

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392218 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.10.05

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.02.08

(54) ГИДРОКСИГЕТЕРОЦИКЛОАЛКАНКАРБАМОИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) PCT/EP2021/053084

(32) 2021.02.09

(33) EP

(86) PCT/EP2022/052948

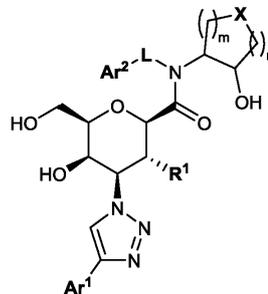
(87) WO 2022/171594 2022.08.18

(71) Заявитель:  
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД  
(CH)

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

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



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

202392218

202392218

A1

## ГИДРОКСИГЕТЕРОЦИКЛОАЛКАНКАРБАМОИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

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).

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 посредством механизма олигомеризации, который еще не полностью понятен (Johannes, L. и др., *Journal of Cell Science* 2018; 131, jcs208884).

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

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

Dang Z. и др. *Transplantation*. 2012, 93(5):477-84), легком (Mackinnon AC и др., *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2012, 185: 537-546; Nishi Y. и др. *Allergol Int.* 2007, 56(1):57-65), сердце (Thandavarayan RA и др. *Biochem Pharmacol.* 2008, 75(9):1797-806; Sharma U. и др. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(3):H1226-32), а также нервной системе (Burguillos MA и др. *Cell Rep.* 2015, 10(9):1626-1638), и неоваскуляризации роговицы (Chen WS. И др., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017, т. 58, 9-20). Кроме того, было обнаружено, что Gal-3 ассоциирован с кожными утолщениями келоидных тканей (Arciniegas E. и др., *The American Journal of dermatopathology* 2019; 41(3):193-204) и системным склерозом (SSc), в особенности, с фиброзом кожи и пролиферативной васкулопатией, наблюдаемыми при таком состоянии (Taniguchi T. и др. *J Rheumatol.* 2012, 39(3):539-44). Было обнаружено, что Gal-3 повышающе регулируется у пациентов, страдающих ассоциированной с хроническим заболеванием почек (CKD) почечной недостаточностью, и, в особенности, у пациентов, страдающих диабетом. Интересно, что данные, полученные от этой популяции пациентов, показали корреляцию между повышающей регуляцией Gal-3 в клубочках и наблюдаемым выделением белка с мочой (Kikuchi Y. и др. *Nephrol Dial Transplant.* 2004, 19(3):602-7). Кроме того, недавнее проспективное исследование, проводимое с 2018 г, продемонстрировало, что более высокие уровни Gal-3 в плазме ассоциированы с повышенным риском развития CKD, особенно в популяции, страдающей гипертонией (Rebholz CM. и др. *Kidney Int.*, янв. 2018 г; 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 (Engl).* 2013, 126(11):2109-15). Gal-3 оказывает влияние на онкогенез, прогрессирующее злокачественное новообразование и метастазирование (Vuong

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

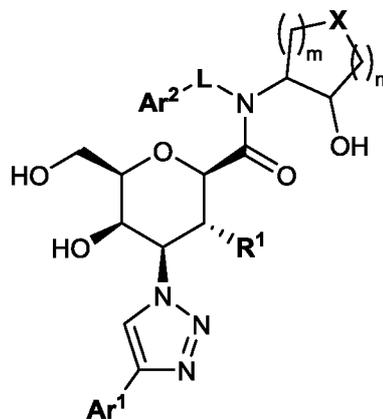
Недавно было показано, что ингибиторы Gal-3 оказывают положительное действие при применении в комбинированной иммунотерапии (Galectin Therapeutics. Press Release, 7 февраля 2017 г) и при идиопатическом пульмональном фиброзе (Galecto Biotech. Press Release, 10 марта 2017 г), а также при NASH циррозе (05 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) (при этом следует понимать, что абсолютная конфигурация является такой, как показано в соответствующей формуле):



Формула (I),

где

$n$  и  $m$  каждый независимо представляет собой целое число 1 или 2, при условии, что  $n+m$  равняется 2 или 3;

$X$  представляет собой  $O$  или  $NR^2$ ; где  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил или этил),  $-CO-H$ ,  $-SO_2-C_{1-3}$ -алкил (в особенности,  $SO_2-CH_3$ ) или  $-CO-C_{1-3}$ -алкил (в особенности,  $-CO-CH_3$ );

$Ar^1$  представляет собой

- арил (в особенности, фенил), который является моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным (в особенности, ди- или тризамещенным), где заместители

независимо выбирают из галогена; метила; циано; метокси; трифторметила; трифторметокси; и  $\text{NR}^{\text{N11}}\text{R}^{\text{N12}}$ , где  $\text{R}^{\text{N11}}$  представляет собой водород и  $\text{R}^{\text{N12}}$  представляет собой гидроксид- $\text{C}_{2-3}$ -алкил, или  $\text{R}^{\text{N11}}$  и  $\text{R}^{\text{N12}}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, выбранный из морфолин-4-ила, азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, где указанный 4-6-членный гетероцикл является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси (в особенности, заместители независимо выбирают из галогена или метила);

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

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

$\text{R}^1$  представляет собой

- гидроксид;
- $\text{C}_{1-3}$ -алкокси;
- $-\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ -алкил;
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ; или
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{1X}}$ , где  $\text{R}^{\text{1X}}$  представляет собой
  - гидроксид;
  - морфолин-4-ил; или
  - $-\text{NR}^{\text{N21}}\text{R}^{\text{N22}}$ , где  $\text{R}^{\text{N21}}$  и  $\text{R}^{\text{N22}}$  вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, выбранный из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, где указанный 4-6-членный гетероцикл является монозамещенным посредством гидрокси;

[такой заместитель  $\text{R}^1$  в особенности, представляет собой  $\text{C}_{1-3}$ -алкокси (в первую очередь метокси)]

$\text{L}$  представляет собой прямую связь, метилен или этилен (в особенности, прямую связь); и

$\text{Ar}^2$  представляет собой

- фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, фенил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является

незамещенным или 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, морфолин-4-ила, amino, этинила и циано (в особенности, независимо выбирают из C<sub>1-6</sub>-алкила (в первую очередь метила), C<sub>1-3</sub>-алкокси (в первую очередь метокси), галогена и циано);

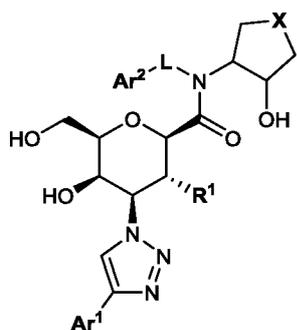
• 9-членный бициклический гетероарил или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из метила, метокси и галогена; или

• нафтил;

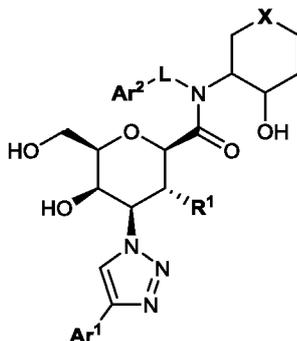
или его фармацевтически приемлемой соли.

В подварианте осуществления, указанные соединения Формулы (I), или, с учетом соответствующих изменений, соединения нижеприведенной Формулы (II), (III) или (IV), являются такими, что азот, связывающий гетероциклоалкан с остальной частью молекулы, и гидроксильный заместитель указанного гетероциклоалкана, как показано в соответствующей формуле, находятся в относительной *транс*-конфигурации. Во избежание неверного толкования следует отметить, что соединения Формулы (I) представляют собой, в особенности, соединения Формулы (I<sub>S</sub>), как показано в варианте осуществления 3) ниже, соединения Формулы (I<sub>R</sub>), как показано в варианте осуществления 4) ниже, или любую их смесь.

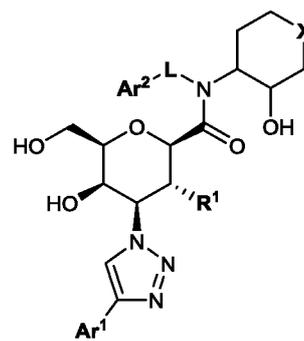
2) Второй аспект изобретения относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где указанные соединения также представляют собой соединения Формулы (II), Формулы (III) или Формулы (IV) (при этом следует понимать, что абсолютная конфигурация является такой, как показано в соответствующей формуле):



Формула (II)



Формула (III)



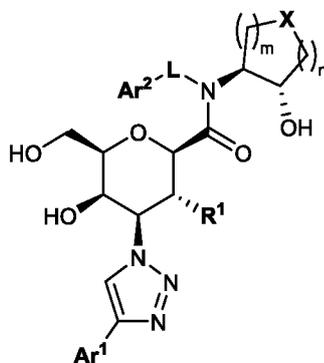
Формула (IV),

5 где в каждой из Формулы (II), Формулы (III) или Формулы (IV), группы X, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> и L независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1).

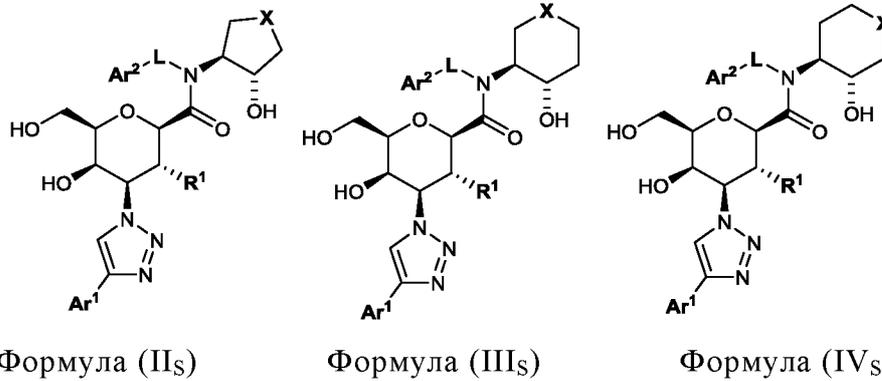
В первом подварианте осуществления, соединения варианта 2) относятся к соединениям Формулы (II), (III) или (IV), где X означает O; и где группы Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> и L независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1).

10 Во втором подварианте осуществления, соединения варианта 2) относятся к соединениям Формулы (II), (III) или (IV), где X означает NR<sup>2</sup>; где R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, метил или этил), -CO-H, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), -CO-C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, -CO-CH<sub>3</sub>); и где группы Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> и L независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1).

15 3) Третий аспект изобретения относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где указанные соединения также представляют собой соединения Формулы (I<sub>S</sub>) (при этом следует понимать, что абсолютная конфигурация является такой, как показано в соответствующей формуле):

Формула (I<sub>S</sub>),

где группы  $X$ ,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $L$ ,  $m$  и  $n$  являются такими, как определено в варианте осуществления 1). В отдельном варианте осуществления, указанные соединения Формулы (I<sub>S</sub>) также представляют собой соединения Формулы (II<sub>S</sub>), Формулы (III<sub>S</sub>) или Формулы (IV<sub>S</sub>) (при этом следует понимать, что абсолютная конфигурация является такой, как показано в соответствующей формуле):

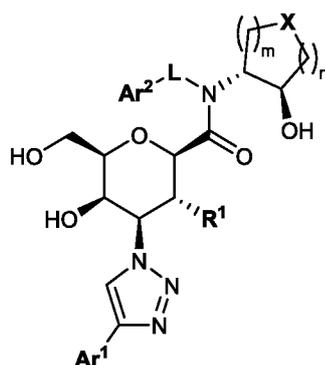


где в каждой из Формулы (II<sub>S</sub>), Формулы (III<sub>S</sub>) или Формулы (IV<sub>S</sub>), группы  $X$ ,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$  и  $L$  независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1).

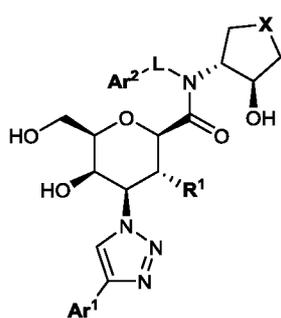
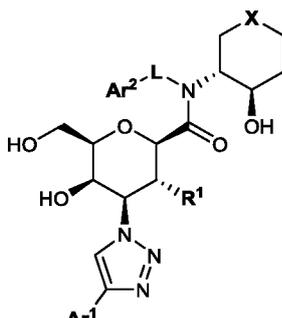
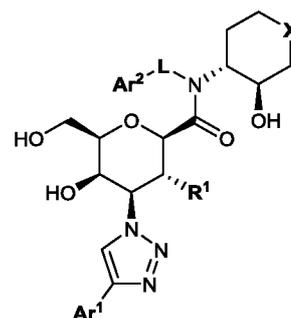
В первом подварианте осуществления, соединения варианта 3) относятся к соединениям Формулы (II<sub>S</sub>), (III<sub>S</sub>) или (IV<sub>S</sub>), где  $X$  означает  $O$ ; и где группы  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$  и  $L$  независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1).

Во втором подварианте осуществления, соединения варианта 3) относятся к соединениям Формулы (II<sub>S</sub>), (III<sub>S</sub>) или (IV<sub>S</sub>), где  $X$  означает  $NR^2$ ; где  $R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил или этил),  $-CO-H$ ,  $-SO_2-C_{1-3}$ -алкил (в особенности,  $SO_2-CH_3$ ),  $-CO-C_{1-3}$ -алкил (в особенности,  $-CO-CH_3$ ); и где группы  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$  и  $L$  независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1).

4) Другой аспект изобретения относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где указанные соединения также представляют собой соединения Формулы (I<sub>R</sub>) (при этом следует понимать, что абсолютная конфигурация является такой, как показано в соответствующей формуле):

Формула (I<sub>R</sub>),

где группы **X**, **Ar<sup>1</sup>**, **Ar<sup>2</sup>**, **R<sup>1</sup>**, **L**, **m** и **n** независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1). В отдельном варианте осуществления, указанные соединения Формулы (I<sub>R</sub>) также представляют собой соединения Формулы (II<sub>R</sub>), Формула (III<sub>R</sub>) или Формула (IV<sub>R</sub>) (при этом следует понимать, что абсолютная конфигурация является такой, как показано в соответствующей формуле):

Формула (II<sub>R</sub>)Формула (III<sub>R</sub>)Формула (IV<sub>R</sub>),

где в каждой из Формулы (II<sub>R</sub>), Формула (III<sub>R</sub>) или Формула (IV<sub>R</sub>), группы **X**, **Ar<sup>1</sup>**, **Ar<sup>2</sup>**, **R<sup>1</sup>** и **L** независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1).

В первом подварианте осуществления, соединения варианта 4) относятся к соединениям Формулы (II<sub>R</sub>), (III<sub>R</sub>) или (IV<sub>R</sub>), где **X** означает **O**; и где группы **Ar<sup>1</sup>**, **Ar<sup>2</sup>**, **R<sup>1</sup>** и **L** независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1).

Во втором подварианте осуществления, соединения варианта 4) относятся к соединениям Формулы (II<sub>R</sub>), (III<sub>R</sub>) или (IV<sub>R</sub>), где **X** означает **NR<sup>2</sup>**; где **R<sup>2</sup>** представляет собой водород, C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, метил или этил), -CO-N, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), -CO-C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности,

-CO-CH<sub>3</sub>); и где группы Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> и L независимо имеют значения, как определено в варианте осуществления 1).

Соединения Формулы (I) содержат пять стереогенных или асимметричных центров, которые расположены на тетрагидропирановом фрагменте и которые  
5 находятся в абсолютной конфигурации, изображенной для Формулы (I). Соединения Формулы (I) дополнительно содержат два стереогенных или асимметричных центров, которые расположены на гетероциклоалкановом фрагменте. В отдельном варианте осуществления, указанные соединения Формулы (I), или, с учетом соответствующих изменений, соединения Формулы  
10 (II), (III) или (IV), являются такими, что азот, связывающий гетероциклоалкан с остальной частью молекулы, и гидроксильный заместитель указанного гетероциклоалкана, как показано в соответствующей формуле, находятся в относительной *транс*-конфигурации. Во избежание неверного толкования следует отметить, что соединения Формулы (I) представляют собой, в  
15 особенности, соединения Формулы (I<sub>S</sub>), как показано в варианте осуществления 3), соединения Формулы (I<sub>R</sub>), как показано в варианте осуществления 4), или любую их смесь.

Кроме того, соединения Формулы (I) могут содержать один, и возможно, большее число стереогенных или асимметричных центров, таких как один или  
20 несколько дополнительных асимметричных атомов углерода. 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  
25 (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  
30 случае, если конкретный асимметричный центр в соединении обозначают как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации или как находящийся в определенной относительной конфигурации, такое обозначение следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности, по существу чистой, форме, что касается соответствующей конфигурации

указанного асимметричного центра. По аналогии, два стереогенных центра, например, в циклической группе, могут присутствовать в определенной относительной конфигурации.

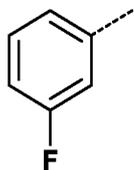
5 Термин "обогащенный", при использовании в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, в особенности, по меньшей мере 90:10 (т.е., с чистотой по меньшей мере 70 мас.%, в особенности,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

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

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые, в особенности,  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 18), причем такие соединения являются идентичными  
20 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. Изотопно-меченые, в особенности,  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения Формул (I), (II), (III), (IV), (I<sub>S</sub>), (II<sub>S</sub>), (III<sub>S</sub>), (IV<sub>S</sub>), (I<sub>R</sub>), (II<sub>R</sub>), (III<sub>R</sub>), (IV<sub>R</sub>) и (V), и их соли  
25 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 привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например  
30 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.

В данной заявке на патент, связь, изображенная пунктирной линией, показывает точку присоединения начерченного радикала. Например, изображенный ниже радикал



означает 3-фторфенильную группу.

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

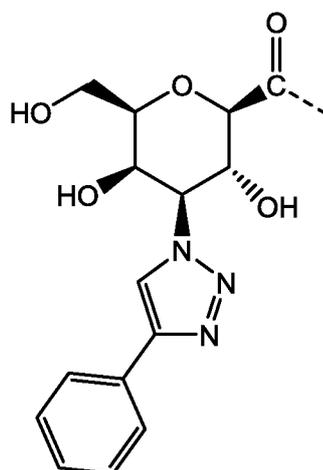
Любую ссылку на соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 18) следует понимать как относящуюся также к солям (и, в особенности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от конкретного случая и целесообразности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения изобретения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие 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 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), (III), (IV), (I<sub>S</sub>), (II<sub>S</sub>), (III<sub>S</sub>), (IV<sub>S</sub>), (I<sub>R</sub>), (II<sub>R</sub>), (III<sub>R</sub>), (IV<sub>R</sub>) и (V), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 17), так и, с учетом соответствующих изменений, по всему описанию и формуле изобретения, если только иное недвусмысленным образом изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно ясно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин

независимо от (и в комбинации с) любого(-ым) определения(-ем) или предпочтительного(-ым) определения(-ем) любого или всех других терминов, как определено в настоящей заявке.

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



может быть назван  
 (2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбониллом или, альтернативно,  
 1,3-дидезокси-3-[4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-β-D-галактопиранозид-1-карбониллом, где абсолютная конфигурация атома углерода, несущего карбонильную группу, которая является точкой присоединения к остальной части молекулы, соответствует (2R)-, соответственно, бета-конфигурации. Например, соединение  
 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид следует понимать как также относящееся к  
 1,3-дидезокси-2-O-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3-хлорфенил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-3-тетрагидрофуранил)-бета-D-галактопираноза-1-карбоксамиду.

В случаях, когда заместитель указывается в качестве необязательного, следует понимать, что такой заместитель может отсутствовать (т.е. соответствующий остаток является незамещенным, если говорить о таком 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) 5 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 10 в соответствующем варианте осуществления или формуле изобретения, группы, определенные в настоящей заявке, являются незамещенными.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод (в особенности, фтор, хлор или бром).

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к 15 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. 20 Репрезентативными примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, 3-метилбутил, 2,2-диметил-пропил 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, 25 соответственно *n*-бутил. В случае, если заместитель для  $Ar^1$  или  $Ar^2$  представляет собой " $C_{1-6}$ -алкил", термин, в особенности, относится к метилу. В случае, если  $R^2$  представляет собой " $C_{1-6}$ -алкил", термин, в особенности, относится к метилу или этилу. В случае, если термин " $C_{1-3}$ -алкил" употребляется по отношению к заместителю  $R^2$ , такому как " $-SO_2-C_{1-3}$ -алкил" или " $-CO-C_{1-3}$ -алкил", термин в 30 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.

5 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" (х и у каждый представляет собой целое число) относится к фторалкокси группе  
10 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,  
15 мостиковому или спиро- бициклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до восьми атомов углерода. Термин " $C_{x-y}$ -циклоалкил" (х и у 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  
20 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" (х и у каждый представляет собой целое  
25 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 для  $Ar^2$  представляет собой " $C_{1-3}$ -алкокси", термин в особенности, относится к метокси.

30 Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, в особенности, фенил, где указанная арильная группа является незамещенной или замещенной, как это определено явным образом. В случае заместителя  $Ar^1$  или  $Ar^2$ , представляющего собой "арил", термин в особенности, означает фенил.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, означает 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Репрезентативными примерами таких гетероарильных групп являются 5-членные гетероарильные группы, такие как фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил; 6-членные гетероарильные группы, такие как пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил; и 8-10-членные бициклические гетероарильные группы, такие как индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, тиенопиридинил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пирролопиразинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотиазолил. Вышеупомянутые гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

В случае заместителя  $Ar^1$ , представляющего собой "5- или 6-членный гетероарил", термин в особенности, означает тиазолил (в особенности, 4-хлортиазол-2-ил). В случае заместителя  $Ar^2$ , представляющего собой "5- или 6-членный гетероарил", термин в особенности, означает фуранил, тиофенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил, пиразолил, имидазолил, пиридинил или пиримидинил; где указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или замещенным, как это определено явным образом.

В случае заместителя  $Ar^1$ , представляющего собой "9- или 10-членный бициклический гетероарил", термин в особенности, означает бензотиазолил (в особенности, 2-метилбензо[d]тиазол-6-ил). В случае заместителя  $Ar^2$ , представляющего собой "9-членный бициклический гетероарил", термин в особенности, означает индолил, бензотиофенил, бензотиазолил или бензоимидазолил; 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 хинолинил или хиноксалинил; где указанный 10-членный бициклический гетероарил является незамещенным или замещенным, как это определено явным образом.

Термин "циано" относится к группе -CN.

5 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 °C и 80 °C, то это означает, что конечные точки 40 °C и 80 °C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

10 Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X" в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от X минус 10 % X до X плюс 10 % X, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от X минус 5 % X до X плюс 5 % X. В отдельном случае, касающемся температур, термин "приблизительно", находящийся перед температурой "Y" в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C. Кроме того, термин "комнатная температура", как  
15 используется в настоящей заявке, относится к температуре приблизительно 25°C.  
20

Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже:

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

30 6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 4), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена и метила.

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

7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 4), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является ди- или тризамещенным,

где заместители независимо выбирают из галогена, метила и циано;

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

➤ где, в первую очередь, указанный заместитель в *пара*-положении, если он присутствует, означает галоген или метил; и

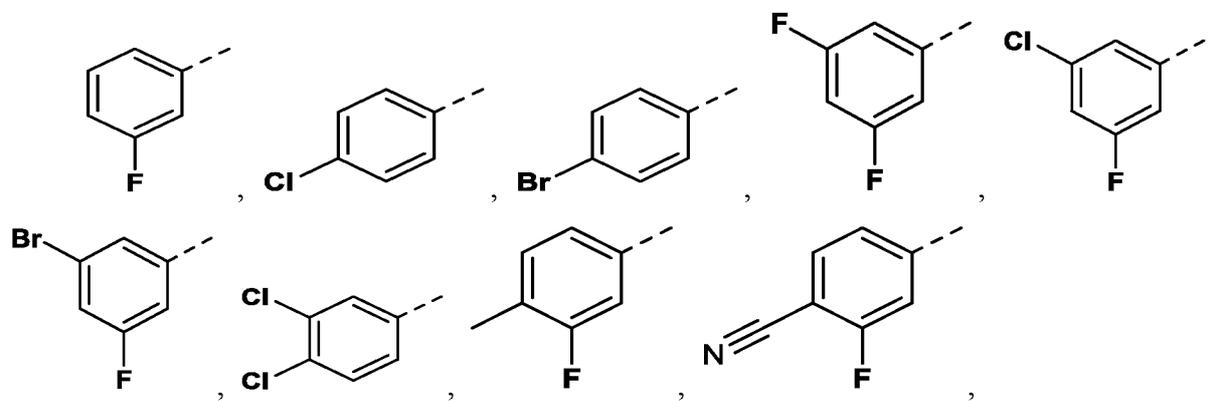
10 ➤ где, в первую очередь, указанный заместитель в *мета*-положении, если он присутствует, означает галоген.

8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 4), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена; метила; и циано (в особенности, галогена или метила); где

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

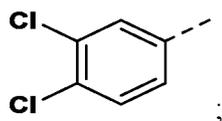
20 ➤ в случае, если указанный фенил является тризамещенным, заместители образуют 2,3,4 или 3,4,5 схему замещения относительно точки присоединения  $Ar^1$ , причем, в первую очередь, заместитель в *пара*-положении означает галоген или метил, и оставшиеся заместители независимо означают галоген (в особенности, фтор).

25 9) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 4), где  $Ar^1$  представляет собой

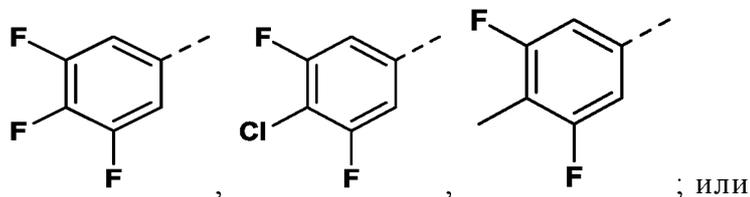




C)

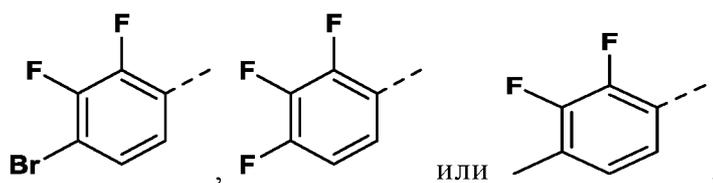


D)



5

E)



где каждая из указанных групп C), D) и E) образует отдельный подвариант осуществления.

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

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

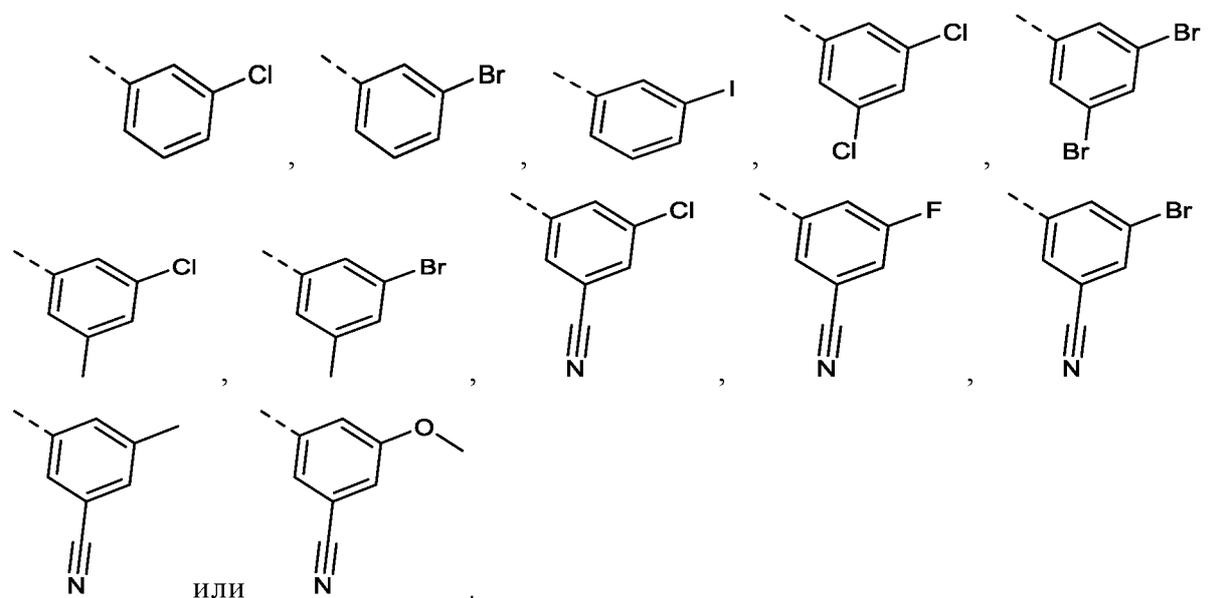
12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 11), где  $Ar^2$  представляет собой фенил, который является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности, моно- или дизамещенным), где заместители независимо выбирают из  $C_{1-6}$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

13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 11), где  $Ar^2$  представляет собой фенил, который является моно или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила),  $C_{1-3}$ -алкокси (в особенности, метокси), галогена и циано, (где, в особенности, по меньшей мере один из указанных заместителей находится в *meta*-положении).

14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 11), 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  $C_{1-4}$ -алкила (в особенности, метила),  $C_{1-3}$ -алкокси (в особенности, метокси), галогена и циано (где, в особенности, указанные заместители находятся в *мета*-положении).

15) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 10), где фрагмент  $-L-Ar^2$  представляет собой:



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

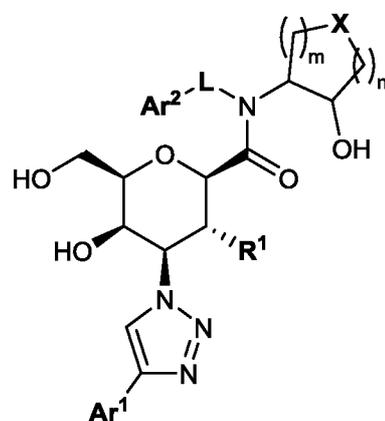
2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 5+4+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 7+1,  
 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4+1, 10+1,  
 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 10+5+4+1, 10+6+1,  
 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+4+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 10+7+3+1, 10+7+4+1, 10+8+1,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

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

15+10+5+4+1, 15+10+6+1, 15+10+6+2+1, 15+10+6+3+1, 15+10+6+4+1, 15+10+7+1,  
 15+10+7+2+1, 15+10+7+3+1, 15+10+7+4+1, 15+10+8+1, 15+10+8+2+1,  
 15+10+8+3+1, 15+10+8+4+1, 15+10+9+1, 15+10+9+2+1, 15+10+9+3+1,  
 15+10+9+4+1.

5 В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, "11+9+4+1", например, относится к варианту осуществления 11),  
 10 зависимому от варианта осуществления 9), зависимого от варианта осуществления 4), зависимого от варианта осуществления 1), т.е. вариант осуществления "11+9+4+1" соответствует соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), дополнительно ограниченными всеми признаками вариантов осуществления 4), 9) и 11).

15 17) Дополнительный аспект изобретения относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), которые также представляют собой соединения Формулы (V) (при этом следует понимать, что абсолютная конфигурация является такой, как показано в соответствующей формуле):



20 Формула (V),

где

X представляет собой O или NR<sup>2</sup>; где R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, метил или этил), -CO-H, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) или -CO-C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, -CO-CH<sub>3</sub>);

25 Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил, который является моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным (в особенности, ди- или тризамещенным), где заместители

независимо выбирают из галогена; метила; циано; и метокси (в особенности, независимо выбирают из галогена и метила);

[группа  $Ar^1$  в особенности, представляет собой одну из групп, перечисленных в варианте осуществления 9) или любом из его подвариантов]

5  $R^1$  представляет собой

- гидроксид;
- $C_{1-3}$ -алкокси;
- -O-CO- $C_{1-3}$ -алкил;
- -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; или
- 10 • -O-CH<sub>2</sub>-CO-OH;

[такой заместитель  $R^1$  в особенности, представляет собой  $C_{1-3}$ -алкокси (в первую очередь метокси)]

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

15  $Ar^2$  представляет собой

- фенил, где указанный фенил является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным (в особенности, моно- или дизамещенным), где заместители независимо выбирают из метила, метокси, галогена и циано; и

20 где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2) - 16), предназначены для применения с учетом соответствующих изменений также и к соединениям Формулы (V) в соответствии с вариантом осуществления 17).

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

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-бромфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

30 (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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;



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

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

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

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

30 (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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

15 (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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетр агидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-три азол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофу р-ан-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-тр иазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофу р-ан-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((3S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-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)-N-((3S,4S)-1-этил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-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-((3S,4S)-4-гидрокси-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-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)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-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-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипиперидин-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипиперидин-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид; и

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

25 Соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 18) 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).

30 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) - 18). В подварианте осуществления изобретения, вводимое количество находится в диапазоне между 1 мг и 1000 мг в сутки.

Во избежание неверного толкования следует отметить, что если соединения описываются как полезные 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.

19) Другой вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 18), которые являются полезными 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:

5       ➤ 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, 10 склеродермия (системный склероз, SSc), волчанка (системная красная волчанка, SLE), полимиозит, или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD); пульмональный фиброз, вторичный к саркоидозу; ятрогенный пульмональный фиброз, включая вызванный радиоактивным облучением фиброз; индуцированный кремнеземом пульмональный фиброз; индуцированный 15 асбестом пульмональный 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) 20 гломерулонефрит и гломерулонефрит, вторичный к системным воспалительным заболеваниям, таким как SLE или SSc, диабетом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, IgA-нефропатией, гипертензией, почечным аллотрансплантатом и синдромом Альпорта;

      ➤ все формы фиброза печени/гепатического фиброза (ассоциированного или не ассоциированного с портальной гипертензией), включая цирроз, 25 алкогольный фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит, повреждение желчных протоков, первичный билиарный цирроз (также известный как первичный билиарный холангит), индуцированный инфекцией или вирусом фиброз печени (например, индуцированный хронической ВГС инфекцией), и 30 аутоиммунный гепатит;

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

- фиброз кишечника, включая фиброз кишечника, вторичный к SSc, и вызванный радиоактивным облучением фиброз кишечника;
- фиброз кожи, включая SSc и рубцы кожи;
- фиброз головы и шеи, включая вызванный радиоактивным облучением фиброз головы и шеи;
- фиброз глаза/фиброз роговицы, включая рубцы (например, последствия лазерной кератопластики *in situ* или трабекулэктомии);
- гипертрофические рубцы и келоиды, включая вызванные ожогом или операционные гипертрофические рубцы и келоиды;
- фиброзные осложнения после трансплантации органов (включая трансплантацию роговицы);
- 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;
- (острые или хронические) заболевания и нарушения печени, включая острый и хронический вирусный гепатит; цирроз, вызванный/ассоциированный с артритом и васкулитом; метаболические заболевания печени, вызванные/ассоциированные с артритом, миокардитом, диабетом или неврологическими симптомами; холестатические заболевания, вызванные/ассоциированные с гиперлипидемией, воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или неспецифическим язвенным колитом; опухоли печени; аутоиммунный гепатит и цирроз, вызванные/ассоциированные с глютеновой болезнью, аутоиммунной гемолитической анемией, IBD, аутоиммунным тиреоидитом, неспецифическим язвенным колитом, диабетом, гломерулонефритом, перикардитом, аутоиммунным тиреоидитом, гипертиреозом, полимиозитом, синдром Шегрена, панникулитом, альвеолитом или алкогольным стеатозом; цирроз, ассоциированный с деменцией;
- цирроз, ассоциированный с периферической невропатией; цирроз, вызванный/ассоциированный с раком ротовой полости или пищевода; неалкогольную жировую болезнь печени (в особенности, неалкогольный стеатогепатит), вызванную/ассоциированную с ожирением, метаболическим синдромом или диабетом 2 типа; заболевания кровеносных сосудов печени

(включая синдром Бадда-Киари, тромбоз воротной вены, синдром синусоидальной обструкции); острую и хроническую печеночную недостаточность (ассоциированную или не ассоциированную с портальной гипертензией); гиподисфункцию печени;

- 5           • острое повреждение почек 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 первую очередь 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;
- 10
- 15
- 20
- 25           • 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,
- 30

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)); ревматическую болезнь сердца, вызванную/ассоциированную с бактериальной инфекцией; опухоли сердца и сосудов; кардиомиопатию и аритмию; порок клапана сердца (включая кальциноз клапана и дегенеративный аортальный стеноз); воспалительное заболевание сердца, вызванное/ассоциированное с инфекцией, кардитом, гломерулонефритом, злокачественным новообразованием; сердечную недостаточность (HF) определяемую как включающую, 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; в частности, указанные клеточно-пролиферативные заболевания и злокачественные новообразования представляют собой рак щитовидной железы, центральной нервной системы, языка, молочной железы, пищеварительной системы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки, печени, паращитовидной железы или слюнных желез; или лимфому; карциному, немелкоклеточный рак легкого, меланому или нейробластому);

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

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

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

21) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где  
15 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений.

22) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где  
20 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения острого повреждения почек и хронического заболевания почек (СКД).

23) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где  
25 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения (острых или хронических) заболеваний и нарушений печени.

24) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где  
30 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения интерстициальных заболеваний и нарушений легких.

25) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где

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

26) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где  
5 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований.

В особенности, такие клеточно-пролиферативные заболевания и злокачественные новообразования представляют собой рак щитовидной железы,  
10 центральной нервной системы, языка, молочной железы, пищеварительной системы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки, печени, парашитовидной железы или слюнных желез; или лимфому; карциному, немелкоклеточный рак легкого, меланому или нейробластому.

27) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где  
15 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения хронических или острых воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений.

28) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где  
20 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта.

29) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где  
25 указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений поджелудочной железы.

30) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где  
указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

31) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений головного мозга.

32) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения невропатической боли и периферической невропатии.

33) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), где указанные соединения предназначены для применения для лечения отторжения трансплантата.

Кроме того, любые предпочтения и (под-)варианты осуществления, указанные для соединений Формулы (I) (либо для самих соединений, их солей, композиций, содержащих данные соединения или их соли, либо для применений данных соединений или их солей, и т.д.) применяются с учетом соответствующих изменений и к соединениям Формул (II), (III), (IV), (I<sub>S</sub>), (II<sub>S</sub>), (III<sub>S</sub>), (IV<sub>S</sub>), (I<sub>R</sub>), (II<sub>R</sub>), (III<sub>R</sub>), (IV<sub>R</sub>) и (V).

#### **Получение соединений Формулы (I):**

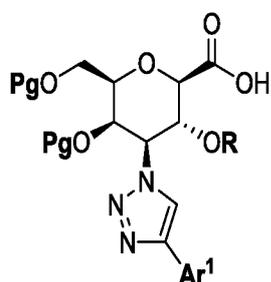
Соединения Формулы (I) можно получить с помощью хорошо известных литературных методов, с помощью методов, приведенных ниже, с помощью методов, приведенных в экспериментальном разделе ниже, или с помощью аналогичных методов. Оптимальные условия реакций могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых 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. В общей последовательности реакций, изложенной ниже, целые числа **n** и **m**, и родовые группы **R<sup>1</sup>**, **L**, **Ar<sup>1</sup>**, **Ar<sup>2</sup>**, **n** и **m** 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  $R^1$ ,  $L$ ,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $n$  и  $m$  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*.

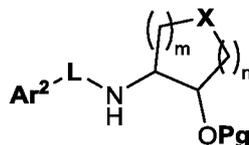
Соединения Формулы (I) настоящего изобретения можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже. Описаны лишь некоторые из возможных путей синтеза, приводящих к соединениям Формулы (I).

Соединения Формулы (I) получают путем сочетания соединения Структуры 1, где  $R$  означает либо водород, подходящую защитную группу ( $Pg$ ), либо  $R^1$  (как определено для Формулы (I)), с соединением Структуры 2 с получением соединения Структуры 3. Реакцию сочетания проводят с использованием стандартных условий пептидного сочетания, например, DCC, НОВТ или ТЗР в присутствии основания, такого как TEA или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА или их смеси. Альтернативно можно использовать  $POCl_3$  с пиридином в качестве основания. В Структурах 2 и 3,  $Pg$  означает подходящую защитную группу, такую как ацетил, триметилсилил (TMS) или *трет*-бутил диметилсилил (TBS), или бензил, которые хорошо известны специалистам в данной области. Гидроксигруппы в положениях 4 и 6 Структуры 1 можно защитить циклическими защитными группами, такими как изопропилиден, бензилиден или бис-*трет*-бутилсилильные группы.  $R$  означает либо подходящую защитную группу ( $Pg$ ), либо группа OR соответствует  $R^1$  (как определено для

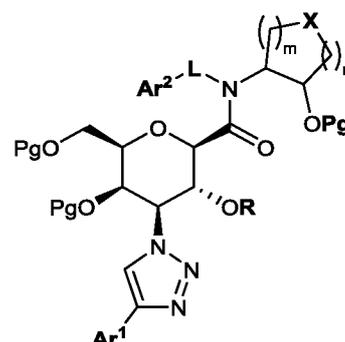
Формулы (I)). Затем с соединений Структуры 3 снимают защиту с получением соединений Формулы (I).



Структура 1

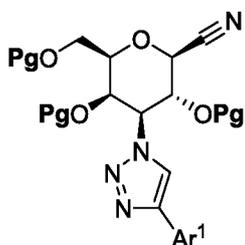


Структура 2

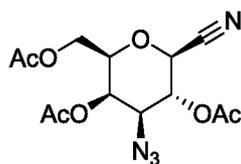


Структура 3

- 5 В случае, когда **Pg** представляет собой ацильную защитную группу, такую защитную группу можно отщепить в стандартных условиях, например, с помощью воды или спирта в присутствии или в отсутствие дополнительных растворителей, таких как ТГФ, диоксан и т.д., и в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$ , NaOH, LiOH. В случае, когда такая защитная группа представляет собой
- 10 бензильную группу, защитную группу можно отщепить, например, с помощью водорода в присутствии катализатора, такого как Pd/C,  $PtO_2$ , в метаноле, ЕА, ТГФ и т.д. или их смеси, или с помощью  $VBt_3$  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.
- 15 Альтернативно, силильные защитные группы удаляют в мягких кислых условиях, например, в водном растворе AcOH при температурах между комнатной и температурой рефлюкса. В случае, когда **Pg** представляет собой циклическую защитную группу, такую как изопропилиденовая, бензилиденовая и бис-*трет*-бутилсилиленовая группа, отщепление можно проводить в кислых
- 20 условиях с использованием водного раствора AcOH или ТФУ.



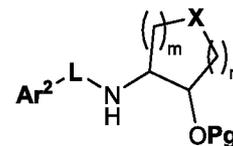
Структура 4



Структура 5



Структура 6



Структура 7

Соединения Структуры 1 получают путем гидролиза нитрильной функции в Структуре 4 до карбоновой кислоты с использованием водн. кислых (конц. HCl)

или основных (NaOH) условий при температурах между 20 и 100°C с последующим выполнением соответствующей защиты или модификации свободных гидроксильных групп. Соединение 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 проводить в коммерческом проточном реакторе непрерывного действия (Vapourtec) с использованием медного змеевика, в растворителе, таком как ТГФ. Соединения Структуры 6 являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области (*Synthesis* 2011, 22, 3604-3611). Соединения Структуры 5 можно получить из соответствующих гулофуранозных производных с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области (*Carbohydrate Research* 1994, 251, 33-67; *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 1911-2013).

Соединения Структура 2 получают путем выполнения защиты соединений Структуры 7 с помощью подходящей силильной защитной группы в стандартных условиях. Соединения Структуры 7 получают по реакции 3,6-диоксабицикло[3.1.0]гексана, *трет*-бутил 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата, 1-(6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-она, 3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептана или *трет*-бутил 7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата с амином.

Для сочетания с соединениями Структуры 1, соединения Структуры 2 используют в рацемической форме или в виде разделенных энантиомеров. Диастереомеры Структуры 3 или Формулы I (после снятия защиты) разделяют с использованием приемов, которые хорошо известны специалистам в данной области, таких как хиральная препаративная ВЭЖХ, используя ахиральные или хиральные стационарные фазы. Типично используемыми ахиральными или хиральными стационарными фазами для хиральной препаративной ВЭЖХ являются такие, как колонка Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм, или Daicel Chiralcel OZ-H (5 мкм), колонка Daicel ChiralCel OJ-H (5-10 мкм), колонка ChiralPak IC (5 мкм), колонка ChiralPak ID (5 мкм), колонка ChiralPak IG (5 мкм),

колонка ChiralPak IH (5 мкм), колонка ChiralPak IE (5 мкм), колонка ChiralPak AS-H (5 мкм), колонка AD-H (5 мкм) или IB (5 мкм), соответственно.

5 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 энантиомерно чистые формы соединений Структуры 2 используют для реакции амидного сочетания с соединениями Структуры 1 с получением чистых энантиомеров соединений Структуры 3 и Формулы I, соответственно.

10 В случаях, когда диастереомеры не были разделены, значения IC<sub>50</sub> измеряют для смеси диастереомеров.

#### Экспериментальный раздел

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

15 Все температуры указаны в °С. Коммерчески доступные исходные вещества использовали в том виде, как они были получены, без дополнительной очистки. Если не указано иное, все реакции проводили в атмосфере азота или аргона. Соединения очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage, Rediseq), с помощью преп. ТСХ (ТСХ-пластины от Merck, силикагель 60 F<sub>254</sub>) или  
20 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,  
25 hept = гептет, m = мультиплет, br = широкий, константы спин-спинового взаимодействия приведены в Гц) и/или с помощью ЖХМС (время удержания t<sub>R</sub> приведено в мин; молекулярная масса, полученная для масс-спектра, приведена в г/моль), используя перечисленные ниже условия.

Используемые методы определения характеристик:

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

А) ЖХ-МС (А):

Колонка Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 мкм, 2.1x50 мм, термостатированная при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А=

вода + 0.04% ТФУ; растворитель В = 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 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

5

Детектирование: УФ на 210 нм.

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

В) Препаративная ЖХ-МС (I):

10 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 функции времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между  
15 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):

20 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  
25 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):

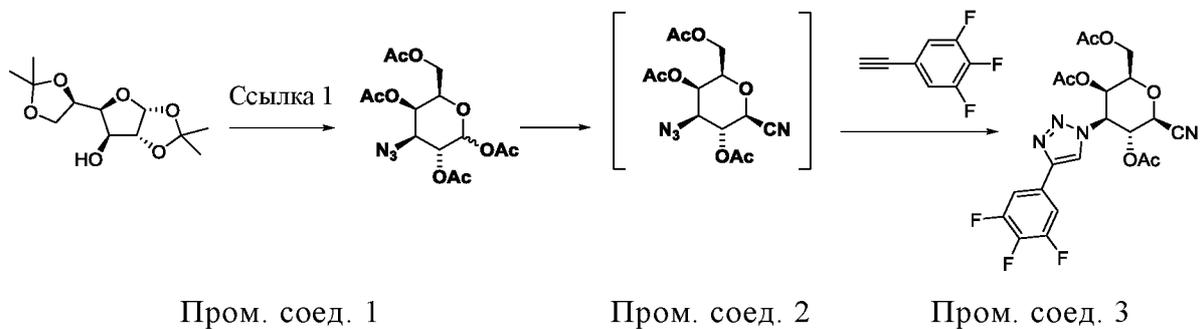
5	ABTS	2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота
	Ac	ацетил, такой как в AcOH = уксусная кислота
	водн.	водный
	Bu	бутил (такой как в <i>n</i> BuLi = <i>n</i> -бутил литий)
	прибл.	приблизительно
10	КК	колоночная хроматография на силикагеле
	конц.	концентрированный
	ДХМ	дихлорметан
	DIPEA	<i>N</i> -этилдиизопропиламин
	ДМФА	диметилформамид
15	ДМСО	диметилсульфоксид
	EA	этилацетат
	экв.	(молярный(-е)) эквивалент(-ы)
	Et	этил
	EtOH	этанол
20	Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
	прим.	пример
	ФХ	флэш-хроматография
	ч	часы(-ы)
	HOBT	гидрат 1-гидроксибензотриазола
25	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	в.в.	высокий вакуум
	ЖХ	жидкостная хроматография
	М	молярность [моль л <sup>-1</sup> ]
	Me	метил
30	MeCN	ацетонитрил
	MeOH	метанол

	МС	масс-спектроскопия
	мин	минута(-ы)
	н.	нормальная концентрация
	NaOH	гидроксид натрия
5	ОП	оптическая плотность
	в/н	в течение ночи
	орг.	органический
	Pg	защитная группа
	Ph	фенил
10	PTSA	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота
	к.т.	комнатная температура
	насыщ.	насыщенный
	TBME	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
	TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
15	tBu	<i>трет</i> -бутил = третичный бутил
	TEA	триэтиламин
	Tf	трифторметансульфонат
	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
20	TMS	триметилсилил
	ТЗР	пропилфосфоновый ангидрид
	t <sub>R</sub>	время удержания

## А - Получение предшественников и промежуточных соединений

### 25 Получение промежуточных соединений Структуры 1

Для синтеза соединений были получены следующие предшественники:



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

5 (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 Ссылки: Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67 и приведенной в ней ссылочной литературы.

10 **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**

15 Промежуточное соединение 1 (10000 мг, 26.5 ммоль, 1 экв.) растворяют в нитрометане (4 об.) (40 мл) и порциями добавляют триметилсилилцианид 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 еще раз экстрагируют с помощью ТВМЕ (200 мл) и орг. фазы два  
 20 раза промывают водой/соляным раствором (прибл. 5:1) и соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>. ТВМЕ упаривают на роторном вакуумном испарителе при 20°C. Сырое промежуточное соединение очищают путем фильтрования через SiO<sub>2</sub> (150 мл картридж, наполненный на 3/4, ДХМ/ТВМЕ 10:1). Промежуточное соединение немедленно используют на следующей стадии.

25 <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)

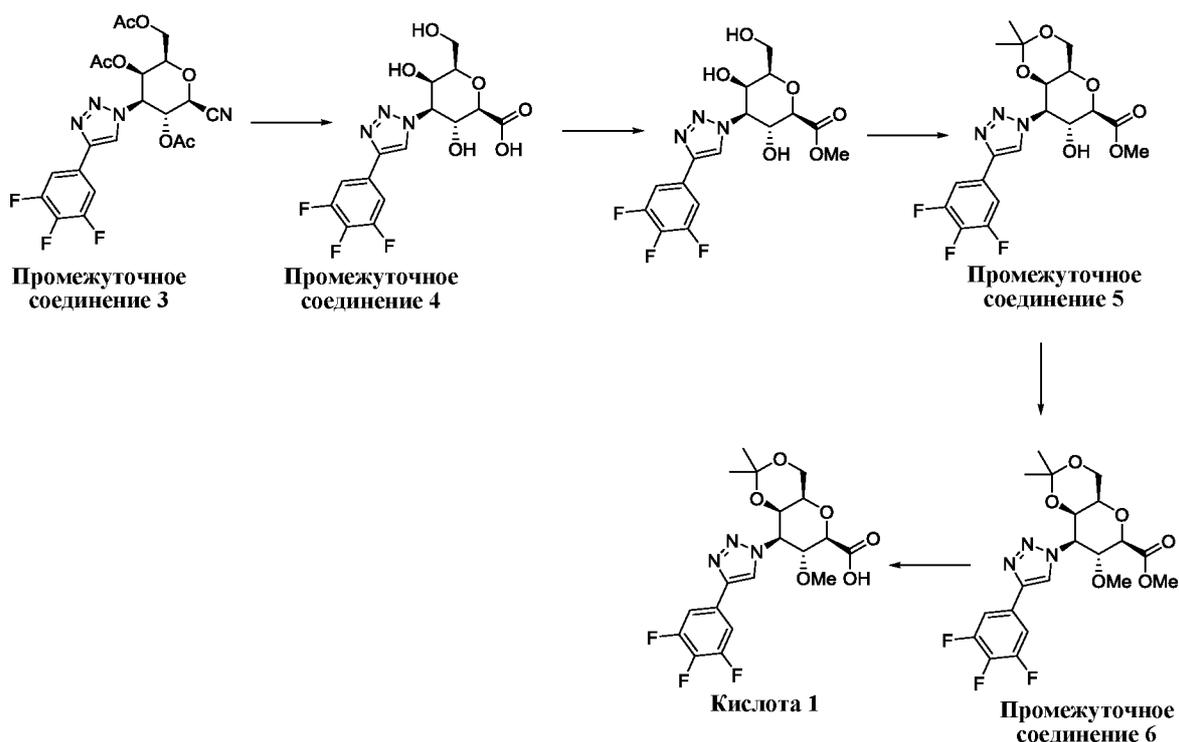
30 **Промежуточное соединение 3:**  
**(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-циано-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диил диацетат**

Промежуточное соединение 2 растворяют в ДМФА (80 мл) и в атмосфере N<sub>2</sub> 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.). Желтую смесь

перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Наблюдают экзотермическую реакцию. Желтый раствор медленно выливают на воду (800 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Бежевый осадок отфильтровывают и фильтрат отбрасывают. Бежевое твердое вещество промывают MeOH и затем растворяют в EA (300 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Остатки тонкодисперсной Si 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 MeOH (прибл. 100 мл), фильтруют и сушат при в.в. с получением целевого промежуточного соединения 3а 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), 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**

Промежуточное соединение 3 (2800 мг, 5.64 ммоль, 1 экв.) суспендируют в HCl 25% (20.6 мл, 169 ммоль, 30 экв.) и нагревают с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Раствор наносят на MCI<sup>®</sup> гелевую колонку (прибл. 100 мл геля) под водой. Колонку элюируют водой до достижения нейтрального pH (5 фракций по 40 мл). Затем с помощью H<sub>2</sub>O/MeCN (3:1) элюируют соединение. Фракции по 40 мл отбирают. Фракции, содержащие продукт, сначала 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;  $[M+H]^+ = 390.22$

<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  
*(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*

К суспензии Промежуточного соединения 4 (14.2 г, 0.036 моль) в MeOH (60 мл) и ТГФ (40 мл) добавляют 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в MeOH (1.82 мл, 0.00182 моль) [свежеприготовленный путем растворения H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 95-98% (0.136 мл) в 2.5 мл MeOH]. Смесь перемешивают при к.т. в течение выходных дней. 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> (EA/MeOH 9:1). Сырой продукт - бесцветное твердое вещество - используют на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.85$  мин;  $[M+H]^+ = 403.87$

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

К смеси сырого продукта со стадии 1 (15.5 г, 0.038 ммоль) в ТГФ (400 мл) и  
 5 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. NaHCO<sub>3</sub> и EA. Водн. слой еще раз экстрагируют с помощью EA. Объединенные орг. слои промывают водой и  
 10 соляным раствором, сушат с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт - желтоватое твердое вещество - используют на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.88$  мин;  $[M+H]^+ = 444.01$

Промежуточное соединение 6: Метил  
 15 (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  
 20 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 EA. Объединенные орг. слои промывают водой и соляным раствором, сушат с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищается с помощью колоночной хроматографии (6 см x 24 см  
 25 SiO<sub>2</sub> колонка; градиент: от гептан/EA 2:1 до гептан/EA 1:1) с получением целевого продукта в виде желтоватого твердого вещества.

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

Кислота 1:  
 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-карбоновая кислота

Смесь Промежуточного соединения 6 (12.8 г, 0.028 моль) в ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (3.2:1, 90 мл) и LiOH.H<sub>2</sub>O (1.77 г, 0.042 ммоль) перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляют водой (100 мл) и ТГФ/MeOH упаривают. Добавляют дополнительное количество воды (100 мл) и лимонную кислоту (10% раствор в

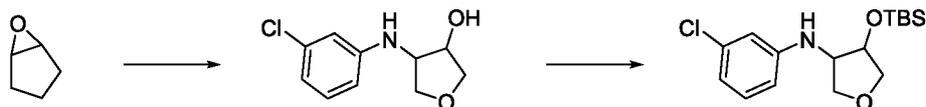
воде) до достижения pH 3. Суспензию фильтруют, твердое вещество промывают водой и сырой продукт – бесцветное твердое вещество - сушат в в.в.

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

5 Кислоты 2-6 синтезируют по аналогии с Кислотой 1, используя соответствующий ацетилен для реакции циклоприсоединения с Промежуточным соединением 2.

Кислота	Соединение	$t_R$ [мин] ЖХ-МС А	МС данные m/z [M+H] <sup>+</sup>
2	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.89	505.92
3	(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
4	(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	440.12
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-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.90	457.98

### Получение промежуточных соединений Структуры 2



10

Пром. соед. 7

Амин 1

**Промежуточное**

**соединение**

7:

### 4-((3-хлорфенил)амино)тетрагидрофуран-3-ол

15 Стадия 1: К раствору 3,6-диоксабицикло[3.1.0]гексана (400 мг, 4.55 ммоль) и 3-хлоранилина (639 мг, 5.01 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляют  $InCl_3$  (71 мг, 0.32 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при  $85^\circ$  в течение 3 дней. Добавляют воду и ЕА при к.т., и смесь перемешивают в течение 30 мин при к.т. Водную фазу отделяют и экстрагируют с помощью ЕА. Объединенные орг. слои сушат с помощью  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с

20 помощью преп. ЖХ-МС МС (II) с получением указанного в заголовке Промежуточного соединения 7 в виде желтого масла.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.72$  мин;  $[M+H]^+ = 214.06$

## Амин

1:

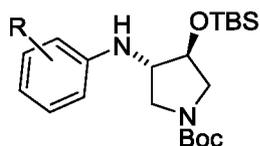
4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-хлорфенил)тетрагидрофуран-3-амин

Стадия 2: К раствору Промежуточного соединения 7 (250 мг, 1.41 ммоль) и 2,6-лутидина (333 мг, 3.1 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляют *трет*-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (447 мг, 1.69 ммоль), и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Добавляют воду, смесь гасят насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Орг. слои промывают соляным раствором. Объединенные орг. слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью ФХ CombiFlash (24 г колонка RediSep, 0-30% EA в гептане за 10 мин) с получением Амина 1 в виде бесцветного масла. ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 1.21 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 328.05

Следующие Амины 2 – 11 получают по аналогии с Амином 1 в 2 стадии путем сочетания соответствующего анилина с 3,6-диоксабицикло[3.1.0]гексаном.

Амин	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС А	МС данные m/z [M+H] <sup>+</sup>
2	N-(3-бромфенил)-4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-амин	1.22	371.97
3	4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-йодфенил)тетрагидрофуран-3-амин	1.23	419.86
4	4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-N-(3,5-дихлорфенил)тетрагидрофуран-3-амин	1.26	361.97
5	3-((4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-хлорбензонитрил	1.21	352.97
6	4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-N-(3,5-дибромфенил)тетрагидрофуран-3-амин	1.28	451.89
7	3-бром-5-((4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензонитрил	1.22	398.96
8	N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-амин	1.25	385.82
9	3-((4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-метоксибензонитрил	1.16	349.07
10	3-((4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-метилбензонитрил	1.19	333.11
11	3-((4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фторбензонитрил	1.17	337.05

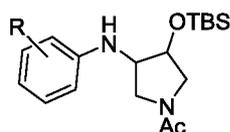
Следующие Амины 12 и 13 получают по аналогии с Амином 1 в 2 стадии путем сочетания соответствующего анилина с *трет*-бутил 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилатом. Энантиомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии перед силилированием и используют для реакции амидного сочетания.



Амин	Соединение	$t_R$ [мин] ЖХ-МС А	МС данные m/z [M+H] <sup>+</sup>
12*	<i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-4-((3,5-дихлорфенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат	1.32	461.08
13*	<i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-((3-бром-5-метилфенил)амино)-4-(( <i>трет</i> -бутилдиметил-силил)окси)пирролидин-1-карбоксилат	1.30	486.90

\* может содержать *трет*-бутилдиметилсилил (3*S*,4*S*)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4-((3,5-дихлорфенил)амино)пирролидин-1-карбоксилат в качестве побочного продукта защиты гидроксигруппы с помощью TBSCl

Следующие Амины 14 – 17 получают по аналогии с Амином 1 в 2 стадии путем сочетания соответствующего анилина с 1-(6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-оном. Энантиомеры 16 разделяют с помощью хиральной хроматографии перед силилированием и используют для реакции амидного сочетания, Амины 14, 15 и 17 используют для амидного сочетания в виде рацемата.

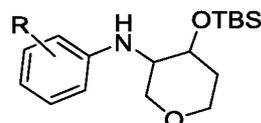
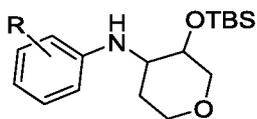


Амин	Соединение	$t_R$ [мин] ЖХ-МС А	МС данные m/z [M+H] <sup>+</sup>
14	1-(3-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-4-((3,5-дихлорфенил)амино)пирролидин-1-ил)этан-1-он	1.22	402.90
15	1-(3-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-4-((3,5-дибромфенил)амино)пирролидин-1-ил)этан-1-он	1.23	492.77
16	3-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-1-ацетил-4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-3-ил)амино)-5-бромбензонитрил	1.17	439.93
17	1-(3-((3-бром-5-метилфенил)амино)-4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-он	1.22	428.92

15

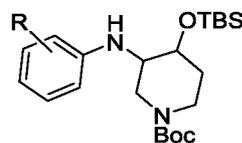
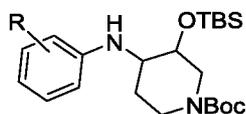
Следующие Амины 18 – 21 получают по аналогии с Амином 1 в 2 стадии путем сочетания соответствующего анилина с 3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептаном. В этих случаях полученные аминспирты разделяют с помощью хиральной

хроматографии перед силилированием и используют для реакции амидного сочетания.



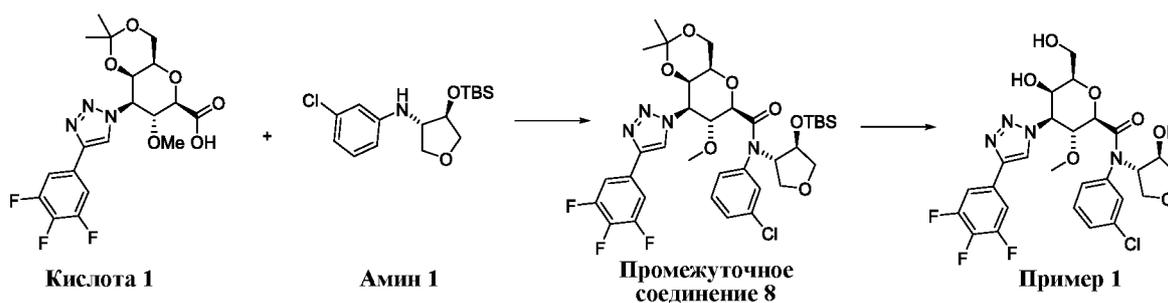
Амин	Соединение	$t_R$ [мин] ЖХ-МС А	МС данные $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
18	(3R,4S)-3-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-N-(3,5-дихлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-амин	0.85	262.04
19	(3S,4R)-3-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-N-(3,5-дихлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-амин	0.85	262.04
20	(3S,4S)-4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-N-(3,5-дихлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин	0.84	262.04
21	(3R,4R)-4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-N-(3,5-дихлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин	0.84	262.04

5 Следующие Амины 22 – 25 получают по аналогии с Амином 1 в 2 стадии путем сочетания соответствующего анилина с *трет*-бутил 7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилатом. В этих случаях полученные аминоспирты разделяют с помощью хиральной хроматографии перед силилированием и используют для реакции амидного сочетания.



10

Амин	Соединение	$t_R$ [мин] ЖХ-МС А	МС данные $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
22	<i>трет</i> -бутил (3S,4S)-3-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-4-((3,5-дихлорфенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат	1.03	360.93
23	<i>трет</i> -бутил (3R,4R)-3-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-4-((3,5-дихлорфенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат	1.03	360.95
24	<i>трет</i> -бутил (3S,4S)-4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-3-((3,5-дихлорфенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат	1.01	360.95
25	<i>трет</i> -бутил (3R,4R)-4-(( <i>трет</i> -бутилдиметилсилил)окси)-3-((3,5-дихлорфенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат	1.01	360.94

**В - Получение примеров****Пример**

1:

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

Стадия

1:

10 *(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-N-((3S, 4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси) тетрагидрофуран-3-ил)-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*

К смеси Кислоты 1 (50 мг; 0.113 ммоль) и Амина 1 (39 мг, 0.118 ммоль) в ДХМ (4 мл) при к.т. добавляют оксихлорид фосфора(V) (1M раствор в пиридине, 0.14 мл, 0.135 ммоль), и смесь перемешивают при к.т. в течение 24 ч. Добавляют воду, смесь гасят насыщ. водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Орг. слои промывают соляным раствором. Объединенные орг. слои сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью преп. ЖХ-МС (I) с получением промежуточного соединения 8 (в виде смеси диастереомеров).

20 ЖХМС (A):  $t_R = 1.29/1.30$  мин;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 753.10$

Стадия

2:

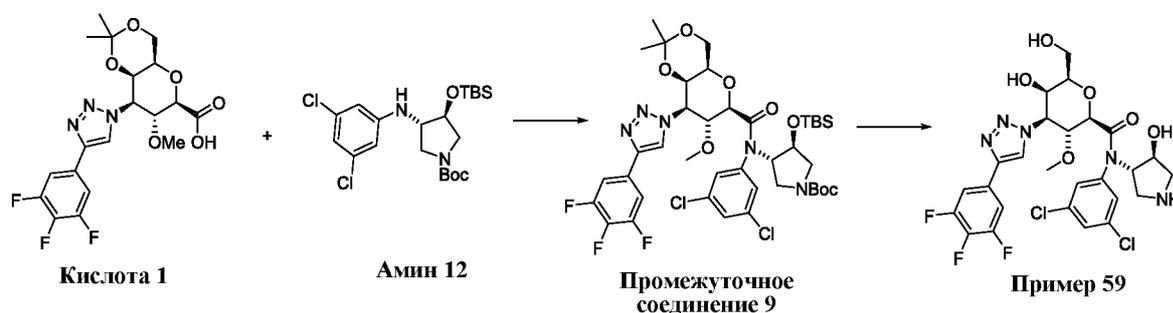
*(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S, 4R)-4-гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид*

25 К раствору Промежуточного соединения 8 (смесь диастереомеров) (74 мг, 0.98 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0.5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют ТФУ (0.60 мл, 7.8 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 21 ч. Растворитель упаривают, добавляют  $\text{MeCN}$ , смесь подщелачивают 25% водн. раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$  (до достижения pH 11) и продукт очищают с помощью преп. ЖХМС (II) с

получением конечного соединения в виде смеси диастереомеров, которые разделяют с помощью хиральной колоночной хроматографии с получением Примера 1 и Примера 30.

Пример 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.00 (s, 1 H), 7.88 (dd,  $J_1 = 9.0$  Гц,  $J_2 = 6.8$  Гц, 2 H), 7.57 (m, 1 H), 7.49-7.52 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 5.39 (d,  $J = 4.9$  Гц, 1 H), 5.33 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1 H), 4.83 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.63-4.72 (m, 2 H), 4.39 (dd,  $J_1 = 9.1$  Гц,  $J_2 = 10.6$  Гц, 1 H), 4.24 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J_1 = 7.1$  Гц,  $J_2 = 9.5$  Гц, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.64 (m, 2 H), 3.50 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1 H), 3.38-3.46 (m, 3 H), 3.17 (t,  $J = 6.4$  Гц, 1 H), 3.07 (s, 3 H)

ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.85$  мин;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 599.05$



### Пример

59:

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

Стадия 1: *tert*-бутил (3S, 4S)-3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-4-((4aR, 6R, 7R, 8aR)-N-(3,5-дихлорфенил)-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-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси Кислоты 1 (450 мг; 1.01 ммоль) и Амина 12 (554 мг, 1.07 ммоль) в ДХМ (35 мл) при к.т. добавляют оксихлорид фосфора(V) (1M раствор в пиридине, 1.22 мл, 1.22 ммоль), и смесь перемешивают при к.т. в течение 24 ч. Добавляют воду, смесь гасят насыщ. водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Орг. слои промывают соляным раствором. Объединенные орг. слои сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью ISCO (24 г колонка RediSep, 0-80% ЕА в гептане за 15 мин) с получением Промежуточного соединения 9 в виде желтой пены.

ЖХМС (А):  $t_R = 1.37$  мин;  $[M+H]^+ = 886.09$

Продукт может содержать *трет*-бутилдиметилсилил (3*S*,4*S*)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4-((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aR*)-*N*-(3,5-дихлорфенил)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-*d*][1,3]диоксин-6-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилат.

ЖХМС (А):  $t_R = 1.42$  мин;  $[M+H]^+ = 944.10$

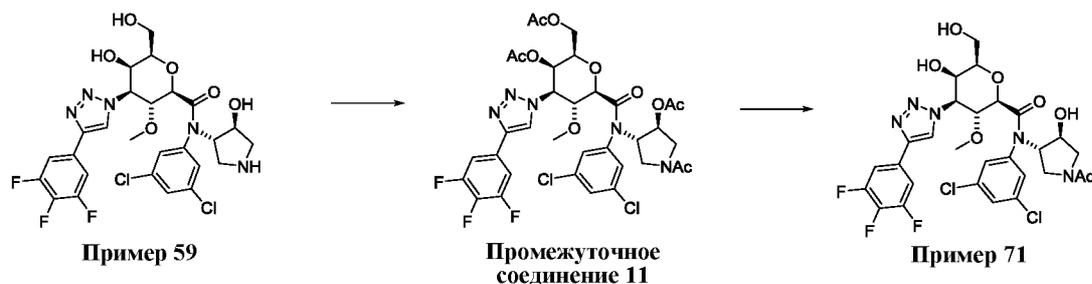
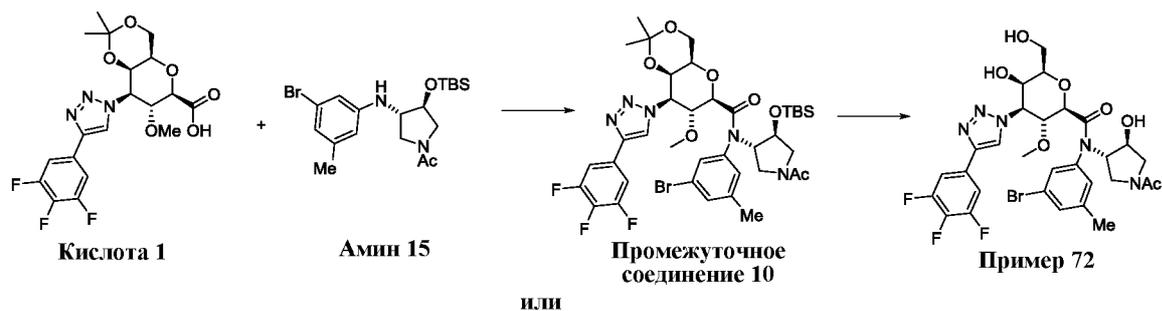
Стадия 2:

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

К раствору Промежуточного соединения 9 (486 мг, 0.51 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (5 мл) при 0°C добавляют ТФУ (1.97 мл, 25.7 ммоль), и реакцию смесь перемешивают при к.т. в течение 2 недель [дополнительное количество ТФУ (0.5 мл) добавляют через 3 дня и одну неделю]. Добавляют ЕА, смесь подщелачивают 25% водн. раствором  $NH_4OH$  (до достижения рН 9) и два раза экстрагируют с помощью ЕА. Орг. слои промывают соляным раствором. Объединенные орг. слои сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью ИСО (12 г колонка RediSep, 0-30% 7 н.  $NH_3/MeOH$  в ДХМ) и преп. ЖХ-МС (II) с получением конечного продукта в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.71$  мин;  $[M+H]^+ = 631.96$

25 Пример 59:  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.01 (s, 1 H), 7.89 (dd,  $J_1 = 9.0$  Гц,  $J_2 = 6.8$  Гц, 2 H), 7.76 (t,  $J = 1.8$  Гц, 1 H), 7.48 (s, 2 H), 5.34 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1 H), 5.11 (d,  $J = 5.1$  Гц, 1 H), 4.92 (dd,  $J_1 = 10.7$  Гц,  $J_2 = 2.9$  Гц, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.40 (dd,  $J_1 = 9.0$  Гц,  $J_2 = 10.7$  Гц, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 3.79 (dd,  $J_1 = 6.0$  Гц,  $J_2 = 2.8$  Гц, 1 H), 3.59 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1 H), 3.40-3.56 (m, 2 H), 3.31 (m, 2H), 3.16 (dd,  $J_1 = 8.3$  Гц,  $J_2 = 11.3$  Гц, 1 H), 3.00-3.07 (m, 3 H), 2.87 (dd,  $J_1 = 6.6$  Гц,  $J_2 = 11.2$  Гц, 1 H), 2.80 (dd,  $J_1 = 7.4$  Гц,  $J_2 = 11.4$  Гц, 1 H)

**Пример****72:**

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

Данный продукт получают в 2 стадии по аналогии с Примером 1 из Кислоты 1 и Амина 15. Диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии с получением соединений Примеров 72 и 79.

10 ЖХМС (А):  $t_R = 0.84$  мин;  $[M+H]^+ = 697.91$

15 Пример 72: 100°C :  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 8.82 (m, 1 H), 7.77-7.83 (m, 2 H), 7.49-7.51 (m, 1 H), 7.31-7.42 (m, 1 H), 7.17-7.28 (m, 1 H), 5.17-5.29 (m, 1 H), 4.96-5.02 (m, 1 H), 4.64-4.82 (m, 2 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 1 H), 4.13-4.29 (m, 1 H), 3.84-3.93 (m, 1 H + 0.5H), 3.70-3.75 (m, 0.5 H), 3.33-3.65 (m, 5 H), 3.16-3.33 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H)

N-ацетильные аналоги можно получить также по 2-х стадийной методике – перацетилированием и O-деацетилированием из соответствующих NH-продуктов, как показано для Примера 71.

## Пример

71:

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

5 Стадия 1:

*(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(((3S,4S)-4-ацетокси-1-ацетилпирролидин-3-ил)(3,5-дихлорфенил)карбамоил)-2-(ацетоксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат*

10 К раствору Соединения **59** (23 мг, 0.0364 ммоль) в ДХМ (1.5 мл) при к.т. добавляют триэтиламин (0.050 мл, 0.364 ммоль), ангидрид уксусной кислоты (0.017 мл, 0.182 ммоль) и DMAP (6.7 мг, 0.054 ммоль), и смесь перемешивают при к.т. в течение 15 мин. Смесь гасят насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Орг. слои промывают соляным раствором. Объединенные орг. слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют.

15 Промежуточное соединение 11 используют на следующей стадии без очистки.

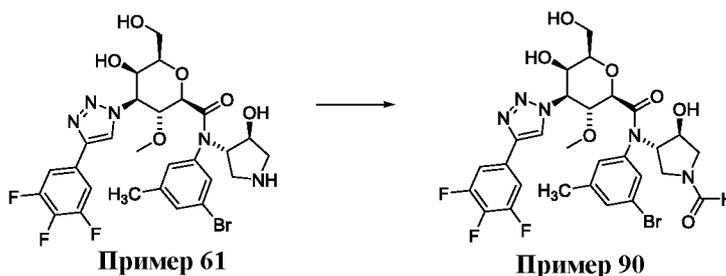
ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 1.07 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 800.03

Стадия

2:

20 *(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид*

К раствору Промежуточного соединения 11 (27 мг, 0.0337 ммоль) в MeOH (1.5 мл) добавляют раствор NaOMe в MeOH (1.26 мл; полученный своими силами путем растворения 0.25 мг NaOMe в 1 мл MeOH) при к.т., и смесь перемешивают в течение 3 ч. Смесь гасят насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и два раза экстрагируют с помощью этилацетата. Орг. слои промывают соляным раствором. Объединенные орг. слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью преп. ЖХ-МС (II) с получением конечного продукта в виде бесцветного твердого вещества ЖХМС (А): t<sub>R</sub> = 0.85 мин; [M+H]<sup>+</sup> = 673.86.



## Пример

90:

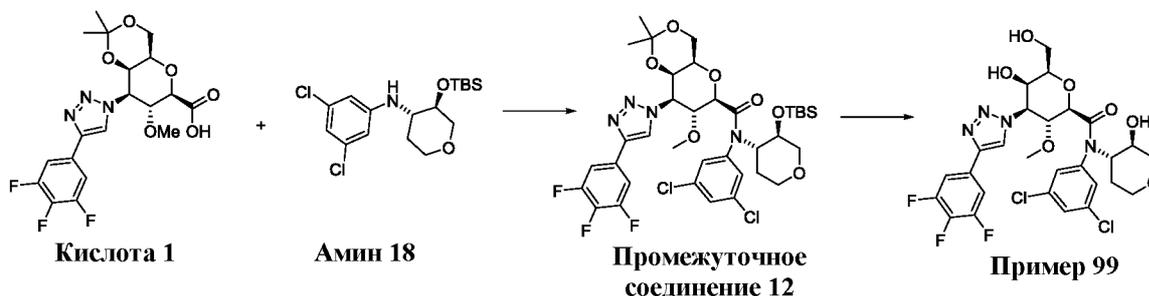
**(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-N-((3S,4S)-1-формил-4-гидрокси-  
ирролидин-3-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифто  
рфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид**

5

К раствору соединения Примера 61 (35 мг, 0.053 ммоль) в этилформиате (0.44 мл, 5.33 ммоль) добавляют триэтиламин (0.008 мл, 0.053 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 4 ч в запаянной трубке. Растворитель упаривают и смесь очищают с помощью преп. ЖХ-МС (II) с получением  
10 конечного продукта в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.84$  мин;  $[M+H]^+ = 683.83$

Пример 90: 100°C  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 8.82 (s, 1 H), 8.00 (brs, 1 H), 7.78-7.82 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 5.22-5.37 (m, 1 H), 4.97-5.03 (m, 1 H), 4.74-4.79 (m, 1 H), 4.59-4.65 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.34-4.41 (m,  
15 1 H), 4.18-4.28 (m, 1 H), 3.50-4.0 (m, 6 H), 3.34-3.49 (m, 1 H), 3.19-3.32 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.01-3.05 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H)



## Пример

99:

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

20

Данный продукт получают в 2 стадии по аналогии с Примером 1 из Кислоты 1 и Амина 18.

25

ЖХМС (А):  $t_R = 0.93$  мин;  $[M+H]^+ = 646.97$

Пример 99:  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.00 (s, 1 H), 7.89 (dd,  $J_1 = 6.8$  Гц,  $J_2 = 9.1$  Гц, 2 H), 7.78 (t,  $J = 1.9$  Гц, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 5.33 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1 H), 5.10 (d,  $J = 5.7$  Гц, 1 H), 4.90 (dd,  $J_1 = 10.8$  Гц,  $J_2 = 2.9$  Гц, 1 H), 4.68 (t,  $J = 5.6$  Гц, 1 H), 4.31-4.41 (m, 2 H), 3.76-3.81 (m, 4 H), 3.55 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1 H), 3.45 (t,  $J =$



**Пример****109:**

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

5        Данный продукт получают в 2 стадии по аналогии с Примером 1 из Кислоты 1 и Амина 22.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.71$  мин;  $[M+H]^+ = 645.90$

10        Пример 109:  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.00 (s, 1 H), 7.89 (dd,  $J_1 = 9.1$  Гц,  $J_2 = 6.8$  Гц, 2 H), 7.77 (t,  $J = 1.9$  Гц, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.27-7.34 (m, 1 H), 5.33 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1 H), 4.88 (dd,  $J_1 = 2.9$  Гц,  $J_2 = 10.8$  Гц, 1 H), 4.85 (d,  $J = 5.4$  Гц, 1 H), 4.68 (t,  $J = 5.4$  Гц, 1 H), 4.38 (dd,  $J_1 = 10.7$  Гц,  $J_2 = 9.0$  Гц, 1 H), 4.24-4.33 (m, 1 H), 3.79 (dd,  $J_1 = 6.1$  Гц,  $J_2 = 3.0$  Гц, 1 H), 3.52-3.55 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.23-3.28 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.87-3.03 (m, 2 H), 2.78-2.87 (m, 1 H), 2.37-2.43 (m, 1 H), 2.22-2.27 (m, 1 H), 1.67-1.81 (m, 1 H), 1.31-1.54 (m, 1 H)

15        **Пример**

**113:**

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

20        Данный продукт получают в 2 стадии по аналогии с Примером 1 из Кислоты 1 и Амина 24.

ЖХМС (А):  $t_R = 0.70$  мин;  $[M+H]^+ = 645.90$

25        Пример 113:  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 9.00 (s, 1 H), 7.89 (dd,  $J_1 = 6.8$  Гц,  $J_2 = 9.1$  Гц, 2 H), 7.75 (t,  $J = 1.9$  Гц, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 5.33 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1 H), 4.88 (dd,  $J_1 = 2.9$  Гц,  $J_2 = 10.8$  Гц, 1 H), 4.85 (d,  $J = 5.6$  Гц, 1 H), 4.69 (t,  $J = 5.5$  Гц, 1 H), 4.39 (dd,  $J_1 = 10.7$  Гц,  $J_2 = 9.0$  Гц, 1 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 3.79 (dd,  $J_1 = 6.0$  Гц,  $J_2 = 3.0$  Гц, 1 H), 3.52 (d,  $J = 8.9$  Гц, 1 H), 3.45 (t,  $J = 6.0$  Гц, 2 H), 3.26 (t,  $J = 6.6$  Гц, 1 H), 3.10-3.21 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.96-2.99 (m, 1 H), 2.78 (dd,  $J_1 = 10.9$  Гц,  $J_2 = 1.3$  Гц, 1 H), 2.43-2.49 (m, 1 H), 2.20-2.30 (m, 1 H), 1.80-1.83 (m, 1 H), 1.32-1.39 (m, 1 H)

30        Следующие соединения получают по аналогии с Примером 1 из соответствующих кислот и аминов, или как описано для упомянутых Примеров 59, 71, 72, 90, 99, 105, 109 или 113.

Таблица 1:

Пример	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] ЖХ-МС (А)	МС данные m/z [M+H] <sup>+</sup>
1	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид 1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3-хлорфенил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-3-тетрагидрофуранил)-бета-D-галактопираноза-1-карбоксамид	0.85	599.05
2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бромфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.86	642.96
3	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-N-(3-йодфенил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.86	690.75
4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	633.98
5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.85	624.07
6	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	722.84
7	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.86	669.58
8	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	656.98
9	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.83	620.08
10	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.83	604.10
11	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.83	608.06
12	(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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	694.88
13	(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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	729.85
14	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	718.82





47	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90	654.94
48	(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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	629.19
49	(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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.84	664.10
50	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.87	655.11
51	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	651.07
52	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	738.96
53	(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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.87	685.63
54	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90	675.06
55	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92	648.93
56	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.93	736.78
57	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88	683.90
58	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91	672.92
59	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.71	631.96
60	1,3-дидезокси-2-O-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3,5-дихлорфенил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-бета-D-галактопираноза-1-карбоксамид	0.70	666.86
61	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.72	655.83

62	(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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.73	693.45
63	(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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.71	627.81
64	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.70	651.96
65	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.74	647.73
66	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.71	631.98
67	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.70	666.86
68	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.72	655.85
69	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.70	653.94
70	смесь двух диастереомеров: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.72	653.84
71	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.85	673.86
72	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.84	697.91
73	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.98	734.27
74	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3,5-дибромфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.98	758.26
75	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.85	693.96
76	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.87	715.86



88	смесь двух диастереомеров: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид (2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.86	689.79
89	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-N-((3S,4S)-1-формил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.84	696.84
90	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-N-((3S,4S)-1-формил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.84	683.83
91	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-N-((3S,4S)-1-формил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.87	721.73
92	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-((3S,4S)-1-формил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.83	679.81
93	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-N-((3R,4R)-1-формил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.81	696.88
94	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-N-((3R,4R)-1-формил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.84	685.83
95	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-((3R,4R)-1-формил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.83	679.87
96	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((3S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.73	671.96
97	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-N-((3S,4S)-1-этил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.75	684.01
98	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((3S,4S)-4-гидрокси-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90	735.95
99	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид 1,3-дидезокси-2-O-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3,5-дихлорфенил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-бета-D-галактопираноза-1-карбоксамид	0.93	646.97
100	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	637.92
101	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89	682.01



## **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 (hGal-1) человека, соответственно, с адсорбированным на микропланшете гликопротеином, асиалофетуином (ASF) (Proc Natl Acad Sci U S A. 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 туда же 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):**

<b>Пример</b>	<b>Gal-3 IC<sub>50</sub> [нМ]</b>						
<b>1</b>	102	<b>2</b>	80	<b>3</b>	56	<b>4</b>	72
<b>5</b>	69	<b>6</b>	53	<b>7</b>	83	<b>8</b>	77
<b>9</b>	101	<b>10</b>	136	<b>11</b>	124	<b>12</b>	47
<b>13</b>	15	<b>14</b>	46	<b>15</b>	38	<b>16</b>	61
<b>17</b>	66	<b>18</b>	69	<b>19</b>	40	<b>20</b>	31
<b>21</b>	35	<b>22</b>	50	<b>23</b>	55	<b>24</b>	73
<b>25</b>	31	<b>26</b>	162	<b>27</b>	89	<b>28</b>	115
<b>29</b>	153	<b>30</b>	235	<b>31</b>	103	<b>32</b>	130

<b>33</b>	104	<b>34</b>	102	<b>35</b>	84	<b>36</b>	67
<b>37</b>	186	<b>38</b>	113	<b>39</b>	69	<b>40</b>	145
<b>41</b>	63	<b>42</b>	37	<b>43</b>	33	<b>44</b>	81
<b>45</b>	59	<b>46</b>	81	<b>47</b>	72	<b>48</b>	29
<b>49</b>	18	<b>50</b>	34	<b>51</b>	73	<b>52</b>	86
<b>53</b>	46	<b>54</b>	89	<b>55</b>	164	<b>56</b>	222
<b>57</b>	151	<b>58</b>	175	<b>59</b>	23	<b>60</b>	51
<b>61</b>	26	<b>62</b>	12	<b>63</b>	24	<b>64</b>	25
<b>65</b>	54	<b>66</b>	182	<b>67</b>	129	<b>68</b>	222
<b>69</b>	38	<b>70</b>	56	<b>71</b>	36	<b>72</b>	26
<b>73</b>	23	<b>74</b>	27	<b>75</b>	22	<b>76</b>	37
<b>77</b>	80	<b>78</b>	71	<b>79</b>	76	<b>80</b>	31
<b>81</b>	40	<b>82</b>	45	<b>83</b>	67	<b>84</b>	70
<b>85</b>	327	<b>86</b>	64	<b>87</b>	36	<b>88</b>	71
<b>89</b>	38	<b>90</b>	20	<b>91</b>	20	<b>92</b>	19
<b>93</b>	80	<b>94</b>	86	<b>95</b>	40	<b>96</b>	51
<b>97</b>	24	<b>98</b>	29	<b>99</b>	16	<b>100</b>	16
<b>101</b>	14	<b>102</b>	14	<b>103</b>	299	<b>104</b>	256
<b>105</b>	18	<b>106</b>	13	<b>107</b>	217	<b>108</b>	315
<b>109</b>	12	<b>110</b>	17	<b>111</b>	14	<b>112</b>	184
<b>113</b>	13	<b>114</b>	9	<b>115</b>	196		

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

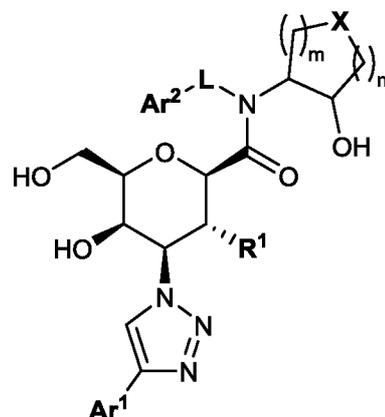
<b>Пример</b>	<b>Gal-1 IC<sub>50</sub> [нМ]</b>						
<b>1</b>	2427	<b>2</b>	1680	<b>3</b>	2713	<b>4</b>	1298
<b>5</b>	801	<b>6</b>	689	<b>7</b>	956	<b>8</b>	1412
<b>9</b>	1475	<b>10</b>	1453	<b>11</b>	1723	<b>12</b>	807
<b>13</b>	593	<b>14</b>	1944	<b>15</b>	1934	<b>16</b>	2281
<b>17</b>	1415	<b>18</b>	3638	<b>19</b>	1355	<b>20</b>	1121
<b>21</b>	1758	<b>22</b>	2012	<b>23</b>	2492	<b>24</b>	1414
<b>25</b>	3061	<b>26</b>	788	<b>27</b>	950	<b>28</b>	308
<b>29</b>	1259	<b>30</b>	3870	<b>31</b>	3268	<b>32</b>	3887
<b>33</b>	1612	<b>34</b>	1195	<b>35</b>	2478	<b>36</b>	836
<b>37</b>	2477	<b>38</b>	1648	<b>39</b>	1458	<b>40</b>	1363
<b>41</b>	999	<b>42</b>	1030	<b>43</b>	3266	<b>44</b>	2524
<b>45</b>	2537	<b>46</b>	1419	<b>47</b>	6187	<b>48</b>	1451
<b>49</b>	1165	<b>50</b>	3280	<b>51</b>	3250	<b>52</b>	3506
<b>53</b>	2417	<b>54</b>	7387	<b>55</b>	982	<b>56</b>	1468
<b>57</b>	791	<b>58</b>	1563	<b>59</b>	148	<b>60</b>	456
<b>61</b>	235	<b>62</b>	167	<b>63</b>	226	<b>64</b>	218
<b>65</b>	93	<b>66</b>	1496	<b>67</b>	1828	<b>68</b>	1928
<b>69</b>	1229	<b>70</b>	1798	<b>71</b>	349	<b>72</b>	756
<b>73</b>	422	<b>74</b>	778	<b>75</b>	1040	<b>76</b>	1046
<b>77</b>	1280	<b>78</b>	1347	<b>79</b>	1866	<b>80</b>	973
<b>81</b>	2085	<b>82</b>	3016	<b>83</b>	1993	<b>84</b>	1210

<b>85</b>	13400	<b>86</b>	1780	<b>87</b>	1860	<b>88</b>	657
<b>89</b>	587	<b>90</b>	893	<b>91</b>	357	<b>92</b>	491
<b>93</b>	776	<b>94</b>	2289	<b>95</b>	1085	<b>96</b>	670
<b>97</b>	288	<b>98</b>	1160	<b>99</b>	73	<b>100</b>	147
<b>101</b>	109	<b>102</b>	311	<b>103</b>	2530	<b>104</b>	21300
<b>105</b>	147	<b>106</b>	314	<b>107</b>	1638	<b>108</b>	5030
<b>109</b>	49	<b>110</b>	51	<b>111</b>	76	<b>112</b>	1170
<b>113</b>	31	<b>114</b>	40	<b>115</b>	1240		

Соединения настоящего изобретения могут быть дополнительно охарактеризованы в отношении их общих фармакокинетических и фармакологических свойств, используя общепринятые анализы, хорошо известные в данной области техники; например, касательно их биодоступности у разных видов (таких как крыса или собака), включая такие аспекты, как растворимость, проницаемость, метаболическая стабильность, абсорбция и т.д.; или касательно их свойств в отношении лекарственной безопасности и/или токсикологических свойств, используя общепринятые анализы, хорошо известные в данной области техники, например, в отношении ингибирования и зависимо от времени ингибирования фермента цитохрома Р450, активации рецептора прегнана Х (PXR), связывания глутатиона или фототоксического поведения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение Формулы (I):



5

Формула (I),

где

**n** и **m** каждый независимо представляет собой целое число 1 или 2, при условии, что  $n+m$  равняется 2 или 3;

**X** представляет собой O или  $\text{NR}^2$ ; где  $\text{R}^2$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-3}$ -алкил,  $-\text{CO}-\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-3}$ -алкил или  $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ -алкил;

**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; трифторметокси; и  $\text{NR}^{\text{N11}}\text{R}^{\text{N12}}$ , где  $\text{R}^{\text{N11}}$  представляет собой водород и  $\text{R}^{\text{N12}}$  представляет собой гидроксигруппу- $\text{C}_{2-3}$ -алкил, или  $\text{R}^{\text{N11}}$  и  $\text{R}^{\text{N12}}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, выбранный из морфолин-4-ила, азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, где указанный 4-6-членный гетероцикл является незамещенным или монозамещенным посредством гидроксигруппы;

• 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;

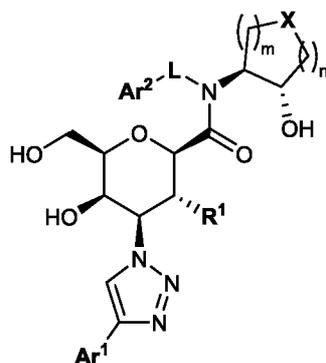
25

**R<sup>1</sup>** представляет собой

• гидроксигруппы;

- 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-R<sup>1X</sup>, где R<sup>1X</sup> представляет собой
- 5
- -гидрокси;
  - морфолин-4-ил; или
  - -NR<sup>N21</sup>R<sup>N22</sup>, где R<sup>N21</sup> и R<sup>N22</sup> вместе с атомом азота, к которому они
- 10
- присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, выбранный из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, где указанный 4-6-членный гетероцикл является монозамещенным посредством гидрокси;
- L представляет собой прямую связь, метилен или этилен; и
- Ar<sup>2</sup> представляет собой
- фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным или моно-, ди- или
- 15
- 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, морфолин-4-ила, amino, этинила и циано;
- 9-членный бициклический гетероарил или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил
- 20
- независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из метила, метокси и галогена; или
- нафтил;
- или его фармацевтически приемлемая соль.

25        2. Соединение Формулы (I) по п. 1, где указанное соединение также представляет собой соединение Формулы (I<sub>S</sub>):

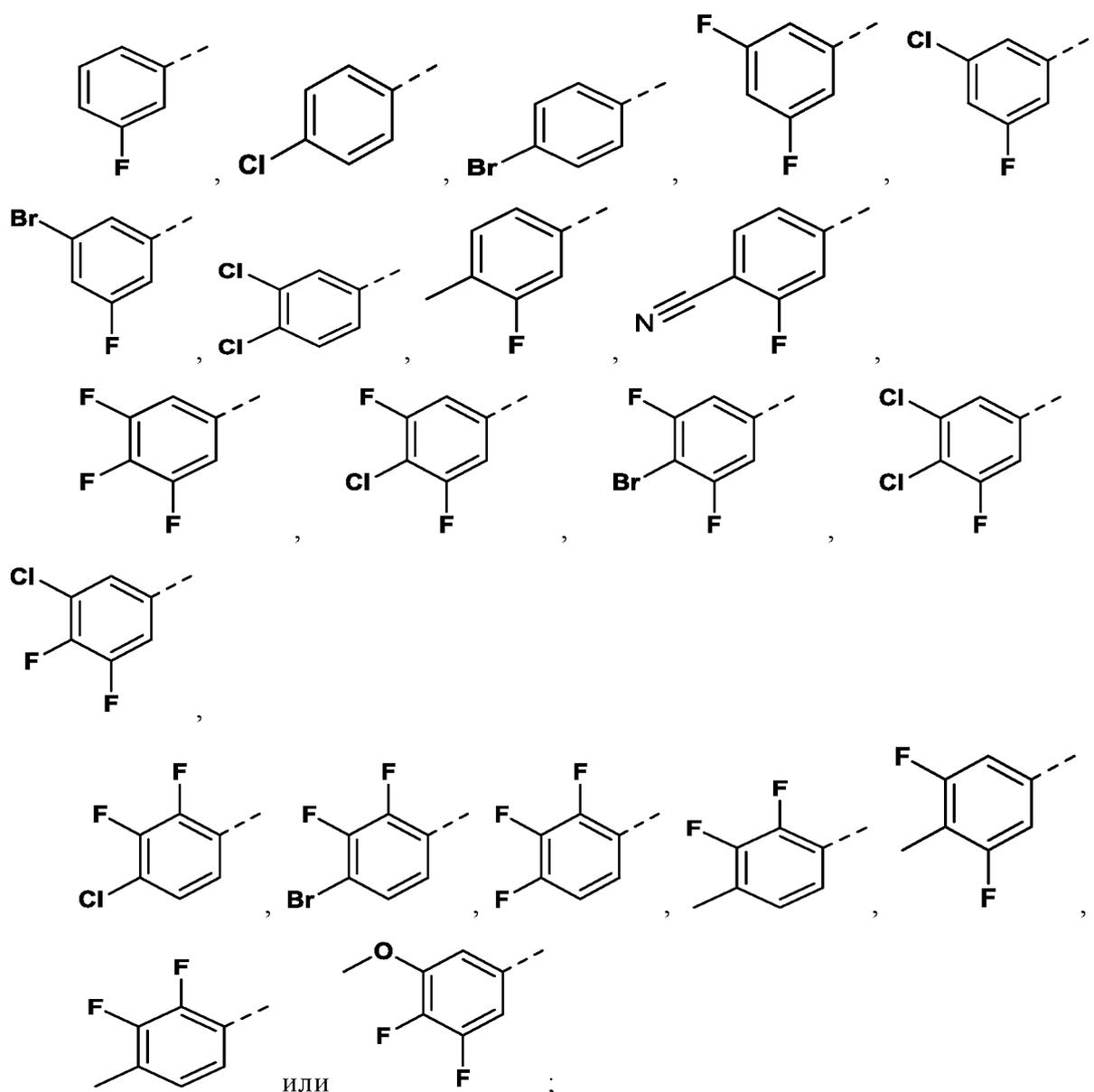


Формула (I<sub>S</sub>)

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена, метила и циано; где по меньшей мере один из указанных заместителей присоединен в *мета*- или в *пара*-положении указанного фенила;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

10 4. Соединение по п. 1 или 2, где  $Ar^1$  представляет собой



15

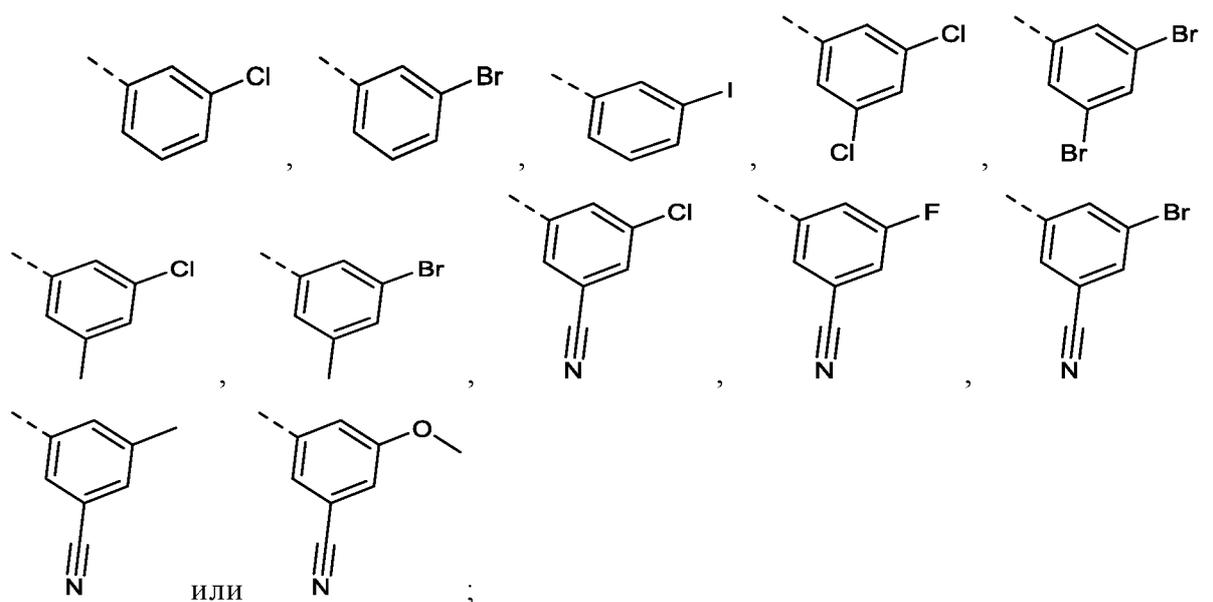
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где  $R^1$  представляет собой метокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

5 6. Соединение по любому из пп. 1 - 5, где  $L$  представляет собой прямую связь; или его фармацевтически приемлемая соль.

10 7. Соединение по любому из пп. 1 - 6, где  $Ar^2$  представляет собой фенил, который является моно или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-3}$ -алкокси, галогена и циано; или его фармацевтически приемлемая соль.

15 8. Соединение по любому из пп. 1 - 5, где фрагмент  $-L-Ar^2$  представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

20

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

15 (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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

20 (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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-цианофенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-циано-5-фторфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 (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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-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-((3R,4R)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3,5-дибромфенил)-5-гидрокси-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-((3S,4S)-1-ацетил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((3S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил)-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)-N-((3S,4S)-1-этил-4-гидроксипирролидин-3-ил)-5-гидрокси-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-((3S,4S)-4-гидрокси-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-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-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4S)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4R)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-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)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-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-метилфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3R,4R)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-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-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипиперидин-3-ил)-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-6-(гидроксиметил)-N-((3S,4S)-4-гидроксипиперидин-3-ил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид; или

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

30 или его фармацевтически приемлемая соль.

**10.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 9, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

5           **11.** Соединение по любому из пп. 1 - 9, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

10           **12.** Соединение по любому из пп. 1 - 9, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для предотвращения или лечения фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; острого повреждения почек и хронического заболевания почек; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; интерстициальных заболеваний и нарушений легких; клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований; воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений; заболеваний и нарушений

15           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; или отторжения трансплантата.

20           **13.** Применение соединения по любому из пп. 1 - 9, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; острого повреждения почек и хронического заболевания почек;

25           серечно-сосудистых заболеваний и нарушений; интерстициальных заболеваний и нарушений легких; 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

30           с аномальным ангиогенезом; заболеваний и нарушений головного мозга; невропатической боли и периферической невропатии; глазных заболеваний и нарушений; или отторжения трансплантата.

14. Способ профилактики или лечения фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; острого повреждения почек и хронического заболевания почек; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; интерстициальных заболеваний и нарушений легких; 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; 5 глазных заболеваний и нарушений; или отторжения трансплантата; включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1 - 9, или его фармацевтически приемлемой соли. 10