу, такую как изопропилиденильная, бензилиденильная и бис-*трет*-бутилсилиленильная группы, отщепление можно выполнить в кислых условиях с использованием водного раствора АсОН или ТФУ.



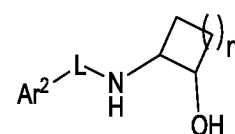
Структура 4



Структура 5



Структура 6



Структура 7

Соединения Структуры 1 получают путем гидролиза нитрильной функции в Структуре 4 до карбоновой кислоты с использованием водных кислотных (конц. HCl) или основных (NaOH) условий при температурах между 20 и 100°C с последующей подходящей защитой или модификацией свободных гидроксильных групп. Соединения Структуры 4 в свою очередь получают, например, по реакции соединения Структуры 5 с соединением Структуры 6 в присутствии CuI и DIPEA в растворителях, таких как ТГФ или ДМФА (*Click Chemistry in Glycoscience: New Development and Strategies*, 1-е издание, 2013, John Wiley & Sons), альтернативно реакцию можно провести в доступном для приобретения реакторе непрерывного действия (Varourtec), используя медную спираль, в растворителе, таком как ТГФ. Соединения Структуры 6 либо доступны для приобретения, либо могут быть получены в соответствии с методиками, известными специалисту в данной области техники (*Synthesis* 2011, 22, 3604-3611). Соединения Структуры 5 можно получить из соответствующих производных гулофуранозы с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области техники (*Carbohydrate Research* 1994, 251, 33-67; *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 1911-2013).

Соединения Структуры 2 получают путем защиты соединений Структуры 7 подходящей защитной силильной группой в стандартных условиях. Соединения Структуры 7 получают по реакции циклопентеноксида или циклобутилоксида с амином. Эта реакция приводит к образованию либо рацемических *транс*-аминоспиртов, либо, при ее проведении с подходящим катализатором, таким как описанный в *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2798-2801, энантиомерно обогащенных производных.

Соединения Структуры 2 для сочетания с соединениями Структуры 1 используют в рацемической форме. Диастереомеры Структуры 3 или Формулы I (после снятия защиты) разделяют с использованием методик, которые хорошо известны специалисту в данной области техники, таких как хиральная препаративная ВЭЖХ с использованием ахиральных или хиральных неподвижных фаз, таких как колонка Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм, или Daicel ChiralCel OJ-H (5-10 мкм), колонка ChiralPak IH (5 мкм), колонка ChiralPak IE (5 мкм), колонка ChiralPak IC (5 мкм), колонка ChiralPak (5 мкм), колонка AS-H (5 мкм) или IB (5 мкм), соответственно. Типичные условия хиральной ВЭЖХ представляют собой изократическую смесь элюента А (CO<sub>2</sub>) и элюента В (ДХМ/MeOH, MeCN/MeOH, MeCN/EtOH, 0.1% Et<sub>2</sub>NH в EtOH, MeOH, EtOH, iPrOH) при скорости потока от 0.8 до 160 мл/мин). В некоторых случаях для амидного сочетания с соединениями Структуры 1 используют энантиомерно чистые формы соединений Структуры 2 с получением чистых энантиомеров соединений Структуры 3 и Формулы I, соответственно.

#### **Экспериментальный раздел**

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

Все температуры указаны в °C. 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, Redisep), 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 (Bruker Neo, 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 = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br = широкий, константы взаимодействия приведены в Гц) и/или с помощью ЖХМС (время удержания  $t_R$  приведено в мин; молекулярная масса, полученная для масс-спектра, приведена в г/моль),  
5 используя перечисленные ниже условия.

Используемые методы определения характеристик:

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

А) ЖХ-МС (А):

10 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 = MeCN. 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  
15 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

Детектирование: УФ на 210 нм.

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

20 В) Препаративная ЖХ-МС (I):

Использовали колонку Zorbax (Zorbax Dr. Maisch, 5 мкм, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5% раствора муравьиной кислоты в воде; растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в  
25 функции времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками использовался линейный градиент):

t (мин)	0	3.0	6.0	6.7
Растворитель А (%)	50	5	5	50
Растворитель В (%)	50	95	95	50

## С) Препаративная ЖХ-МС (II):

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 = MeCN. 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.

Сокращения (в контексте настоящей заявки):

ABTS 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота)

Ac ацетил

AcOH уксусная кислота

водн. водный

Bu бутил (такой как в *n*BuLi = *n*-бутил литий)

Прибл. приблизительно

КХ колоночная хроматография на силикагеле

конц. концентрированный

ДХМ дихлорметан

DIPEA *N*-этилдиизопропиламин

DMFA диметилформамид

DMCO диметилсульфоксид

ЭА этилацетат

экв. (молярный(-е)) эквивалент(-ы)

Et этил

EtOH этанол

Et<sub>2</sub>O диэтиловый эфир

Прим. пример

ФХ флэш-хроматография

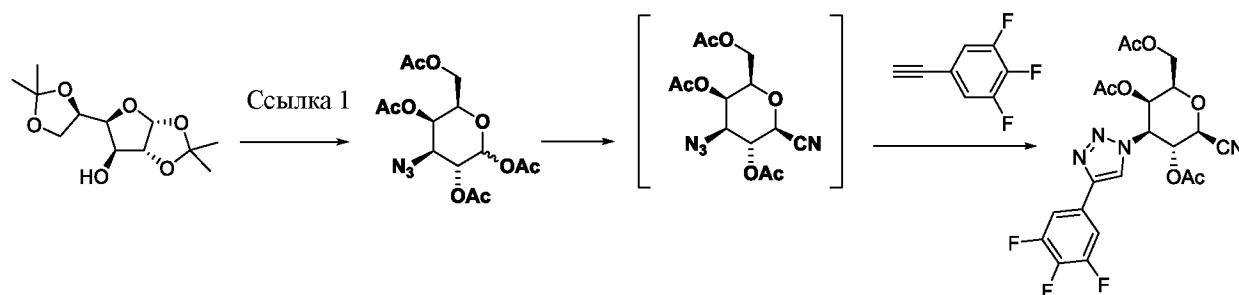


	ч	часы(-ы)
	HOvt	гидрат 1-гидроксибензотриазола
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	в.в.	высокий вакуум
5	ЖХ	жидкостная хроматография
	М	молярность [моль•л <sup>-1</sup> ]
	Me	метил
	MeCN	ацетонитрил
	MeOH	метанол
10	МС	масс-спектроскопия
	мин	минута(-ы)
	н.	нормальность
	ОП	оптическая плотность
	в.н.	в течение ночи
15	орг.	органический
	Rg	защитная группа
	Ph	фенил
	PTSA	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота
	к.т.	комнатная температура
20	насыщ.	насыщенный
	TBME	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
	TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
	tBu	<i>трет</i> -бутил = третичный бутил
	TEA	триэтиламин
25	Tf	трифторметансульфонат
	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
	TMS	триметилсилил
	ТЗР	пропилфосфоновый ангидрид
30	t <sub>R</sub>	время удержания

## А - Получение предшественников и промежуточных соединений

### Получение промежуточных соединений Структуры 1

Для синтеза соединений были получены следующие предшественники:



5                                    **Промежут. соед. 1**                                    **Промежут. соед. 2**                                    **Промежут. соед. 3**

**Промежуточное                                    соединение                                    1:**

**(3R,4S,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-4-азидотетрагидро-2H-пиран-2,3,5-триил триацетат**

10            (3R,4S,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-4-азидотетрагидро-2H-пиран-2,3,5-триил триацетат                                    синтезируют                                    из (3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола, следуя литературным методикам из публикации Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67, и приведенной в ней ссылочной литературы.

15                                    **Промежуточное                                    соединение                                    2:**

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

20            Промежуточное соединение 1 (10000 мг, 26.5 ммоль, 1 экв.) растворяют в нитрометане (4 об.) (40 мл) и порциями добавляют триметилсилил цианид 98% (10.2 мл, 79.6 ммоль, 3 экв.) и диэтилэфират трифторида бора (3.93 мл, 31.8 ммоль, 1.2 экв.) в течение 30 мин. Температуру поддерживают ниже 35°C с помощью водяной бани. Смесь перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Смесь распределяют между водой (400 мл), насыщ. водн. раствором бикарбоната (100 мл) и ТВМЕ (300 мл). Водн. фазу экстрагируют еще один раз ТВМЕ (200 мл) и орг. фазы два раза промывают с помощью смеси вода/соляной раствор (прибл. 5:1) и соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>. ТВМЕ упаривают на Rotavap при 20°C. Сырое промежуточное соединение очищают путем фильтрования через SiO<sub>2</sub> (150 мл

25

картридж, заполненный на 3/4, ДХМ/ТВМЕ 10:1). Промежуточное соединение немедленно используют на следующей стадии.

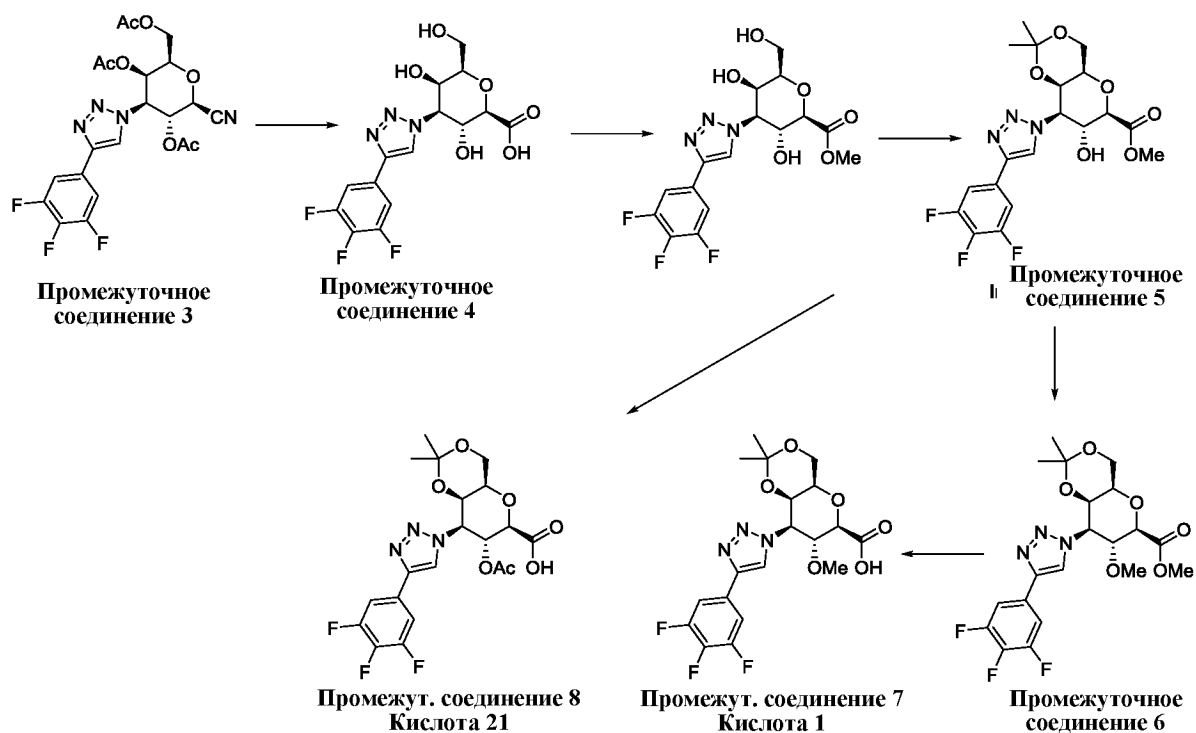
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 5.47 (dd, J<sup>1</sup> = 0.7 Гц, J<sup>2</sup> = 3.2 Гц, 1 H), 5.17 (t, J = 10.3 Гц, 1 H), 5.04 (d, J = 10.1 Гц, 1 H), 4.22 (dd, J<sup>1</sup> = 3.2 Гц, J<sup>2</sup> = 10.4 Гц, 1 H), 4.15 (ddd, J<sup>1</sup> = 0.8 Гц, J<sup>2</sup> = 4.5 Гц, J<sup>3</sup> = 7.2 Гц, 1 H), 4.03-4.08 (m, 1 H), 3.97 (dd, J<sup>1</sup> = 7.4 Гц, J<sup>2</sup> = 11.7 Гц, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.15 (m, 3 H), 2.04 (s, 3 H)

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

10 Промежуточное соединение 2 растворяют в ДМФА (80 мл) и добавляют 5-этинил-1,2,3-трифторбензол (312 мг, 21.2 ммоль, 0.8 экв.), DIPEA (13.6 мл, 79.6 ммоль, 3 экв.) и CuI (505 мг, 2.65 ммоль, 0.1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Желтую смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Наблюдают экзотермический эффект. Желтый раствор медленно выливают на воду (800 мл) и перемешивают в течение 15 10 мин. Бежевый осадок отфильтровывают и фильтрат отбрасывают. Бежевое твердое вещество промывают MeOH и затем растворяют в ЭА (300 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Высокодисперсный остаток Cu отфильтровывают и фильтрат промывают раствором NH<sub>4</sub>Cl (полунасыщенным) и соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Остаток растирают с 20 MeOH (прибл. 100 мл), отфильтровывают и сушат в в.в. с получением целевого промежуточного соединения 3a в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.85 (s, 1 H), 7.81-7.85 (m, 2 H), 5.91 (m, 1 H), 5.64 (dd, J<sub>1</sub> = 3.1 Гц, J<sub>2</sub> = 11.0 Гц, 1 H), 5.51 (dd, J<sub>1</sub> = 0.7 Гц, J<sub>2</sub> = 3.0 Гц, 1 H), 5.24 (d, J = 9.9 Гц, 1 H), 4.43-4.46 (m, 1 H), 4.03-4.12 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.04 (m, 3 H), 25 1.94 (m, 3 H). ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.97 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 497.21

Промежуточное соединение 3 дополнительно функционализируют, как показано на схеме ниже:



**Промежуточное соединение 4:**  
**(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновая кислота**

5 Промежуточное соединение 3 (2800 мг, 5.64 ммоль, 1 экв.) суспендируют в 25% растворе HCl (20.6 мл, 169 ммоль, 30 экв.) и нагревают с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Раствор вносят в MCI<sup>®</sup> гелевую колонку (прибл. 100 мл геля) под водой. Колонку элюируют водой до нейтрального pH (5 фракций по 40 мл). Соединение затем элюируют смесью H<sub>2</sub>O/MeCN (3:1). Отбирают

10 фракции по 40 мл. Содержащие продукт фракции сперва концентрируют в вакууме для удаления MeCN и затем лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.59$  мин;  $[M+H]^+ = 390.22$

15 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.88-12.90 (br, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.86 (dd,  $J^1 = 6.8$  Гц,  $J^2 = 9.1$  Гц, 2 H), 5.43-5.46 (m, 1 H), 5.30 (d,  $J = 6.2$  Гц, 1 H), 4.84 (dd,  $J^1 = 3.0$  Гц,  $J^2 = 10.8$  Гц, 1 H), 4.72 (d,  $J = 0.5$  Гц, 1 H), 4.36 (t,  $J = 10.0$  Гц, 1 H), 3.94 (dd,  $J^1 = 3.0$  Гц,  $J^2 = 6.0$  Гц, 1 H), 3.85 (d,  $J = 9.4$  Гц, 1 H), 3.71 (t,  $J = 6.5$  Гц, 1 H), 3.48-3.55 (m, 2 H)

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

Стадия 1: Метил

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилат

10 К суспензии Промежуточного соединения 4 (14.2 г, 0.036 моль) в MeOH (60 мл) и ТГФ (40 мл) добавляют 1М раствор H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в MeOH (1.82 мл, 0.00182 моль) [свежеприготовленный путем растворения 95-98% раствора H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.136 мл) в 2.5 мл MeOH]. Смесь перемешивают при к.т. в течение 72 ч. Добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 г, 0.0018 моль), смесь фильтруют и растворитель упаривают в вакууме. Сырое промежуточное соединение очищают путем фильтрования через SiO<sub>2</sub> (ЭА/MeOH 9:1). Сырой продукт - бесцветное твердое вещество - используют на следующей стадии без очистки.

15 ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.85 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 403.87

Стадия 2: Метил

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

20 К смеси сырого продукта со стадии 1 (15.5 г, 0.038 ммоль) в ТГФ (400 мл) и 2,2-диметоксипропана (7.22 мл, 0.058 ммоль) при к.т. добавляют PTSA (0.165 г, 0.001 моль). Реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 1.5 ч, во время чего из смеси отгоняют прибл. 150 мл растворителя. Смеси дают охладиться до к.т. и распределяют между водн. насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> и ЭА. Водн. слой еще один раз экстрагируют с помощью ЭА. Объединенные орг. слои промывают водой и соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт - желтоватое твердое вещество - используют на следующей стадии без очистки.

25 ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.88 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 444.01

**Промежуточное соединение 6: Метил**

30 **(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-карбоксилат**

К раствору Промежуточного соединения 5 (16.5 г, 0.037 моль) в ДМФА (180 мл) при 0°C добавляют йодметан (2.57 мл, 0.041 моль) с последующим добавлением NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 1.57 г, 0.041 моль).

Смеси дают нагреться до к.т. и перемешивают при к.т. в течение 4 ч. Смесь охлаждают до 0°C, осторожно гасят путем добавления воды и два раза экстрагируют с помощью ЭА. Объединенные орг. слои промывают водой и соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub> колонка 6 см x 24 см; градиент: от смеси гептан/ЭА 2:1 до смеси гептан/ЭА 1:1) с получением целевого продукта в виде желтоватого твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.98$  мин;  $[M+H]^+ = 458.03$

**Промежуточное соединение 7 (Кислота 1):**  
**(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-карбоновая кислота**

Смесь Промежуточного соединения 6 (12.8 г, 0.028 моль) в ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>О (3.2:1, 90 мл) и LiОН.Н<sub>2</sub>О (1.77 г, 0.042 ммоль) перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляют водой (100 мл) и ТГФ/МеОН упаривают. Добавляют дополнительное количество воды (100 мл) и лимонной кислоты (10% в воде) до достижения рН 3. Суспензию фильтруют, твердое вещество промывают водой и сырой продукт – бесцветное твердое вещество - сушат в в.в.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.87$  мин;  $[M+H]^+ = 444.03$

**Промежуточное соединение 8 (Кислота 21):**  
**(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-ацетокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота**

Раствор Промежуточного соединения 5 (0.779 г, 1.76 ммоль) в ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>О (3:2:1, 18 мл) и LiОН (64 мг, 2.64 ммоль) перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Смесь осторожно разбавляют водн. раствором HCl (0.1 н., 100 мл) до достижения рН 4. Смесь экстрагируют с помощью ЭА, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и растворитель упаривают. Сырой продукт – бесцветное твердое вещество - сушат в в.в. и используют на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.80$  мин;  $[M+H]^+ = 430.07$ .

Раствор кислоты с предыдущей стадии (0.420 г, 0.978 моль), As<sub>2</sub>O (0.19 мл, 1.96 ммоль) и TEA (0.54 мл, 3.91 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивают при к.т. в течение 4 дней. Смесь гасят раствором NH<sub>4</sub>Cl (водн. насыщенный раствор), водой и раствором лимонной кислоты (5% водн. раствор) и два раза экстрагируют посредством ДХМ. Объединенные орг. слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и

упаривают в вакууме. Сырой продукт – бежевое твердое вещество - сушат в в.в. и используют на следующей стадии без очистки.

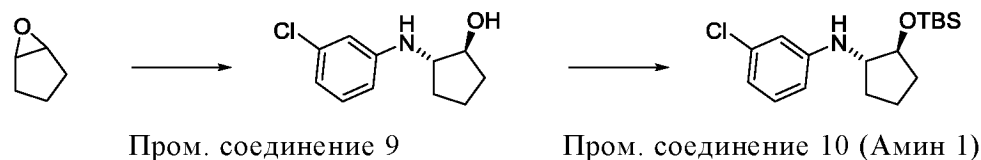
ЖХМС (А):  $t_R = 0.88$  мин;  $[M+H]^+ = 471.91$

5 Кислоты 2-23 были синтезированы по аналогии с Промежуточным соединением 7 (Кислота 1) или Промежуточного соединения 8 (Кислота 21), используя соответствующий ацетилен для циклоприсоединения с Промежуточным соединением 2.

Кислота	Соединение	$t_R$ [мин] ЖХ-МС А	Данные МС, $m/z$ $[M+H]^+$
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-карбоновая кислота	0.84	426.09
3	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано [3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.86	456.08
4	(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-карбоновая кислота	0.88	440.08
5	(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-карбоновая кислота	0.90	460.01
6	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано [3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.90	503.91
7	(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-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.89	460.09
8	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано [3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	1.00	472.00
9	(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-карбоновая кислота	0.89	441.92
10	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано [3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.88	486.02
11	(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-карбоновая кислота	0.87	440.05
12	(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-карбоновая кислота	0.92	505.87
13	(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-карбоновая кислота	0.85	421.76
14	(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-карбоновая кислота	0.89	460.03
15	(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-карбоновая кислота	0.80	408.13
16	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано [3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.82	433.02
17	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано [3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.92	475.92

Кислота	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС А	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
18	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.84	424.00
19	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.86	467.91
20	(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-карбоновая кислота	0.86	444.02
21	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-ацетокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.87	472.04
22	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-ацетокси-8-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.88	468.09
23	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-ацетокси-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.90	487.96

### Получение промежуточных соединений Структуры 2



5

### Промежуточное соединение 9:

#### *рац*-(1S,2S)-2-((3-хлорфенил)амино)циклопентан-1-ол

К раствору 6-оксабицикло[3.1.0]гексана (400 мг, 4.76 ммоль) и 3-хлоранилина (667 мг, 5.23 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляют InCl<sub>3</sub> (74 мг, 0.33 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 85° в течение 40 ч. При к.т. добавляют воду и ЭА, и смесь перемешивают в течение 30 мин при к.т. Водную фазу отделяют и экстрагируют посредством ЭА. Объединенные орг. слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ CombiFlash (12 г колонка RediSep, 0-100% ЭА в гептане в течение 10 мин) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 8 в виде желтого масла.

ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.80 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 212.13

### Промежуточное соединение 10 (Амин 1):

#### *рац*-N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)-3-хлоранилин

20

К раствору Промежуточного соединения 9 (200 мг, 0.94 ммоль) и 2,6-лутидина (223 мг, 2.1 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°С добавляют



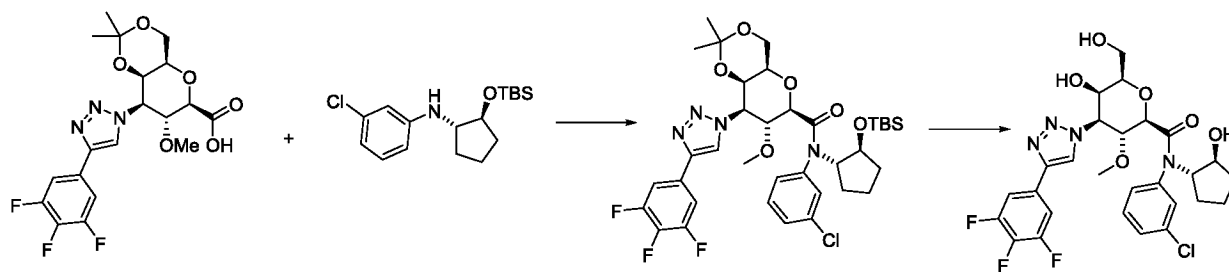
*трет*-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (300 мг, 1.13 ммоль), и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют воду, смесь гасят насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и два раза экстрагируют посредством ДХМ. Орг. слои промывают соляным раствором. Объединенные орг. слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Сырое очищают с помощью ФХ CombiFlash (40 г колонка RediSep, 0-100% ЭА в гептане в течение 10 мин) с получением Промежуточного соединения 9 в виде бесцветного масла. ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 1.28 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 326.11

Следующие амины 2 – 24 получают по аналогии с Промежуточным соединением 9 (Амин 1) в 2 стадии путем сочетания соответствующего анилина с 6-оксабицикло[3.1.0]гексаном или 5-оксабицикло[2.1.0]пентаном, соответственно.

Амин	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС А	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
2	<i>рац</i> -N-((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)-3,5-дихлоранилин	1.35	360.16
3	<i>рац</i> -N-((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)-3-хлор-5-метиланилин	1.31	340.14
4	<i>рац</i> -3-(((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)амино)-5-хлорбензонитрил	1.29	351.07
5	<i>рац</i> -3-бром-5-(((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)амино)бензонитрил	1.29	395.00
6	<i>рац</i> -N-((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)-3-йоданилин	1.32	417.90
7	<i>рац</i> -3-(((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)амино)-5-фторбензонитрил	1.28	335.06
8	<i>рац</i> -3-(((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)амино)-5-метилбензонитрил	1.29	331.09
9	<i>рац</i> -3-(((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)амино)-5-метоксибензонитрил	1.26	347.09
10	N-((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-3-хлоранилин	1.25	312.12
11	N-((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-3,5-дихлоранилин	1.32	346.10
12	N-((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-3-хлор-5-метиланилин	1.27	326.11
13	3-(((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)амино)-5-хлорбензонитрил	1.25	337.05
14	3-бром-5-(((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)амино)бензонитрил	1.26	383.03
15	N-((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-3-йоданилин	1.28	403.89
16	3-(((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)амино)-5-фторбензонитрил	1.24	321.06
17	3-(((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)амино)-5-метилбензонитрил	1.25	317.11
18	3-(((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)амино)-5-метоксибензонитрил	1.22	333.07

Амин	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС А	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
19	<i>рац</i> -3-бром-N-((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)анилин	1.30	369.73
20	<i>рац</i> -3,5-дибром-N-((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)анилин	1.37	449.71
21	<i>рац</i> -3-бром-N-((1R,2R)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)-5-метиланилин	1.34	384.00
22	3-бром-N-((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)анилин	1.26	355.92
23	3,5-дибром-N-((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)анилин	1.33	435.88
24	3-бром-N-((1S,2S)-2-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-5-метиланилин	1.29	369.72

### В - Получение примеров



Промежут. соед. 7

Промежут. соед. 10

Промежут. соед. 11

Пример 1.1.1

5

(Кислота 1)

(Амин 1)

### Пример

1.1.1:

**(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид**

10

Стадия

1:

*(4aR,6R,7R,8R,8aR)-N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопентил)-N-(3-хлорфенил)-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-карбоксамид*

15

К смеси Кислоты 1 (40 мг; 90 ммоль) и Амина 1 (31 мг, 95 ммоль) в ДХМ (4 мл) при к.т. добавляют оксихлорид фосфора(V) (1M раствор в пиридине, 0.11 мл, 0.108 ммоль), и смесь перемешивают при к.т. в течение 24 ч. Добавляют воду, смесь гасят насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и два раза экстрагируют посредством ДХМ. Орг. слои промывают соляным раствором. Объединенные орг. слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт абсорбируют на Isolute и очищают с помощью ФХ CombiFlash (4 г колонка RediSep, 0-40% ЭА в гептане в

20

течение 12 мин) с получением Промежуточного соединения 11 (в виде смеси диастереомеров).

ЖХМС (А):  $t_R = 1.36/1.37$  мин;  $[M+H]^+ = 751.25$

Стадия

2:

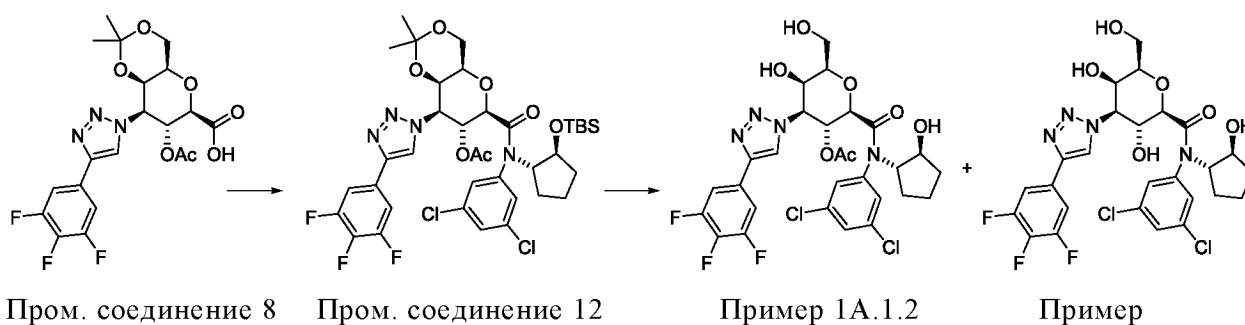
5 *(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид*

10 К раствору Промежуточного соединения 11 (смесь диастереомеров) (56 мг, 0.75 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0.5 мл) при 0°C добавляют ТФУ (0.46 мл, 6.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 21 ч. Смесь подщелачивают 25% водн. раствором  $NH_4OH$  (до достижения pH 11), фильтруют и продукт очищают с помощью преп. ЖХМС (Г) с получением конечного соединения в виде смеси диастереомеров, которые разделяют с помощью хиральной колоночной хроматографии.

15 Пример 1.1.1:  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 8.99 (s, 1 H), 7.89 (dd,  $J_1 = 6.8$  Гц,  $J_2 = 9.0$  Гц, 2 H), 7.11-7.61 (m, 4 H), 5.32 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1 H), 4.90 (d,  $J = 5.4$  Гц, 1 H), 4.73-4.85 (m, 1 H), 4.69 (t,  $J = 5.7$  Гц, 1 H), 4.43-4.53 (m, 1 H), 4.39 (dd,  $J_1 = 9.1$  Гц,  $J_2 = 10.7$  Гц, 1 H), 3.65-3.85 (m, 2 H), 3.39-3.53 (m, 3 H), 3.21 (t,  $J = 6.3$  Гц, 1 H), 3.07 (m, 3 H), 1.85-1.97 (m, 1 H), 1.69-1.80 (m, 1 H), 1.37-1.68 (m, 4 H)

20 ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.94$  мин;  $[M+H]^+ = 597.08$

Примеры 1А.1.2 и 1Н.1.2 были получены из Кислоты 21 по аналогии с Примером 1.1.1, как показано на схеме ниже:



25 1Н.1.2

Кислота 21

Следующие соединения получают по аналогии с Примером 1.1.1, Примером 1А.1.2 или Примером 1Н.1.2 из соответствующих кислот и аминов.

Таблица 1:

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
1.1.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.98	630.95
1.1.2R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	630.96
1A.1.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.97	658.90
1H.1.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.85	607.93
1.1.3	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.97	611.11
1.1.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	621.70
1A.1.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-хлор-5-цианофенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.93	649.95
1H.1.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.85	607.93
1.1.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	665.93
1.1.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	665.93
1.1.6	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	688.64
1.1.6R	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	688.65
1.1.10	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	640.99

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
1.1.10R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	640.95
1.1.11	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	1.00	718.67
1.1.11R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.98	718.66
1.1.12	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.98	654.83
1.1.12R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	654.82
1.2.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	648.00
1.2.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90	648.03
1.3.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.97	642.96
1.3.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	677.83
1.3.11	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.97	730.81
1.3.11R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид [1,3-ди-дезоксид-2-О-метил-3-[4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3,5-дибромфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-β-D-галактопираноза-1-карбоксамид]	0.97	730.83
1.3.12	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	668.91
1.3.12R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	666.95

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
1.4.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.99	626.85
1A.4.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.98	654.87
1H.4.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	612.87
1.4.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	617.90
1.4.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	617.92
1A.4.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-хлор-5-цианофенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.94	645.89
1H.4.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.83	603.89
1.4.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	661.83
1A.5.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	1.00	676.80
1H.5.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	632.78
1.5.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	637.85
1.5.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	637.86
1A.5.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-((3-хлор-5-цианофенил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.95	665.83
1H.5.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	625.66

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
1.5.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.97	681.82
1.6.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	681.79
1.6.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	681.78
1.6.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.97	725.42
1.7.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	637.83
1.7.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	637.82
1.7.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.97	681.79
1.8.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	637.82
1.8.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	635.79
1.8.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.97	679.76
1.9.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	663.92
1.10.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	663.83
1.10.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	663.84
1.10.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	707.11

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
1.10.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	707.75
1.10.7	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	647.95
1.10.7R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	647.94
1.10.8	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	644.00
1.10.8R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	644.00
1.10.9	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	659.96
1.10.9R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	659.96
1.11.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.98	626.97
1.11.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	618.03
1.11.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	618.02
1.11.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	661.96
1.11.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид [1,3-ди-дезоксид-2-О-метил-3-[4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3-бром-5-цианофенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-β-D-галактопиранозид-1-карбоксамид]	0.91	661.98
1.12.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	1.00	690.74



Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
1.12.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	681.86
1.12.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	681.84
1.12.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	728.00
1.12.7	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	665.89
1.12.7R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	665.94
1.13.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	643.89
1.13.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90	643.92
1.13.8	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-циано-5-метилфенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	579.97
1.13.8R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-циано-5-метилфенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.87	579.96
1.14.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	637.84
1.14.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	637.84
1.14.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	683.77
1.14.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	683.77
1.15.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	585.93

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
1.15.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.86	585.95
1.15.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	630.02
1.15.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.87	630.03
1.16.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	610.81
1.16.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	611.08
1.16.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	656.80
1.16.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	656.89
1.16.8	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.87	590.90
1.16.8R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.86	591.08
1.16.9	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид [1,3-ди-дезоксид-2-О-метил-3-[4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3-циано-5-метоксифенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-β-D-галактопираноза-1-карбоксамид]	0.86	606.90
1.16.9R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.86	607.08
1.17.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.98	653.82
1.17.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	655.81

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
1.17.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.99	699.74
1.18.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	601.79
1.18.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	601.91
1.19.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	647.86
1.19.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90	647.84
1.20.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	621.86
1.20.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	666.04
2.1.1	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	583.07
2.1.1R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	583.09
2.1.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	616.95
2.1.2R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид [1,3-ди-дезоксидезокси-2-O-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3,5-дихлорфенил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-β-D-галактопираноза-1-карбоксамид]	0.93	616.95
2A.1.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.95	644.89
2H.1.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.87	602.86

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
2.1.3	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	597.07
2.1.3R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	597.06
2.1.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	607.98
2.1.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	607.97
2A.1.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-хлор-5-цианофенил)((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.90	635.97
2A.1.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-хлор-5-цианофенил)((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат	0.89	635.94
2H.1.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.83	593.91
2H.1.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-3,5-дигидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.82	593.91
2.1.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90	651.92
2.1.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	651.92
2.1.6	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	674.78
2.1.6R	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	674.78
2.1.10	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид [1,3-ди-дезоксид-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3-бромфенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-β-D-галактопираноза-1-карбоксамид]	0.92	626.97

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
2.1.10R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	626.95
2.1.11	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.97	704.82
2.1.11R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	704.78
2.1.12	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	940.96
2.1.12R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	640.93
2.3.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	628.96
2.3.2R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	628.96
2.3.11	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	716.81
2.3.11R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	716.80
2.3.12	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	652.96
2.3.12R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	652.97
2.4.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96	612.85
2.4.2R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.94	612.86
2.5.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	623.84

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
2.5.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.91	623.85
2.5.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.92	667.78
2.5.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.94	667.79
2.6.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.92	667.78
2.6.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.93	667.76
2.6.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.92	711.72
2.6.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.94	711.71
2.6.7	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.89	651.80
2.6.7R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.91	651.80
2.7.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.92	623.83
2.7.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.90	623.83
2.7.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.93	669.74
2.7.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.91	669.72
2.8.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.92	623.81

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
2.8.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90	623.81
2.8.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	667.72
2.8.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	667.71
2.9.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	651.90
2.9.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	651.90
2.10.8	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	629.99
2.10.8R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	629.96
2.10.9	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	645.99
2.10.9R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	645.96
2.11.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95	612.97
2.11.2R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	612.97
2.11.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид [1,3-ди-дезоксид-2-О-метил-3-[4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3-бром-5-цианофенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-β-D-галактопираноза-1-карбоксамид]	0.90	649.97
2.11.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	649.95

Прим.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А):	Данные МС, m/z [M+H] <sup>+</sup>
2.12.2	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.98	678.88
2.12.2R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.96	678.90
2.12.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.93	667.88
2.12.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.91	667.89
2.12.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.92	713.84
2.12.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.91	713.83
2.12.7	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.90	651.89
2.12.7R	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.89	651.92
2.16.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.86	642.81
2.16.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.86	642.96
2.17.4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.95	641.78
2.17.4R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.93	641.80
2.17.5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.96	685.72
2.17.5R	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиранин-2-карбоксамид	0.94	685.73



**ЯМР отдельных примеров:**

Пример 1.1.2:

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, C6D6)  $\delta$ : 8.10 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.41-7.44 (m, 2 H), 7.14  
 5 (s, 1 H), 6.81-6.90 (m, 1 H), 4.85 (m, 2 H), 4.69 (dd,  $J_1 = 9.3$  Гц,  $J_2 = 10.3$  Гц, 1 H), 4.31  
 (dd,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 2.4$  Гц, 1 H), 3.90-3.92 (m, 1 H), 3.71-3.79 (m, 4 H), 3.56-3.65 (m,  
 1 H), 3.44 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.37 (s, 1 H), 1.56-1.74 (m, 2 H), 1.26-1.48  
 (m, 2 H), 0.98-1.16 (m, 1 H), 0.79-0.93 (m, 1 H)

Пример 1.1.2R:

10 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, C6D6)  $\delta$ : 7.92 (s, 1 H), 7.41 (dd,  $J_1 = 7.2$  Гц,  $J_2 = 8.4$  Гц, 2H),  
 7.21 (d,  $J = 1.2$  Гц, 2 H), 7.10 (t,  $J = 1.8$  Гц, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.40-4.43 (m, 1 H), 4.37  
 (dt,  $J_1 = 7.8$  Гц,  $J_2 = 10.2$  Гц, 1 H), 4.25 (dd,  $J_1 = 2.5$  Гц,  $J_2 = 10.6$  Гц, 1 H), 3.98 (dd,  $J_1$   
 = 4.1 Гц,  $J_2 = 6.4$  Гц, 1 H), 3.63-3.66 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.47 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1 H),  
 3.04 (s, 3 H), 2.96 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1 H), 2.80-2.93 (m, 1 H), 2.40 (t,  $J = 3.9$  Гц, 1 H),  
 15 1.52-1.68 (m, 1 H), 1.36-1.46 (m, 3 H), 1.15-1.22 (m, 1 H), 1.03-1.13 (m, 1 H)

Пример 1.1.4:

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.01 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.89 (dd,  $J_1 = 6.8$  Гц,  $J_2$   
 = 8.9 Гц, 2 H), 7.76-7.87 (m, 2 H), 5.34 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1 H), 4.99 (d,  $J = 5.5$  Гц, 1 H),  
 4.89 (dd,  $J_1 = 10.8$  Гц,  $J_2 = 2.9$  Гц, 1 H), 4.68-4.72 (m, 1 H), 4.36-4.42 (m, 2 H),  
 20 3.73-3.77 (m, 1 H), 3.62-3.73 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.41-3.46 (m, 2 H), 3.23-3.25 (m,  
 1 H), 3.06 (m, 3 H), 1.89-2.00 (m, 1 H), 1.73-1.79 (m, 1 H), 1.40-1.64 (m, 4 H)

Пример 1.1.5R:

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.00 (s, 1 H), 8.30-8.32 (m, 1 H), 7.85-7.91 (m, 4  
 H), 5.32 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1 H), 5.03 (d,  $J = 5.8$  Гц, 1 H), 4.90 (dd,  $J_1 = 2.9$  Гц,  $J_2 = 10.8$  Гц,  
 25 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.50-4.52 (m, 1 H), 4.38 (dd,  $J_1 = 9.0$  Гц,  $J_2 = 10.7$  Гц, 1 H), 3.75 (m,  
 1 H), 3.63-3.67 (m, 1 H), 3.54-3.57 (m, 1 H), 3.39-3.46 (m, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.07 (s,  
 3 H), 1.90 (m, 1 H), 1.73-1.78 (m, 1 H), 1.59-1.65 (m, 1 H), 1.36-1.47 (m, 3 H)

Пример 2.1.1:

30 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.01 (s, 1 H), 7.89 (dd,  $J_1 = 6.8$  Гц,  $J_2 = 9.0$  Гц, 2  
 H), 7.54-7.59 (m, 2 H), 7.05-7.41 (m, 2 H), 5.36-5.42 (m, 1 H), 5.30-5.34 (m, 1 H),  
 4.81-4.83 (m, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 4.38 (dd,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 9.1$  Гц, 1 H), 3.74-3.81 (m,  
 1 H), 3.52-3.62 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.41-3.48 (m, 2 H), 3.17-3.22 (m, 1 H), 3.05 (s,  
 3 H), 1.81-1.87 (m, 2 H), 1.40-1.43 (m, 1 H), 1.12-1.32 (m, 1 H)

Пример 2.1.2:

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, C6D6)  $\delta$ : 7.97 (s, 1 H), 7.40 (dd,  $J_1 = 6.7$  Гц,  $J_2 = 8.1$  Гц, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.06 (t,  $J = 1.7$  Гц, 1 H), 6.50-6.73 (m, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.24-4.39 (m, 4 H), 3.85 (q,  $J = 7.8$  Гц, 1 H), 3.56-3.65 (m, 3 H), 3.39-3.47 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H),  
5 2.73-2.82 (m, 1 H), 2.42 (t,  $J = 4.0$  Гц, 1 H), 1.69 (q,  $J = 9.2$  Гц, 1 H), 1.46-1.53 (m, 1 H), 1.25 (q,  $J = 9.2$  Гц, 1 H), 0.57-0.65 (m, 1 H)

Пример 2.1.2R:

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, C6D6)  $\delta$ : 7.94 (s, 1 H), 7.39-7.42 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 4.56 (t,  $J = 9.5$  Гц, 1 H), 4.40-4.47 (m, 1 H), 4.27-4.29 (m, 1 H), 3.99-4.16 (m, 2 H),  
10 3.88-3.98 (m, 1 H), 3.57-3.63 (m, 2 H), 3.49-3.53 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.60-2.88 (m, 1 H), 2.32 (d,  $J = 3.6$  Гц, 1 H), 1.76 (q,  $J = 9.0$  Гц, 1 H), 1.45 (t,  $J = 9.6$  Гц, 1 H), 1.19-1.25 (m, 1 H), 0.67-0.76 (m, 1 H)

Пример 2.1.3:

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.01 (s, 1 H), 7.89 (dd,  $J_1 = 6.8$  Гц,  $J_2 = 9.0$  Гц, 2H),  
15 7.40 (s, 1 H), 6.96-7.30 (m, 2 H), 5.36 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 5.33 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1 H), 4.84 (dd,  $J_1 = 10.8$  Гц,  $J_2 = 2.5$  Гц, 1 H), 4.60-4.78 (m, 2 H), 4.39 (dd,  $J_1 = 9.1$  Гц,  $J_2 = 10.7$  Гц, 1 H), 3.77-3.77 (m,  $J = 1.3$  Гц, 1 H), 3.57-3.65 (m, 1 H), 3.37-3.55 (m, 3 H), 3.20 (t,  $J = 6.2$  Гц, 1 H), 3.04 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.35-1.45 (m, 1 H),  
20 1.18-1.31 (m, 1 H)

## **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<sub>50</sub> могут колебаться в зависимости от дня проведения анализа. Колебания такого рода известны специалистам в данной области техники. Значения IC<sub>50</sub> из нескольких измерений приведены в виде средних значений.

**Таблица 2 - Активность в отношении hGal-3 (IC<sub>50</sub> в нМ):**

Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]
1.1.1	36.5	1.1.2	37.4	1.1.2R	104	1.1.3	34.8
1.1.4	27.3	1.1.5	23.0	1.1.5R	98.8	1.1.6	42.4
1.1.6R	261	1.1.10	78.8	1.1.10R	376.0	1.1.11	31.0
1.1.11R	390	1.1.12	34.7	1.1.12R	348.0	1.2.5	146.2
1.2.5R	450.5	1.3.2	29.5	1.3.5	25.4	1.3.11	28.8
1.3.11R	277	1.3.12	42.1	1.3.12R	411.0	1.4.2	44.8
1.4.4	17.3	1.4.4R	74.8	1.4.5	16.9	1.5.4	36.7
1.5.4R	153	1.5.5	33.9	1.6.4	28.6	1.6.4R	214
1.6.5	25.5	1.7.4	33.4	1.7.4R	103	1.7.5	21.2
1.8.4	75.9	1.8.4R	330	1.8.5	40.8	1.9.5	22.9
1.10.4	58.3	1.10.4R	699.0	1.10.5	69.2	1.10.5R	508.0
1.10.7	146.0	1.10.7R	1030	1.10.8	157.0	1.10.8R	1120
1.10.9	174.0	1.10.9R	1200	1.11.2	15.1	1.11.4	21.9
1.11.4R	53.9	1.11.5	14.9	1.11.5R	73.1	1.12.2	23.7
1.12.4	21.7	1.12.4R	90.7	1.12.5	13.6	1.12.7	21.2
1.12.7R	94.6	1.13.5	17.1	1.13.5R	167	1.13.8	33.2
1.13.8R	206	1.14.4	12.5	1.14.4R	89.8	1.14.5	17.4
1.14.5R	25.5	1.15.4	54.0	1.15.4R	838.0	1.15.5	66.0
1.15.5R	612.0	1.16.4	102.5	1.16.4R	978.0	1.16.5	62.0
1.16.5R	729.0	1.16.8	163.0	1.16.8R	1260	1.16.9	255.5
1.16.9R	1460	1.17.4	29.7	1.17.4R	238.0	1.17.5	46.3
1.18.4	90.7	1.18.4R	536.0	1.19.4	163.0	1.19.4R	312.0
1.20.4	25.7	1.20.5	28.7	1A.1.2	23.0	1A.1.4	25.3
1A.4.2	12.9	1A.4.4	26.8	1A.5.2	19.8	1A.5.4	16.4
1H.1.2	29.4	1H.1.4	28.9	1H.4.2	22.7	1H.4.4	19.3
1H.5.2	14.3	1H.5.4	19.9				
2.1.1	109.0	2.1.1R	4400	2.1.2	51.8	2.1.2R	110.0
2.1.3	117.5	2.1.3R	258	2.1.4	78.8	2.1.4R	390.0

Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]
2.1.5	44.5	2.1.5R	191	2.1.6	196.5	2.1.6R	232.0
2.1.10	108.0	2.1.10R	203	2.1.11	72.5	2.1.11R	334.0
2.1.12	111.0	2.1.12R	220	2.3.2	67.8	2.3.2R	190.0
2.3.11	113.0	2.3.11R	258	2.3.12	116.0	2.3.12R	311.0
2.4.2	38.0	2.4.2R	133.8	2.5.4	71.4	2.5.4R	193.0
2.5.5	47.0	2.5.5R	184	2.6.4	80.0	2.6.4R	174.0
2.6.5	70.9	2.6.5R	303.0	2.6.7	183.0	2.6.7R	359.0
2.7.4	78.6	2.7.4R	253.0	2.7.5	80.3	2.7.5R	232.0
2.8.4	131.0	2.8.4R	401.0	2.8.5	155.0	2.8.5R	446.0
2.9.5	122.9	2.9.5R	473.0	2.10.8	232.0	2.10.8R	1190
2.10.9	223.5	2.10.9R	976.0	2.11.2	42.7	2.11.2R	74.8
2.11.5	17.1	2.11.5R	98.7	2.12.2	180	2.12.2R	100.0
2.12.4	45.0	2.12.4R	135.0	2.12.5	25.9	2.12.5R	78.5
2.12.7	48.0	2.12.7R	107.0	2.16.5	243.0	2.16.5R	805.0
2.17.4	79.2	2.17.4R	224.0	2.17.5	56.0	2.17.5R	254.0
2A.1.2	29.0	2A.1.4	36.2	2A.1.4R	80.6	2H.1.2	67.5
2H.1.4	33.8	2H1.4R	146.0				

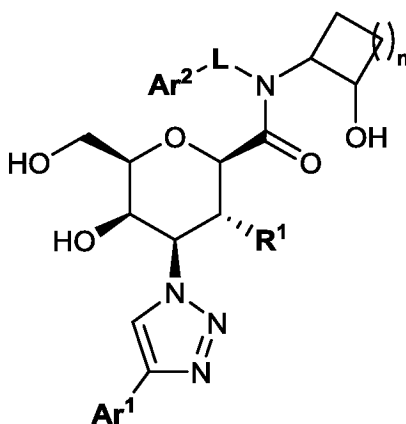
Таблица 3 - Активность в отношении hGal-1 (IC<sub>50</sub> в нМ):

Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]
1.1.1	3185	1.1.2	551	1.1.2R	550	1.1.3	2575
1.1.4	1320	1.1.5	293	1.1.5R	2610	1.1.6	1345
1.1.6R	6070	1.1.10	1690	1.1.10R	4390	1.1.11	677
1.1.11R	5530	1.1.12	1400	1.1.12R	3060	1.2.5	1150
1.2.5R	2910	1.3.2	616	1.3.5	495	1.3.11	862
1.3.11R	2790	1.3.12	1030	1.3.12R	4190	1.4.2	1555
1.4.4	1000	1.4.4R	3720	1.4.5	454	1.5.4	947
1.5.4R	3330	1.5.5	945	1.6.4	1090	1.6.4R	5170
1.6.5	1435	1.7.4	284	1.7.4R	1390	1.7.5	360
1.8.4	323	1.8.4R	1050	1.8.5	387	1.9.5	1090
1.10.4	613	1.10.4R	1700	1.10.5	469	1.10.5R	2020
1.10.7	963	1.10.7R	2620	1.10.8	1030	1.10.8R	4300
1.10.9	984	1.10.9R	3480	1.11.2	620	1.11.4	465
1.11.4R	1200	1.11.5	472	1.11.5R	1120	1.12.2	1230
1.12.4	432	1.12.4R	1840	1.12.5	948	1.12.7	418
1.12.7R	2150	1.13.5	514	1.13.5R	1810	1.13.8	1310
1.13.8R	3835	1.14.4	421	1.14.4R	1360	1.14.5	366
1.14.5R	423	1.15.4	254	1.15.4R	1170	1.15.5	356
1.15.5R	1950	1.16.4	1225	1.16.4R	4310	1.16.5	1355
1.16.5R	4960	1.16.8	2310	1.16.8R	9530	1.16.9	3360
1.16.9R	10300	1.17.4	1290	1.17.4R	4080	1.17.5	933
1.18.4	201	1.18.4R	3720	1.19.4	587	1.19.4R	1010
1.20.4	262	1.20.5	306	1A.1.2	1720	1A.1.4	1740

Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [нМ]
1А.4.2	3810	1А.4.4	3040	1А.5.2	3130	1А.5.4	2120
1Н.1.2	2090	1Н.1.4	2360	1Н.4.2	3560	1Н.4.4	2860
1Н.5.2	2260	1Н.5.4	1530				
2.1.1	2250	2.1.1R	1860	2.1.2	890	2.1.2R	1580
2.1.3	2095	2.1.3R	3620	2.1.4	686	2.1.4R	2060
2.1.5	405	2.1.5R	887	2.1.6	3785	2.1.6R	1870
2.1.10	2470	2.1.10R	4190	2.1.11	645	2.1.11R	2010
2.1.12	1400	2.1.12R	2440	2.3.2	767	2.3.2R	2200
2.3.11	1220	2.3.11R	1650	2.3.12	1640	2.3.12R	3710
2.4.2	2260	2.4.2R	8825	2.5.4	1410	2.5.4R	4320
2.5.5	1050	2.5.5R	3540	2.6.4	1590	2.6.4R	4560
2.6.5	1440	2.6.5R	5830	2.6.7	1840	2.6.7R	6340
2.7.4	439	2.7.4R	1670	2.7.5	383	2.7.5R	1370
2.8.4	410	2.8.4R	1090	2.8.5	354	2.8.5R	1320
2.9.5	624	2.9.5R	2314	2.10.8	1115	2.10.8R	4170
2.10.9	1825	2.10.9R	4160	2.11.2	831	2.11.2R	1380
2.11.5	305	2.11.5R	1550	2.12.2	1150	2.12.2R	2640
2.12.4	587	2.12.4R	1900	2.12.5	767	2.12.5R	1190
2.12.7	829	2.12.7R	1270	2.16.5	1840	2.16.5R	4970
2.17.4	1180	2.17.4R	3100	2.17.5	997	2.17.5R	4270
2А.1.2	2990	2А.1.4	2390	2А.1.4R	5680	2Н.1.2	2160
2Н.1.4	1370	2Н1.4R	4860				

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение Формулы (I)



5

Формула (I),

где

**n** представляет собой целое число 1 или 2;**Ar<sup>1</sup>** представляет собой

• арил, который является 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<sup>1</sup>** представляет собой

- гидроксид;
- C<sub>1-3</sub>-алкокси;
- -O-CO-C<sub>1-3</sub>-алкил;
- -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; или
- -O-CH<sub>2</sub>-CO-OH;

**L** представляет собой прямую связь или метилен; и**Ar<sup>2</sup>** представляет собой

25

- фенил, где указанный фенил является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{3-6}$ -циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкокси,  $C_{1-3}$ -алкокси, галогена и циано;

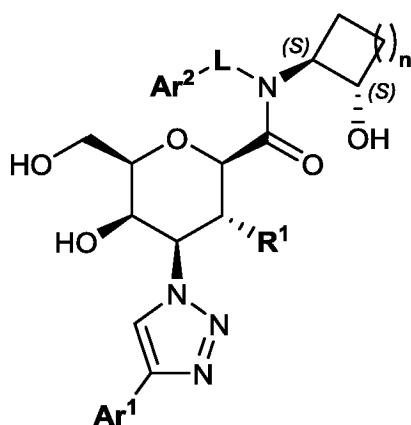
5       • 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{3-6}$ -циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкокси,  $C_{1-3}$ -алкокси, галогена и циано;

10       • 9-членный бициклический гетероарил или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из метила, метокси и галогена; или

- нафтил;

15       или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение Формулы (I) по п. 1, где указанное соединение также является соединением Формулы ( $I_S$ ):



20       Формула ( $I_S$ ),

или его фармацевтически приемлемая соль.

25       3. Соединение по п. 1 или 2; где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена; метила; циано; метокси; трифторметила; и трифторметокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1 или 2; где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают  
5 из галогена, метила, циано и метокси;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1 или 2; где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают  
10 из галогена, метила, циано и метокси;

где по меньшей мере один из указанных заместителей присоединен в *мета*- или в *пара*-положении указанного фенила,

➤ где, в особенности, если присутствует, указанный заместитель в *пара*-положении выбирают из галогена, метила, циано и метокси; и

15 ➤ где, в особенности, если присутствует, указанный заместитель в *мета*-положении означает галоген;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1 - 5; где  $R^1$  представляет собой метокси;  
20 или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1 - 6; где  $L$  представляет собой прямую связь;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

25 8. Соединение по любому из пп. 1 - 7; где  $Ar^2$  представляет собой фенил, который является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{3-6}$ -циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкила,  $C_{1-3}$ -фторалкокси,  $C_{1-3}$ -алкокси, галогена  
30 и циано;  
или его фармацевтически приемлемая соль.



9. Соединение по любому из пп. 1 - 7; где  $Ar^2$  представляет собой фенил, который является

• монозамещенным, где заместитель выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-3}$ -алкокси, галогена и циано; где указанный заместитель находится в *мета*-положении; или

• дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-3}$ -алкокси, галогена и циано; где оба указанных заместителя находятся в *мета*-положении;

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-циано-5-метилфенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидрокс иметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксим етил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидро ксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидрок симетил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидрок симетил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидрок симетил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксим етил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксиц иклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-т риазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидро ксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1, 2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидро ксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазо л-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;



(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-циано-5-метилфенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид; или

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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.

**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.

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.