

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 048291

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.11.15

(21) Номер заявки

202290347

(22) Дата подачи заявки

2020.08.14

(51) Int. Cl. C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

## (54) 2-ГИДРОКСИЦИКЛОАЛКАН-1-КАРБАМОИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) PCT/EP2019/071921

(32) 2019.08.15

(33) EP

(43) 2022.05.18

(86) PCT/EP2020/072865

(87) WO 2021/028570 2021.02.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД

(CH)

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

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

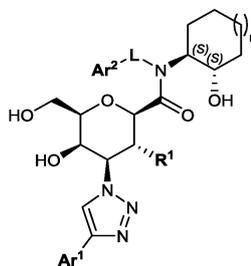
(56) WO-A1-2018209276

WO-A1-2005113569

WO-A1-2016120403

WO-A1-2019067702

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



Формула (I),

где Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, L, n и R<sup>1</sup> являются такими, как описано в описании, их получению, к их фармацевтически приемлемым солям, и к их применению в качестве лекарственных средств, к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I), и, в особенности, к их применению в качестве ингибиторов галектина-3.

B1

048291

048291

B1

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.

Галектины определяют как семейство белков на основе консервативных Р-галактозид-связывающих сайтов, обнаруженных в их характеристических ~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., *Glycoconj. J.* 2002, 19, 433-440). До настоящего времени было идентифицировано три подкласса галектинов: прототипические галектины, содержащие один домен распознавания углеводов (CRD); химерный галектин, состоящий из необычных tandemных повторов богатых пролином и глицином коротких участков, слитых с CRD; и галектины типа tandemных 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).

Галектин-3 (Gal-3), единственный химерный тип в семействе галектинов, имеет у человека молекулярную массу 32-35 кДа и состоит из 250 аминокислотных остатков, высококонсервативного CRD и атипичного N-терминального домена (ND). Галектин-3 является мономерным вплоть до высоких концентраций (100 мкМ), но может агрегировать с лигандами при гораздо более низких концентрациях, чему способствует его N-терминальная не-CRD область посредством механизма олигомеризации, который еще не полностью понятен (Johannes, L. и др., *Journal of Cell Science* 2018; 131, jcs208884).

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

Существует несколько линий доказательств, подтверждающих функциональное вовлечение Gal-3 в развитие воспалительных/аутоиммунных 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, Vol.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 СКД, особенно в популяции, страдающей гипертонией (Rebholz SM. и др. *Kidney Int.*, янв. 2018; 93(1): 252-259). Gal-3 сильно повышен при сердечно-сосудистых заболеваниях (Zhong X. и др. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019, 46(3): 197-203), таких как атеросклероз (Nachtigal M. и др. *Am J Pathol.* 1998; 152(5): 1199-208), коронарная болезнь сердца (Falcone C. и др. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011, 24(4):905-13), сердечная недостаточность и тромбоз (Nachtigal M. и др., *Am J Pathol.* 1998; 152(5): 1199-208; Gehlken C. и др., *Heart Fail Clin.* 2018,14(1):75-92; DeRoo EP. и др., *Blood.* 2015, 125(11): 1813-21). Концентрация Gal-3 в крови повышена у пациентов с ожирением и диабетом и ассоциирована с более высоким риском микро- и макрососудистых осложнений (таких как сердечная недостаточность, нефропатия/ретинопатия, периферическая артериальная болезнь, цереброваскулярное нарушение или инфаркт миокарда) (Qi-hui-Jin и др. *Chin Med J (Англ.)*. 2013,126(11):2109-15). Gal-3 оказывает влияние на онкогенез, прогрессирование злокачественного новообразования и метастазирование (Vuong L. и др., *Cancer Res* 2019 (79) (7) 1480-1492), и было показано, что он играет роль проопухолового фактора, действуя в пределах микросреды опухоли для подавления иммунного надзора (Ruvolo PP. и др. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Mar,1863(3):427-437; Farhad M. и др. *Oncoimmunology* 2018 Feb 20;7(6):e1434467). Среди злокачественных новообразований, которые экспрессируют высокий уровень Gal-3, выявлены рак щитовидной железы, центральной нервной системы, языка, молочной железы, желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки, печени, паращитовидной железы, слюнных желез, а также лимфома, карцинома, мелкоклеточный рак легкого, меланома и нейробластома (Sciacchitano S. и др. *Int J Mol Sci*, 26 января 2018 г, 19(2):379).

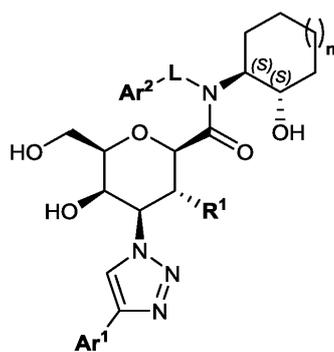
Помимо этого предполагается, что ингибирование Gal-3 полезно при лечении COVID-19 (Caniglia JL и др. *PeerJ* 2020, 8:e9392) и гриппа H5N1 (Chen YJ и др. *Am. J. Pathol.* 2018, 188(4), 1031-1042), возможно, благодаря противовоспалительному действию.

Недавно было показано, что ингибиторы Gal-3 оказывают положительные эффекты при применении в комбинированной иммунотерапии (Galectin Therapeutics. Press Release, 7 февраля 2017 г.) и при идиопатическом пульмональном фиброзе (Galecto Biotech. Press Release, 10 марта 2017 г.), а также при NASH циррозе (05 декабря 2017 г.). WO 20180209276, WO 2018209255 и WO 20190890080 раскрывают соединения, обладающие определенной 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 почечное повреждение 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, WO 2005113568, WO 2005113569, WO 2014067986, WO 2016120403, US 20140099319, WO 2019067702, WO 2019075045, WO 2014078655, WO 2020078807 и WO 2020078808).

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

1. В первом варианте осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I)



Формула (I),

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

Ar<sup>1</sup> представляет собой

арил (в особенности, фенил), который является моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным (в особенности, моно-, ди-, или тризамещенным), где заместители независимо выбирают из галогена; метила; циано; метокси; трифторметила; трифторметокси; NR<sup>N11</sup>R<sup>N12</sup>, где R<sup>N11</sup> представляет собой водород и R<sup>N12</sup> представляет собой гидроксигруппу-С<sub>2-3</sub>-алкил (в особенности, 3-гидроксипроп-1-ил), или R<sup>N11</sup> и R<sup>N12</sup> 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 (в особенности, морфолин-4-ила), где указанный 4-6-членный гетероцикл незамещен или монозамещен гидроксигруппой (в частности, выбирают из галогена, метила, циано и метокси);

(где, в частности, по меньшей мере, один из указанных заместителей присоединен в мета- или в пара-положении указанного фенила; где, если присутствует, такой заместитель в пара-положении предпочтительно выбирают из галогена, метила, циано и метокси; и, если присутствует, такой заместитель в мета-положении предпочтительно означает галоген);

5- или 6-членный гетероарил (в особенности, тиазолил), 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 (в особенности, бензотиазолил), где указанный 9- или 10-членный гетероарил независимо незамещен или монозамещен метилом;

R<sup>1</sup> представляет собой

гидроксигруппу;

С<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси);

-O-CO-C<sub>1-3</sub>-алкил;

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; или

-O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>IX</sup>, где R<sup>IX</sup> представляет собой

-гидроксигруппу;

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 присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, выбранный из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, где указанный 4-6-членный гетероцикл монозамещен гидроксигруппой;

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

Ar<sup>2</sup> представляет собой

фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, фуранил, тиофенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазол, пиразол, имидазол, пиридинил или пиримидинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, или моно-, ди- или тризамещенным (в частности, моно- или дизамещенным), где заместители независимо выбирают из С<sub>1-6</sub>-алкила, С<sub>3-6</sub>-циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-С<sub>3-6</sub>-циклоалкила, С<sub>1-3</sub>-фторалкила, С<sub>1-3</sub>-фторалкокси, С<sub>1-3</sub>-алкокси, галогена, морфолин-4-ила, амина, этинила и циано;

9-членный бициклический гетероарил (в особенности, индолил или бензотиазолил, бензотиазолил или бензоимидазол) или 10-членный бициклический гетероарил (в особенности, хинолинил или хиноксалинил), где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из метила, метокси и галогена (в особенности, фтора, хлора); или

нафтил.

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

В случае, когда отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как находящуюся в определенной абсолютной конфигурации, например, в виде (R)- или (S)-энантиомера, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или родовой структуре) в обогащенной, в особенности, по существу чистой энантиомерной форме. Подобным образом, в случае, когда 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. Соответственно, цис- или транс-обозначения (или (R\*,R\*))

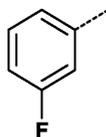
обозначения, используемые, например, для определенных промежуточных соединений для получения соединений настоящего изобретения) следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру соответствующей относительной конфигурации в обогащенной форме, в особенности, в по существу чистой форме. Таким образом, для приведенной молекулы или группы, обозначение (R\*,R\*), если явно не указано иное, включает соответствующий (R,R)-энантиомер, (S,S)-энантиомер, и любую смесь этих двух энантиомеров, включая рацемат.

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 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 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)-36), причем такие соединения являются идентичными соединениям формулы (I) за исключением того, что один или каждый из большего числа атомов заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе. Изотопно-меченые, в особенности,  $^2\text{H}$  (дейтерий) меченые соединения формул (I), (II) и (III) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом  $^2\text{H}$  (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному *in-vivo* периоду полувыведения или сниженной необходимой дозировке, или может привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например, улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения, соединения формулы (I) не являются изотопно-мечеными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения формулы (I) вообще не являются изотопно-мечеными. Изотопно-меченые соединения формулы (I) можно получить по аналогии со способами, описанными в настоящем изобретении далее, но с использованием подходящего изотопного варианта пригодных реагентов или исходных веществ.

В данном изобретении на патент, связь, начерченная в виде пунктирной линии, показывает точку присоединения изображенного радикала. Например, изображенный ниже радикал



представляет собой 3-фторфенильную группу.

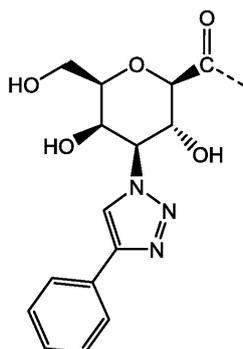
Если для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п. используется форма множественного числа, то подразумевается также одно единственное соединение, соль, или т.п.

Любую ссылку на соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-20) 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 Quééré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Определения, представленные в настоящем изобретении, предназначены для применения равным образом как к соединениям формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-18), 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 настоящем изобретении.

В данном изобретении 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-карбонил или, альтернативно, 1,3-дидезокси-3-[4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-β-D-галактопиранозид-1-карбонил, где абсолютная конфигурация атома углерода, несущего карбонильную группу, которая является точкой присоединения к остальной части молекулы, соответствует (2R)-, соответственно, бета-конфигурации. Например, соединение (2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-пиррол-2-ил)метил)-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-((1-метил-1H-пиррол-2-ил)метил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-β-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) гетероатома(-ов), термин означает, что либо соответствующий(-е) необязательный(-е) гетероатом(-ы), или т.п., отсутствует(-ют) (т.е. определенный фрагмент не содержит гетероатом(-ы)/представляет собой карбоцикл/или т.п.), либо соответствующий(-е) необязательный(-е) гетероатом(-ы), или т.п., присутствует(-ют), как это определено явным образом. Если явно не указано иное в соответствующем варианте осуществления или формуле изобретения, группы, определенные в настоящем изобретении, являются незамещенными.

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

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенную углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести атомов углерода. Термин "C<sub>x-y</sub>-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<sub>1-6</sub>-алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Репрезентативными примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил и 3,3-диметилбутил. Предпочтительным является метил. Во избежание неверного толкования следует отметить, что в случае, если группа называется, например, пропил или бутил, то подразумевается n-пропил, соответственно n-бутил. В случае заместителя для Ag<sup>2</sup> (являющегося фенилом или 5- или 6-членным гетероариллом), представляющего собой "C1-6-алкил", термин, в особенности, относится к метилу, этилу или изопропилу; в частности, к метилу.

Термин "-C<sub>x-y</sub>-алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Термин "-C<sub>0-y</sub>-алкилен-" относится к прямой связи, или к -(C<sub>1-y</sub>)алкилену- согласно приведенному выше определению. Предпочтительно, точки присоединения -C<sub>1-y</sub>-алкиленовой группы соответствуют 1,1-диильной, или 1,2-диильной, или 1,3-диильной схеме. Предпочтительно, точки присоединения -C<sub>2-y</sub>-алкиленовой группы соответствуют 1,2-диильной или 1,3-диильной схеме. В случае, если C<sub>0-y</sub>-алкиленовая группа используется в комбинации с другим заместителем, термин означает, что либо указанный заместитель присоединен через C<sub>1-y</sub>-алкиленовую группу к остальной части молекулы, либо к остальной части молекулы он присоединен непосредственно (т.е. C<sub>0</sub>-алкиленовая группа представляет собой прямую связь, присоединяющую указанный заместитель к остальной части молекулы). Алкиленовая группа -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- (или этилен) относится к -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, если явно не указано иное.

Термин "алкенил", используемый отдельно или в комбинации, относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от двух до пяти атомов углерода и одну углерод-углеродную двойную связь. Термин "C<sub>x-y</sub>-алкенил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкенильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C<sub>2-5</sub>-алкенильная группа содержит от двух до пяти атомов углерода.

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. Репрезентативные примеры фторалкильных групп включают трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил. Предпочтительными является трифторметил.

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

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится, в особенности, к насыщенному моноциклическому, или к конденсированному, мостиковому или спиробициклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до восьми атомов углерода. Термин " $C_{x-y}$ -циклоалкил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например,  $C_{3-6}$ -циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Предпочтительными является циклопропил.

Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-О-, где алкильная группа соответствует приведенному выше определению. Термин " $C_{x-y}$ -алкокси" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительными являются этокси и, в особенности, метокси. В случае, если  $R^1$  представляет собой " $C_{1-3}$ -алкокси", термин, в особенности, относится к метокси. В случае заместителя для  $Ar^2$  (являющегося фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом), представляющего собой " $C_{1-3}$ -алкокси", термин, в особенности, относится к метокси.

Термин "гетероциклил", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода (в особенности, один атом кислорода, один атом серы, один атом азота, два атома азота, два атома кислорода, один атом азота и один атом кислорода). Термин " $C_{x-y}$ -гетероциклил" относится к такому гетероциклу, содержащему от x до y кольцевых атомов. Гетероциклильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

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

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, означает 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Репрезентативными примерами таких гетероарильных групп являются 5-членные гетероарильные группы, такие как фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил; 6-членные гетероарильные группы, такие как пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил; и 8-10-членные бициклические гетероарильные группы, такие как индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, тиенопиридинил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиазолопиридинил, пиазолопиримидинил, пирролопиазинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотиазолил. Вышеупомянутые гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом. В случае заместителя  $Ar^2$ , представляющего собой "5- или 6-членный гетероарил", термин, в особенности, означает фуранил, тиофенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил, пиазолил, имидазолил, пиридинил или пиримидинил; в частности, фуран-2-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, 1Н-пиррол-2-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, изоксазол-4-ил, 1Н-пиазол-3-ил, 1Н-пиазол-5-ил, 1Н-имидазол-2-ил, 1Н-имидазол-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил или пиримидин-5-ил. В случае заместителя  $Ar^2$ , представляющего собой "9-членный бициклический гетероарил", термин, в особенности, означает индолил; или, в дополнение к этому, бензотиофенил, бензотиазолил или бензоимидазолил; в частности, 1Н-индол-2-ил; или, в дополнение к этому, бензотиофен-6-ил, бензотиазол-6-ил, бензотиазол-5-ил или

бензоимидазол-6-ил; где указанный 9-членный бициклический гетероарил является незамещенным или замещенным, как это определено явным образом; отдельным примером является 1-метил-1Н-индол-2-ил. В случае заместителя  $Ar^2$ , представляющего собой "10-членный бициклический гетероарил", термин, в особенности, означает хинолинил или хиноксалинил; в частности, хинолин-2-ил или хиноксалин-5-ил.

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

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

Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X" в данном изобретении 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 данном изобретении относится к интервалу, который распространяется от температуры Y минус  $10^\circ C$  до Y плюс  $10^\circ C$ , и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус  $5^\circ C$  до Y плюс  $5^\circ C$ . Кроме того, термин "комнатная температура", как используется в настоящем изобретении, относится к температуре приблизительно  $25^\circ C$ .

Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже.

2. Второй вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена, метила, циано и метокси;

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

где, если присутствует, заместитель в пара-положении предпочтительно выбирают из галогена, метила, циано и метокси; и

где, если присутствует, заместитель в мета-положении предпочтительно означает галоген.

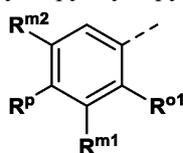
3. Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным, где

один из указанных заместителей присоединен в мета-положении указанного фенила, где указанный заместитель представляет собой галоген; и оставшийся(-еся) заместитель(-и), если присутствует(-ют), означает(-ют) галоген (в особенности, фтор); или

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

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

4. Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где  $Ar^1$  представляет собой фенильную группу структуры



(Ar-0),

где  $R^{o1}$  представляет собой водород, фтор, метил, метокси или трифторметил;

$R^{m1}$  представляет собой водород или галоген;

$R^p$  представляет собой водород, галоген, метил, циано, 3-гидроксипроп-1-ил или морфолин-4-ил; и

$R^{m2}$  представляет собой водород, галоген, метил, метокси или трифторметокси.

5. Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где  $Ar^1$  представляет собой фенильную группу структуры



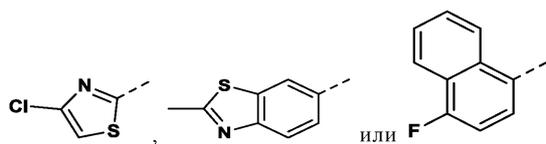
(Ar-1),

где  $R^{m2}$  представляет собой водород или фтор; и

$R^p$  представляет собой независимо галоген (в особенности, фтор или хлор), метил, циано или метокси (в частности,  $R^p$  представляет собой фтор, хлор, или метил); или

$R^{m2}$  представляет собой водород или фтор; и

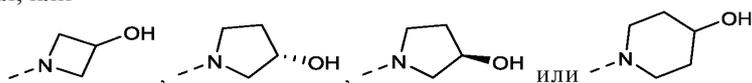




где каждая из групп А)-С) образуют отдельный подвариант осуществления; и где группа А) образуют другой подвариант осуществления.

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

- гидрокси;
- метокси; или
- O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>1X</sup>, где R<sup>1X</sup> представляет собой
- гидрокси;
- морфолин-4-ил; или



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

10. Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-7), 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 метилен.

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

13. Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-12), где  $Ag^2$  представляет собой

фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила (в особенности, метила), C<sub>1-3</sub>-фторалкила (в особенности, трифторметила), C<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), этинила и циано; или

5- или 6-членный гетероарил (в особенности, фуранил, тиофенил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, изоксазолил, пиразолил, имидазолил, пиридинил или пиримидинил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила (в особенности, метила), -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила (в особенности, -CH<sub>2</sub>-циклопропила), C<sub>1-3</sub>-фторалкила (в особенности, трифторметила), C<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси), галогена (в особенности, фтора или хлора), морфолин-4-ила и amino.

14. Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-12), где  $Ag^2$  представляет собой:

фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила (в особенности, метила), C<sub>1-3</sub>-фторалкила (в особенности, трифторметила), C<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси), галогена (в особенности, фтора или хлора) и циано; или

5- или 6-членный гетероарил (в особенности, тиофенил, пирролил, изотиазолил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила (в особенности, метила), -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила (в особенности, -CH<sub>2</sub>-циклопропила), C<sub>1-3</sub>-фторалкила (в особенности, трифторметила), C<sub>1-3</sub>-алкокси (в особенности, метокси), галогена (в особенности, фтора или хлора) и морфолин-4-ила.

15. Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-12), где  $Ag^2$  представляет собой:

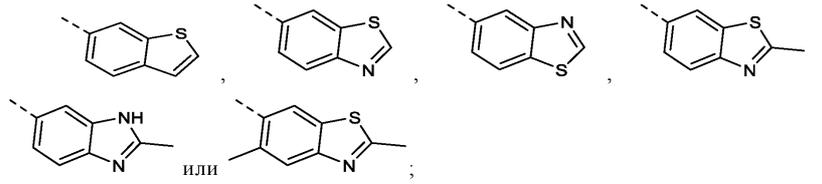
фенил, который является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-3</sub>-фторалкила (в особенности, трифторметила) и галогена; или

5- или 6-членный гетероарил (в особенности, тиофенил, пирролил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила (в особенности, метила) и C<sub>1-3</sub>-фторалкила (в особенности, трифторметила).

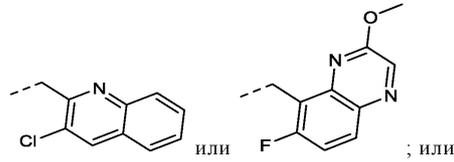
16. Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-10), где фрагмент -L- $Ag^2$  представляет собой:



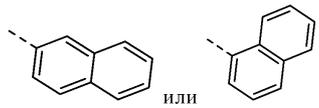
F)



G)



H)



где каждая из групп А)-Н) образуют отдельный подвариант осуществления; и где другой подвариант осуществления относится к группам А), В) и/или С).

17. Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-16), где n представляет собой целое число 1.

18. 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)-17), при рассмотрении их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений, как дополнительно описано ниже. Во избежание неверного толкования следует отметить, в особенности, что следующие варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы (I), таким образом возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

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

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

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

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

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

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, "17+16+7+1", например, относится к варианту осуществления 17), зависимому от варианта осуществления 16), зависимому от варианта осуществления 7), зависимому от варианта осуществления 1), т.е. вариант осуществления "17+16+7+1" соответствует соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), дополнительно ограниченным всеми признаками вариантов осуществления 7), 16) и 17).

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)-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-хлорпиридин-4-ил)метил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-хлорбензил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((2-амино-4-хлортиазол-5-ил)метил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-((4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-пиррол-2-ил)метил)-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-хлортиофен-2-ил)метил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-3-метокси-N-((4-метилтиазол-5-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-3-метокси-N-((2-метилтиофен-3-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-3-метокси-N-(2-метоксибензил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,6-диметоксибензил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-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)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-N-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-N-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-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-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамоил)-6-(гидрокси-симетил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1-этил-1H-пиразол-5-ил)метил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-симетил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-((1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)метил)-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-((1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-индол-2-ил)метил)-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-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорбензил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил ацетат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((6-фтор-3-метоксихиноксалин-5-ил)метил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-хлорхинолин-2-ил)метил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2-триазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-N-(3-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-N-(3-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-(метокси-d3)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-4-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-(бензо[d]тиазол-6-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-N-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-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-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(бензо[b]тиофен-6-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-бромфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-(5-хлор-2-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-(2,5-диметилбензо[d]тиазол-6-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-(2-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-циано-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-(5-бром-2-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-N-(3-(трифторметил)фенил)-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-дифторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-фтор-5-метоксифенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-фтор-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-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-фторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-N-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-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-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(бензо[d]тиазол-5-ил)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусная кислота;

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-((3-гидроксипропил)амино)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

Соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-20) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального (такого как, в особенности, перорального, например, в форме таблетки или капсулы) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

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

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения/профилактики или лечения заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем изобретении, включающему введению субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-20). В подварианте осуществления изобретения, вводимое количество находится в диапазоне от 1 мг до 1000 мг в сутки.

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

21. Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-20), которые являются пригодными для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, которые имеют отношение к связыванию галектина-3 с природ-

ными 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 Gal-3 рецептор принимает участие, является вовлеченным в этиологию или патологию заболевания, или же каким-либо иным образом ассоциирован с по меньшей мере одним симптомом заболевания.

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

фиброз органов, включающий:

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

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

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

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); гипопункцию печени;

острое почечное повреждение и хроническое заболевание почек (СКД) [в особенности СКД стадий

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

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

интерстициальные заболевания и нарушения легких (включая связанное с курением интерстициальное заболевание легких; интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с/вызванное хроническим обструктивным заболеванием легких; интерстициальную пневмонию, ассоциированную с коллагенозом сосудов (включая обычную интерстициальную пневмонию) или пневмонией);

клеточно-пролиферативные заболевания и злокачественные новообразования (включая солидные опухоли, метастазы солидных опухолей, карциномы, саркомы, миелому (и множественную миелому), лейкоз, лимфому, смешанные типы злокачественных новообразований, сосудистую фиброму, саркому Капоши, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), опухоли спинного мозга и инвазивные метастазы раковых клеток);

воспалительные и аутоиммунные заболевания и нарушения, включая хронические и острые воспалительные и аутоиммунные заболевания и нарушения (в частности, включая сепсис, Q-рикетсиоз, астму, ревматоидный артрит, множественный склероз, SLE, SSc, полимиозит, бляшковидный псориаз (включая псориаз, вызванный/ассоциированный с NASH), атопический дерматит, воспалительные ренальные заболевания/заболевания почек, такие как нефропатия (включая диабетическую нефропатию, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит), воспалительные кардиальные заболевания/заболевания сердца, воспалительные заболевания легких/связанные

с легкими воспалительные заболевания; воспалительные заболевания печени/связанные с печенью воспалительные заболевания; диабет (тип 1 или тип 2) и связанные с диабетом заболевания, такие как диабетическая васкулопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая периферическая невропатия или связанные с кожей состояния; вирусный энцефалит; и COVID-19 и его последствия);

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

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

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

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

невропатическая боль и периферическая невропатия;

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

отторжение трансплантата, включая отторжение трансплантированных органов, таких как почки, печень, сердце, легкое, поджелудочная железа, роговица и кожа; болезни "трансплантат против хозяина", обусловленные трансплантацией гематопозитических стволовых клеток; хроническое отторжение аллотрансплантата и хроническая васкулопатия аллотрансплантата; и последствия такого отторжения трансплантата.

22. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения фиброза органов, включая фиброз печени/гепатический фиброз, ренальный фиброз/фиброз почек, фиброз легких/пульмональный фиброз, фиброз сердца/кардиальный фиброз, фиброз глаза/фиброз роговицы, и фиброз кожи; а также фиброза кишечника, фиброза головы и шеи, гипертрофических рубцов и келоидов; и фиброзных осложнений после трансплантации органов.

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

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

25. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения (острых или хронических) заболеваний и нарушений печени.

26. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения интерстициальных заболеваний и нарушений легких.

27. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения глазных заболеваний и нарушений.

28. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований.

29. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения хронических или острых воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений.

30. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта.

31. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений поджелудочной железы.

32. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

33. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений головного мозга.

34. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения невропатической боли и периферической невропатии.

35. Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения

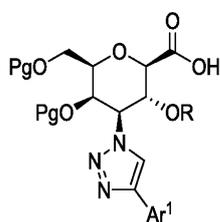
в соответствии с вариантом осуществления 21), где указанные соединения предназначены для применения для лечения отторжения трансплантата.

### Получение соединений формулы (I)

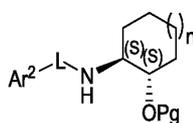
Соединения формулы (I) можно получить с помощью хорошо известных литературных методов, с помощью методов, приведенных ниже, с помощью методов, приведенных в экспериментальном разделе ниже, или с помощью аналогичных методов. Оптимальные условия реакций могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителей, но такие условия может определить специалист в данной области с помощью рутинных методик оптимизации. В некоторых случаях порядок проведения 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, целое число  $n$  и родовые группы  $R^1$ ,  $L$ ,  $Ar^1$  и  $Ar^2$  являются такими, как определено для формулы (I). Другие сокращения, используемые в настоящем изобретении, определены явным образом или являются такими, как определено в экспериментальном разделе. В некоторых случаях родовые группы  $R^1$ ,  $L$ ,  $Ar^1$  и  $Ar^2$  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).

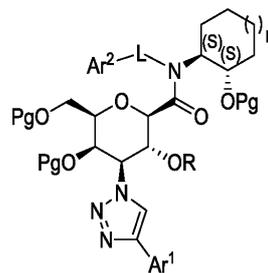
Соединения формулы (I) получают путем сочетания соединения структуры 1, где R означает либо водород, подходящую защитную группу (Pg), либо  $R^1$  (как определено для формулы (I)) с соединением структуры 2 с получением соединения структуры 3. Реакцию сочетания выполняют с использованием стандартных условий пептидного сочетания, таких как применение 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 ацетильная, триметилсилильная (TMS) или трет-бутилдиметилсилильная (TBS) группа, или бензильная группа, которые хорошо известны специалисту в данной области техники. Гидроксильные группы в положении 4 и 6 структуры 1 могут быть защищены циклическими защитными группами, такими как изопропилиденильные, бензилиденильные или бистрет-бутилсилильные группы. R означает либо водород, подходящую защитную группу (Pg), либо  $R^1$  (как определено для формулы (I)). Затем с соединений структуры 3 можно снять защиту с получением соединений формулы (I).



Структура 1



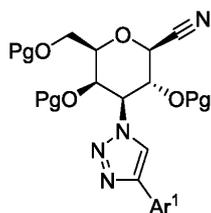
Структура 2



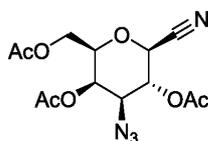
Структура 3

В случае, когда Pg представляет собой ацильную защитную группу, такую защитную группу можно отщепить в стандартных условиях, например, водой или спиртом в присутствии или отсутствие дополнительных растворителей, таких как ТГФ, диоксан и т.п. и в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$ , NaOH, LiOH. В случае, когда такая защитная группа представляет собой бензильную группу, защитную группу можно отщепить, например, водородом в присутствии катализатора, такого как Pd/C, PtO<sub>2</sub> в метаноле, ЭА, ТГФ и т.п., или их смеси, или  $BBr_3$  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. Альтернативно, силильные защитные группы удаляют в слабокислых условиях, таких как водный раствор уксусной кислоты, при температуре от к.т. до температуры дефлегмации. В случае, когда Pg означает циклическую защитную группу, такую как изо-

пропилиденильная, бензилиденильная и бис-трет-бутилсилиленильная группы, отщепление можно выполнить в кислых условиях с использованием водного раствора уксусной кислоты или ТФУ.



Структура 4

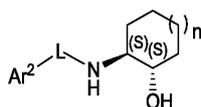


Структура 5



Структура 6

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



Структура 7

Соединения структуры 2 получают путем защиты соединений структуры 7 подходящей защитной силильной группой в стандартных условиях. Соединения структуры 7 получают с помощью функционализации

(1S,2S)-транс-2-аминоциклогексанола или

(1S,2S)-транс-2-аминоциклопентанола, например, путем восстановительного аминирования с использованием подходящего карбонильного компонента и восстановителя, такого как NaB(OAc)<sub>3</sub>H или NaCNBH<sub>3</sub>, в подходящем растворителе, таком как ДХМ, MeOH, ТГФ, ДМФА или их смеси. Альтернативно, соединения структуры 7 получают по реакции циклогексеноксида или циклопентеноксида с амином. Эта реакция приводит к образованию либо рацемических транс-аминоспиртов, либо, при ее проведении с подходящим катализатором, таким как описанный в Org. Lett. 2014, 16, 2798-2801, обеспечивает энантиомерно обогащенные производные. В случае, когда соединения структуры 7 используют в рацемической форме, диастереомеры структуры 3 или формулы 1 могут быть разделены после сочетания с соединениями структуры 1, используя методы, которые хорошо известны специалисту в данной области техники, такие как хиральная препаративная ВЭЖХ или колоночная хроматография на SiO<sub>2</sub>.

В случаях, когда соединения формулы (I) получают в виде смесей стереоизомеров, стереоизомеры могут быть разделены с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием ахиральных или хиральных неподвижных фаз, таких как колонка Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30×75 мм, или Daicel ChiralCel OJ-H (5-10 мкм), колонка Daicel ChiralPak IH (5 мкм) или AS-H (5 мкм) или IB (5 мкм), соответственно. Типичные условия хиральной ВЭЖХ представляют собой изократическую смесь элюента А (CO<sub>2</sub>) и элюента В (ДХМ/MeOH, 0.1% Et<sub>3</sub>NH в EtOH, MeOH, EtOH), при скорости потока от 0.8 до 160 мл/мин.

Экспериментальный раздел.

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

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

речисленные ниже условия.

Используемые методы определения характеристик:

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

А. ЖХ-МС (А):

Колонка Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 мкм, 2.1×50 мм, термостатированная при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А= вода + 0.04% ТФУ; растворитель В=ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 0.8 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками использовался линейный градиент):

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

Детектирование: УФ на 210 нм.

В. ЖХ-МС (В):

Колонка Waters BEH C18, 1.8 мкм, 1.2\*50 мм, термостатированная при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А= вода +13 мМ NH<sub>4</sub>OH; растворитель В=ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 0.8 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками использовался линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	1.20	1.90	2.00
Растворитель А (%)	95	95	5	5	95
Растворитель В (%)	5	5	95	95	5

Детектирование: УФ на 210 нм.

Д. ЖХ-МС (D):

Колонка Acquity UPLC CSH C18 1.7 мкм, 2.1×50 мм от Waters, термостатированная при 60°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А= вода + 0.05% муравьиной кислоты; растворитель В=ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 1 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	1.50	1.90	1.95	4.90	5.00
Растворитель А (%)	98	5	5	98	98	50
Растворитель В (%)	2	95	95	2	2	50

Детектирование: УФ 214 нм.

Е. ЖХ-МС (Е):

Колонка Acquity UPLC CSH C18 1.7 мкм, 2.1×50 мм от Waters, термостатированная при 60°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А= вода + 0.05% муравьиной кислоты; растворитель В=ацетонитрил + 0.045% муравьиной кислоты. Скорость потока элюента составляла 1 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	1.50	1.90	1.95	4.90	5.00
Растворитель А (%)	98	5	5	98	98	50
Растворитель В (%)	2	95	95	2	2	50

Детектирование: УФ 214 нм

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

С. Препаративная ЖХ-МС (I):

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

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

Детектирование 210 нм.

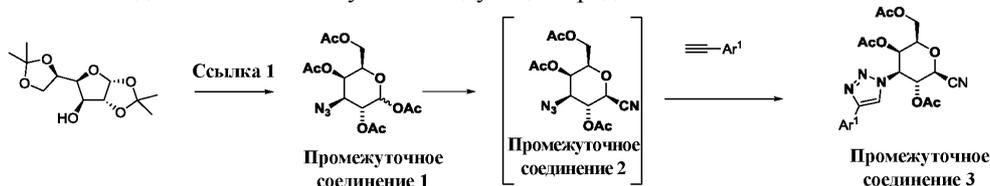
Сокращения (в контексте настоящего изобретения).

ABTS	2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
Bu	бутил (такой как в <i>n</i> BuLi = <i>n</i> -бутиллитий)
прибл.	приблизительно
КХ	колоночная хроматография на силикагеле
конц.	концентрированный
CSA	10-камфорсульфоная кислота
DBU	1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХМ	дихлорметан
DEAD	диэтил азодикарбоксилат
DIPEA	<i>N</i> -этилдиизопропиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMFA	диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
ЭА	этилацетат

EDC HCl	гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида
экв.	(молярный(-е)) эквивалент(-ы)
Et	этил
EtOH	этанол
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
ФХ	флэш-хроматография
ч	час(-ы)
HATU	гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b] пиридиния
Гепт.	гептан
HOEt	гидрат 1-гидроксibenзотриазола
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
в. в.	высокий вакуум
LAH	алюмогидрид лития
LDA	диизопропиламид лития
ЖХ	жидкостная хроматография
М	молярность [моль л <sup>-1</sup> ]
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
МС	масс-спектрокопия
мин	минута(-ы)
н.	нормальность
NaOMe	метилат натрия
NaOtBu	<i>трет</i> (третичный)-бутилат натрия
ОП	оптическая плотность
в/н	в течение ночи
орг.	органический
p-ABSA	<i>n</i> -ацетамидобензолсульфонилазид
Pd(Ph <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
PPh <sub>3</sub>	трифенилфосфин
Ph	фенил

PTSA	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота
к.т.	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
TBME	<i>tert</i> -бутилметиловый эфир
TBTU	тетрафторборат
	О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуридия
tBu	<i>tert</i> -бутил = третичный бутил
TEA	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонат
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
ТЗР	пропилфосфоновый ангидрид
t <sub>R</sub>	время удержания

А - Получение предшественников и промежуточных соединений.  
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.

(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.

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.

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 TBME (300 мл). Водн. фазу еще один раз экстрагируют с помощью TBME (200 мл) и орг. фазу два раза промывают смесью вода/соляной раствор (прибл. 5:1) и соляным раствором, и сушат над MgSC<sub>4</sub>. TBME упаривают на роторном вакуумном испарителе при 20°C. Сырое промежуточное соединение очищают путем фильтрования на SiO<sub>2</sub> (150 мл картридж, наполненный на 3/4, ДХМ/TBME 10:1). Промежуточное соединение незамедлительно используют на следующей стадии.

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

Промежуточное соединение 3a:

(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 добавляют 5-этинил-1,2,3-трифторбензол (312 мг, 21.2 ммоль, 0.8 экв.), DIPEA (13.6 мл, 79.6 ммоль, 3 экв.) и CuI (505 мг, 2.65 ммоль, 0.1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Желтую смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Наблюдают 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 ЭА (300 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Тонкодисперсные Cu остатки отфильтровывают и фильтрат промывают раствором NH<sub>4</sub>Cl (полунасыщенный) и соляным раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Остаток растирают с MeOH (прибл. 100 мл), отфильтровывают

вают и сушат в 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, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 5.64 (dd, J<sub>1</sub>= 3.1 Гц, J<sub>2</sub>=11.0 Гц, 1H), 5.51 (dd, J<sub>1</sub>=0.7 Гц, J<sub>2</sub>=3.0 Гц, 1H), 5.24 (d, J=9.9 Гц, 1H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.94 (m, 3H). ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=0.86 мин; [M+H]<sup>+</sup>=577.28

Промежуточное соединение 3b:

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

Получают по аналогии с промежуточным соединением 3а, используя подходящее производное алкина (доступное для приобретения). ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=0.95 мин; [M+H]<sup>+</sup>=479.23.

Промежуточное соединение 3с:

(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(ацетоксиметил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-цианотетрагидро-2H-пиран-3,5-диил диацетат.

Получают по аналогии с промежуточным соединением 3а, используя подходящее производное алкина (доступное для приобретения). ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=1.00 мин; [M+H]<sup>+</sup>=513.28.

Промежуточное соединение 3d:

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

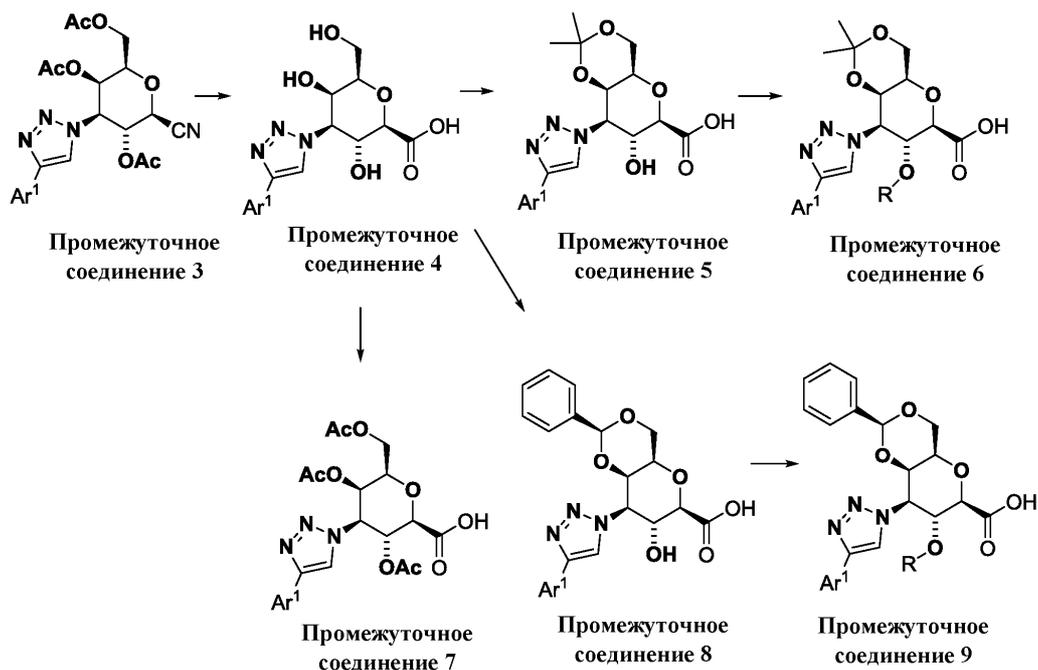
Получают по аналогии с промежуточным соединением 3а, используя подходящее производное алкина (доступное для приобретения). ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=0.98 мин; [M+H]<sup>+</sup>=493.26

Промежуточное соединение 3е:

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

Получают по аналогии с промежуточным соединением 3а, используя подходящее производное алкина (доступное для приобретения). ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=0.91 мин; [M+H]<sup>+</sup>=461.18.

Промежуточные соединения 3 дополнительно функционализируют, как показано на схеме ниже



Промежуточное соединение 4а:

(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 3а (2800 мг, 5.64 ммоль, 1 экв.) суспендируют в 25% HCl (20.6 мл, 169 ммоль, 30 экв.) и нагревают с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Раствор наносят на силикагелевую колонку MCI® (прибл. 100 мл силикагеля) с водой. Колонку элюируют водой до нейтрального pH (5 фракций по 40 мл). Соединение затем элюируют смесью H<sub>2</sub>O/MeCN (3:1). Фракции по 40 мл отбирают. Содержащие продукт фракции сперва концентрируют в вакууме для удаления MeCN и затем подвергают сублимационной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=0.59 мин; [M+H]<sup>+</sup>=390.22.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12.88-12.90 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.86 (dd, J<sup>1</sup>=6.8 Гц, J<sup>2</sup>=9.1 Гц, 2H), 5.43-5.46 (m, 1H), 5.30 (d, J=6.2 Гц, 1H), 4.84 (dd, J<sup>1</sup>=3.0 Гц, J<sup>2</sup>=10.8 Гц, 1H), 4.72 (d, J=0.5 Гц, 1H), 4.36 (t,

$J=10.0$  Гц, 1H), 3.94 (dd,  $J^1=3.0$  Гц  $J^2=6.0$  Гц, 1H), 3.85 (d,  $J=9.4$  Гц, 1H), 3.71 (t,  $J=6.5$  Гц, 1H), 3.48-3.55 (m, 2H)

Промежуточное соединение 4b:

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновая кислота.

Получают по аналогии с промежуточным соединением 4a. ЖХМС (А):  $t_R=0.55$  мин;  $[M+H]^+=371.90$

Промежуточное соединение 4с:

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновая кислота.

Получают по аналогии с промежуточным соединением 4a. ЖХМС (А):  $t_R=0.64$  мин;  $[M+H]^+=406.20$

Промежуточное соединение 4d:

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновая кислота.

Получают по аналогии с промежуточным соединением 4a. ЖХМС (А):  $t_R=0.61$  мин;  $[M+H]^+=386.17$

Промежуточное соединение 4е:

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновая кислота.

Получают по аналогии с промежуточным соединением 4a. ЖХМС (А):  $t_R=0.50$  мин;  $[M+H]^+=354.11$

Промежуточное соединение 5a:

(4Ag,6R,7R,8R)-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-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 4a (1780 мг, 4.57 ммоль, 1 экв.) растворяют в ТГФ (80 мл) и добавляют 2,2-диметоксипропан (1.17 мл, 9.14 ммоль, 2 экв.) с последующим добавлением моногидрата PTSA (16.1 мг, 0.0914 ммоль, 0.02 экв.) при к.т.

Смесь нагревают до  $75^\circ\text{C}$  в течение 1.5 ч и 20-25 мл растворителя отгоняют с использованием прибора Дина-Старка. Раствор охлаждают до к.т. и затем разбавляют ЭА и промывают 10% раствором лимонной кислоты, водой и соляным раствором. Орг. слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде безжелевого твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R=0.8$  мин;  $[M+H]^+=430.20$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 12.85-13.10 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.88 (dd,  $J^1=9.1$  Гц,  $J^2=6.8$  Гц, 2H), 5.45-5.59 (m, 1H), 4.98 (dd,  $J^1=10.7$  Гц,  $J^2=3.4$  Гц, 1H), 4.32-4.38 (m, 2H), 4.01-4.03 (m, 1H), 3.94 (d,  $J=9.3$  Гц, 1H), 3.71-3.76 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)

Промежуточное соединение 5b:

(4Ag,6R,7R,8R,8Ag)-8-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Получают по аналогии с промежуточным соединением 5a. ЖХМС (А):  $t_R=0.76$  мин;  $[M+H]^+=412.29$

Промежуточное соединение 5с:

(4Ag,6R,7R,8R,8Ag)-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Получают по аналогии с промежуточным соединением 5a. ЖХМС (А):  $t_R=0.84$  мин;  $[M+H]^+=446.24$

Промежуточное соединение 5d:

(4Ag,6R,7R,8R,8Ag)-8-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Получают по аналогии с промежуточным соединением 5a. ЖХМС (А):  $t_R=0.81$  мин;  $[M+H]^+=426.27$

Промежуточное соединение 5е:

(4Ag,6R,7R,8R,8Ag)-8-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Получают по аналогии с промежуточным соединением 5a. ЖХМС (А):  $t_R=0.72$  мин;  $[M+H]^+=394.19$

Промежуточное соединение 6a:

(4Ag,6R,7R,8R,8Ag)-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.

Стадия I: метил

(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.

Раствор промежуточного соединения 5a (3180 мг, 7.41 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (сухой) (14.8 мл) и ТГФ (сухой) (29.6 мл) охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют диметилсульфат\* 99.8% (1.44 мл, 15.2 ммоль, 2.05 экв.) с последующим добавлением NaH (55% дисперсия в минеральном масле) (622 мг, 15.6 ммоль, 2.1 экв.). Смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин и затем при к.т. в течение 3 ч. Смесь охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  снова и гасят путем добавления насыщ. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Смесь разбавляют водой и ЭА и слои разделяют. Орг. слой промывают водой и соляным раствором, и водн. слой один раз повторно экстрагируют с

помощью ЭА. Объединенные орг. слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остаток осаждают из смеси ТВМЕ/Гепт. и бесцветное твердое вещество отфильтровывают и промывают небольшим количеством ТВМЕ и сушат в в.в. Целевой сложный метиловый эфир выделяют в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R=0.98$  мин;  $[M+H]^+=458.22$ .

\* В качестве реагента можно использовать йодметан, с таким же успехом обеспечивающим тот же самый продукт.

Стадия 2:

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

Промежуточное соединение со стадии 1 (1546 мг, 3.38 ммоль, 1 экв.) растворяют в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O 3:2:1 (34.1 мл) и добавляют моногидрат гидроксид лития (217 мг, 5.07 ммоль, 1.5 экв.) при к.т.

Смесь перемешивают при к.т. в течение 4 ч. Смесь разбавляют водой, подкисляют 0.1 н. HCl и два раза экстрагируют с помощью ЭА. Орг. слои промывают соляным раствором, объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток растирают в ТВМЕ. Белое твердое вещество отфильтровывают и промывают ТВМЕ и сушат в в.в. с получением целевого промежуточного соединения в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R=0.87$  мин;  $[M+H]^+=444.25$ .

Промежуточное соединение 6b:

(4Ar,6R,7R,8S,8Ar)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-((триметилсилил)окси)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 5a (2000 мг, 4.66 ммоль, 1 экв.) и 2,6-лутидина (0.192 мл, 1.63 ммоль, 3.5 экв.) в сухом ДХМ (5 мл) по каплям добавляют триметилсилил трифторметансульфонат (0.255 мл, 1.4 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 4.5 ч. Снова добавляют 2,6-лутидин (1.09 мл, 9.32 ммоль, 2 экв.) и триметилсилил трифторметансульфонат (1.69 мл, 9.32 ммоль, 2 экв.) при 0°C, и перемешивание продолжают при 0°C. Снова добавляют 2,6-лутидин (1.09 мл, 9.32 ммоль, 2 экв.) и триметилсилил трифторметансульфонат (0.506 мл, 2.79 ммоль, 0.6 экв.), и перемешивание продолжают в течение 1 ч. Смесь разбавляют ДХМ и гасят водой при 0°C. Слои разделяют и орг. слой один раз промывают водой и соляным раствором. Орг. слой фильтруют через фазоразделитель и упаривают. Сырое вещество сушат в в.в. и используют без очистки из-за его нестабильности.

Промежуточное соединение 6c:

(4Ar,6R,7R,8S,8Ar)-7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диокси n-6-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 5a (50 мг, 0.116 ммоль, 1 экв.) в сухом ДХМ (1 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0°C добавляют 2,6-лутидин (0.0274 мл, 0.233 ммоль, 2 экв.) с последующим добавлением трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфоната (0.03 мл, 0.128 ммоль, 1.1 экв.). Оранжевый раствор затем перемешивают при 0°C в течение 1.5 ч. Смесь перемешивают при к.т. в/н. Снова добавляют трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0.0267 мл, 0.116 ммоль, 1 экв.) и 2,6-лутидин (0.0271 мл, 0.233 ммоль, 2 экв.) при 0°C, и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь гасят 10% раствором лимонной кислоты и два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные орг. слои сушат с использованием фазоразделителя и затем концентрируют при пониженном давлении. Реакционную смесь растворяют в смеси MeCN/вода 1/1 (1 мл) и обрабатывают HCOOH (0.5 мл). Суспензию перемешивают при к.т. в течение 1 ч и затем фильтруют. Твердое вещество очищают с помощью ФХ, используя CombiFlash (4 г SiO<sub>2</sub> колонка; градиент: от Гепт. до Гепт./ЭА 1/2 за 15 мин) с получением целевого продукта в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R=1.07$  мин;  $[M+H]^+=544.30$ .

Промежуточное соединение 6d:

(4Ar,6R,7R,8S,8Ar)-7-ацетокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 5a (500 мг, 1.16 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (11.6 мл) и ТЕА (0.648 мл, 4.66 ммоль, 4 экв.) добавляют Ac<sub>2</sub>O (0.22 мл, 2.33 ммоль, 2 экв.) с последующим добавлением DMAP (14.2 мг, 0.116 ммоль, 0.1 экв.). Смесь перемешивают при к.т. в/н. Смесь разбавляют водой и ДХМ. Значение pH осторожно доводят до 5-6 с помощью 10% раствора лимонной кислоты и слои разделяют. Водн. слой один раз повторно экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные орг. слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток осаждают из смеси ТВМЕ/Гепт. + небольшое количество MeOH. Бесцветное твердое вещество отфильтровывают и промывают ТВМЕ с получением целевого промежуточного соединения в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R=0.87$  мин;  $[M+H]^+=472.11$ .

Промежуточное соединение 6e:

(4Ar,6R,7R,8S,8Ar)-7-ацетокси-8-(4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгекса-

гидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Получают из 5b по аналогии с промежуточным соединением 6d. ЖХМС (А):  $t_R=0.83$  мин;  $[M+H]^+=454.01$

Промежуточное соединение 6f:

(4Ar,6R,7R,8S,8Ar)-7-ацетокси-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Получают из 5c по аналогии с промежуточным соединением 6d. ЖХМС (А):  $t_R=0.90$  мин;  $[M+H]^+=487.96$ .

Промежуточное соединение 6g:

(4Ar,6R,7R,8S,8Ar)-7-ацетокси-8-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Получают из 5d по аналогии с промежуточным соединением 6d. ЖХМС (А):  $t_R=0.88$  мин;  $[M+H]^+=468.09$ .

Промежуточное соединение 6h:

(4Ar,6R,7R,8S,8Ar)-7-ацетокси-8-(4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Получают из 5e по аналогии с промежуточным соединением 6d. ЖХМС (А):  $t_R=0.79$  мин;  $[M+H]^+=436.04$ .

Промежуточное соединение 7a:

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновая кислота.

К суспензии промежуточного соединения 4a (1500 мг, 3.85 ммоль, 1 экв.) в  $Ac_2O$  (2.04 мл, 21.2 ммоль, 5.5 экв.) добавляют 70% раствор перхлорной кислоты в воде (0.00831 мл, 0.0963 ммоль, 0.025 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин и затем дают нагреться до к.т. и перемешивают в/н. Смесь охлаждают до 0°C и разбавляют водой (50 мл) и ТГФ (5 мл). Смеси дают нагреться до к.т. (26°C, экзотермический гидролиз).

Смесь охлаждают до 0-5°C и осажденный продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат в в.в. в/н с получением продукта в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R=0.85$  мин;  $[M+H]^+=516.13$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 13.38 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.70-7.95 (m, 2H), 5.73 (dd,  $J^1=11.0$  Гц,  $J^2=9.5$  Гц), 2.08 (s, 5.67 (dd,  $J^1=11.1$  Гц,  $J^2=3.2$  Гц), 5.42-5.45 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.36 (d,  $J=9.5$  Гц, 1H), 4.08 (dd,  $J^1=11.5$  Гц,  $J^2=5.6$  Гц, 1H), 4.04 (dd,  $J^1=11.5$  Гц,  $J^2=7.0$ , 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H).

Промежуточное соединение 8a:

(2S,4Ar,6R,7R,8R,8Ar)-7-гидрокси-2-фенил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 4a (1 г, 2.57 ммоль) растворяют в MeCN (50 мл). Добавляют диметил-ацеталь бенальдегида (1 мл) с последующим добавлением PTSA (0.035 г, 0.07 экв.). Смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между ЭА и насыщ. раствором  $NH_4Cl$ . Орг. фазу сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют с получением целевого промежуточного соединения в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (А):  $t_R=0.89$  мин;  $[M+H]^+=478.17$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 12.17-13.30 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.84 (dd,  $J^1=9.0$  Гц,  $J^2=6.8$  Гц, 2H), 7.32-7.36 (m, 4H), 5.54 (s, 1H), 5.15 (dd,  $J^1=10.7$  Гц,  $J^2=3.5$  Гц, 1H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.02 (d,  $J=9.4$  Гц, 1H), 3.93 (m, 1H).

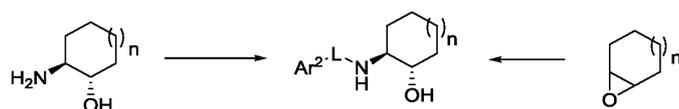
Промежуточное соединение 9a:

(2S,4Ar,6R,7R,8S,8Ar)-7-ацетокси-2-фенил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 8a (1.13 г, 2.37 ммоль, 1 экв.) растворяют в ДХМ (30 мл) и добавляют ТЕА (1.3 мл, 9.47 ммоль, 4 экв.) и ангидрид уксусной кислоты (0.447 мл, 4.73 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивают при к.т. в/н. Добавляют насыщ. раствор  $NH_4Cl$  (20 мл) и полученную в результате смесь перемешивают при к.т. в течение 10 мин. Полученный в результате осадок отфильтровывают и промывают ДХМ и водой. Сырой продукт, высушенный в в.в., все еще содержит некоторое количество солей. В связи с этим твердое вещество промывают раствором лимонной кислоты (10%) и водой и снова сушат в в.в. ЖХМС (А):  $t_R=0.94$  мин;  $[M+H]^+=520.16$ .

Получение промежуточных соединений структуры 7 и структуры 2 Промежуточные соединения структуры 7 получают с помощью а) реакции восстановительного аминирования 2-аминоциклогексанола или

2-аминоциклогептанола с альдегидом, б) реакции алкилирования алкилгалогенидом или в) реакции раскрытия эпоксидного цикла, как показано ниже



Промежуточное соединение 10:

(1S,2S)-2-((3-хлорбензил)амино)циклогексан-1-ол.

К раствору гидрохлорида цис-2-аминоциклогексанола (100 мг, 0.868 ммоль, 1 экв.) в смеси ДХМ/МеОН 4/1 (2.5 мл) добавляют 3-хлорбензальдегид (0.109 мл, 0.955 ммоль, 1.1 экв.) при к.т. К полученному в результате раствору в атмосфере азота добавляют цианоборогидрид натрия (68.9 мг, 1.04 ммоль, 1.2 экв.) при к.т., и раствор перемешивают при к.т. в течение 4 ч. Снова добавляют цианоборогидрид натрия (28.7 мг, 0.434 ммоль, 0.5 экв.) при к.т., и смесь перемешивают при к.т. в течение ночи. Смесь гасят водой и подщелачивают 25% водн. раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные орг. слои упаривают. Остаток повторно растворяют в MeCN и подщелачивают 25% водн. раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Продукт очищают с помощью преп. ЖХМС (I). Содержащие продукт фракции подвергают сублимационной сушке с получением целевого аминспирта в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (A):  $t_R=0.58$  мин;  $[\text{M}+\text{H}]^+=240.25$ .

Следующие промежуточные соединения получают по аналогии с методикой получения Промежуточного соединения 10:

Промежут. соединение	Соединение	$t_R$ [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
11	(1S,2S)-2-((3-этилбензил)амино)циклогексан-1-ол	0.58 (A)	230.33
12	(1S,2S)-2-((фенэтиламино)циклогексан-1-ол	0.56 (A)	220.38
13	(1S,2S)-2-((4-хлорбензил)амино)циклогексан-1-ол	0.57 (A)	240.27
14	(1S,2S)-2-((2-хлорбензил)амино)циклогексан-1-ол	0.56 (A)	240.28
15	(1S,2S)-2-((2-(трифторметил)бензил)амино)циклогексан-1-ол	0.6 (A)	274.01
16	(1S,2S)-2-(((3-хлорпиридин-4-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.44 (A)	241.26
17	(1S,2S)-2-(((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.49 (A)	275.23
18	(1S,2S)-2-(((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.49 (A)	275.23
19	(1S,2S)-2-(((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.55 (A)	275.24
20	(1S,2S)-2-(((2-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.46 (B)	210.35
21	(1S,2S)-2-(((2-амино-4-хлортиазол-5-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.6 (B)	262.16
22	(1S,2S)-2-((изоксазол-4-илметил)амино)циклогексан-1-ол	0.53 (B)	197.36
23	(1S,2S)-2-(((5-хлорфуран-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.8 (B)	230.22
24	(1S,2S)-2-((изотиазол-4-илметил)амино)циклогексан-1-ол	0.57 (B)	213.17
25	(1S,2S)-2-(((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.49 (B)	210.26
26	(1S,2S)-2-(((2-бромтиазол-4-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.71 (B)	291.13
27	(1S,2S)-2-(((2-морфолинотиазол-5-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.53 (B)	298.17
28	(1S,2S)-2-(((5-хлортиофен-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.91 (B)	246.12
29	(1S,2S)-2-(((5-хлортиазол-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.77 (B)	247.12
30	(1S,2S)-2-(((1-метил-1H-пирозол-3-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол	0.52 (B)	210.34

Получение соединений структуры 2, защищенных силильной защитной группой:

Соединения структуры 7 можно дополнительно защитить по гидроксигруппе, следуя приведенным ниже методикам.

Промежуточное соединение 31:

(1S,2S)-N-(2-(трифторметил)бензил)-2-((триметилсилил)окси)циклогексан-1-амин

К раствору промежуточного соединения 15 (556 мг, 2.03 ммоль, 1 экв.) и 2,6-лутидина (0.479 мл, 4.07 ммоль, 2 экв.) в сухом ДХМ (10 мл) при 0°C по каплям добавляют 99% триметилсилил трифторметансульфонат (0.558 мл, 3.05 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин и затем дают нагреться до к.т. Смесь гасят водой и два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные орг. слои сушат с использованием фазоразделителя и затем концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество абсорбируют на изолоте и очищают с помощью ФХ CombiFlash (12 г колонка RediSep, 0-100% ЭА в гепт. в течение 10 мин) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (545 мг) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (B):  $t_R=1.41$  мин;  $[\text{M}+\text{H}]^+=346.23$ .

Промежуточное соединение 32:

(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(2-(трифторметил)бензил)циклогексан-1-амин.

К раствору промежуточного соединения 15 (2000 мг, 7.32 ммоль, 1 экв.) и 2,6-лутидина (1.7 мл, 14.6 ммоль, 2 экв.) в сухом ДХМ (80 мл) при 0°C по каплям добавляют трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (2.52 мл, 11 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин и затем дают нагреться до к.т. Смесь гасят водой и два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные орг. слои сушат с использованием фазоразделителя и затем концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество абсорбируют на изолоте и очищают с помощью ФХ CombiFlash (40 г колонка RediSep, 0-100% ЭА в гепт. в течение 10 мин) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде желтоватого масла.

ЖХМС (А):  $t_R=0.96$  мин;  $[M+H]^+=388.27$ .

Следующие промежуточные соединения получают аналогичным образом:

Проме- жу- т.г. соед.	Соединение	$t_R$ [мин] (ЖХ-М С)	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
33	(1S,2S)-N-(2-хлорбензил)-2-((триметилсилил)окси)циклогексан-1-амин	1.37 (B)	312.31
34	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((3-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.96 (A)	389.28
35	(1S,2S)-N-((4,6-диметоксипиримидин-5-ил)метил)-2-((триметилсилил)окси)циклогексан-1-амин	1.16 (B)	340.27
36	(1S,2S)-N-(4-метилпиримидин-5-ил)метил)-2-((триметилсилил)окси)циклогексан-1-амин	0.98 (B)	294.29
37	трет-бутил 4-(((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)амино)метил)-5-метил-1H-имидазол-1-карбоксилат	0.98 (A)	424.43
38	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-хлоризотиазол-5-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.87 (A)	361.22
39	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((3-метилтиофен-2-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.93 (A)	340.30
40	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((1-метил-1H-пиррол-2-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.92 (A)	323.37
41	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((3-хлортиофен-2-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.94 (A)	360.23
42	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-метилтиазол-5-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.84 (A)	341.30
43	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.79 (A)	324.36
44	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((2-метилтиофен-3-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.94 (A)	340.31
45	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(2-метоксибензил)циклогексан-1-амин	0.96 (A)	350.22
46	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(2,6-диметоксибензил)циклогексан-1-амин	1.00 (A)	380.21
47	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((1-этил-1H-пирразол-5-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.85 (A)	337.74
48	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((1-изопропил-1H-пирразол-5-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.89 (A)	352.31
49	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((1-(циклопропилметил)-1H-пирразол-5-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.90 (A)	364.15
50	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((1,3-диметил-1H-пирразол-5-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.85 (A)	338.02
51	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((1-метил-1H-индол-2-ил)метил)циклогексан-1-амин	0.99 (A)	373.33
52	(1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-хлорбензил)циклогексан-1-амин	0.95 (A)	353.96

Промежуточное соединение 53:

(1S,2S)-2-(((4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол.

Стадия 1: (4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метанол.

4-(Трифторметил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (1000 мг, 5.21 ммоль, 1 экв.) растворяют в ТГФ (26 мл, 26 ммоль, 5 экв.) и охлаждают до -10°C (баня с сухим льдом). Добавляют 4-метилморфолин (1.17 мл, 10.4 ммоль, 2 экв.) при температуре от -15 до -10°C с последующим добавлением этилхлорформиата (0.77 мл, 7.81 ммоль, 1.5 экв.) при внутренней температуре от -20 до -10°C. Медленно добавляют ТГФ (10 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -10°C, для улучшения перемешивания. Смесь выдерживают при -10°C в течение 30 мин. Спустя 30 мин добавляют борогидрид натрия (761 мг, 19.5 ммоль, 3 экв.) при -10°C и перемешивание при этой температуре продолжают в течение 5 мин. Затем баню с сухим льдом заменяют на ледяную баню, и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (30 мл), подкисляют с помощью 10% раствора лимонной кислоты до pH 4-5 и затем экстрагируют н-бутанолом (3x). Орг. слои объединяют, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением сырого оранжевого масла, которое все еще содержит некоторое количество солей. Смесь суспендируют в ДХМ и соли отфильтровывают. Фильтрат концентрируют и остаток очищают с помощью ФХ CombiFlash (12 г колонка RediSep, 10-100% ЭА в гепт.). Промежуточный спирт выделяют в виде желтого масла.

ЖХМС (А):  $t_R=0.49$  мин;  $[M+H]^+=220.3$ .

Стадия 2: 4-(трифторметил)пиримидин-5-карбальдегид.

Вышеупомянутый спирт (365 мг, 2.05 ммоль, 1 экв.) растворяют в ДХМ (15 мл) и добавляют активированный оксид марганца(IV), (3001 мг, 29.3 ммоль, 14.32 экв.) при к.т. Смесь перемешивают при к.т. в/н. Смесь фильтруют через стекловолоконный фильтр и фильтрат упаривают с получением указанного в заголовке альдегида в виде желтого масла.

Стадия 3:

(1S,2S)-2-(((4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)амино)циклогексан-1-ол.

(1S,2S)-2-Аминоциклогексанол (150 мг, 1.26 ммоль, 1 экв.) и вышеупомянутый альдегид (245 мг, 1.39 ммоль, 1.1 экв.) растворяют в смеси ДХМ/MeOH 4/1 (5 мл) и порциями добавляют цианоборогидрид натрия (100 мг, 1.52 ммоль, 1.2 экв.) при к.т. Смесь перемешивают при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляют ДХМ и осторожно гасят водой. Смесь подщелачивают 25% раствором NH<sub>4</sub>OH и слои разделяют (фазоразделитель). Органический слой концентрируют и сырой продукт очищают с помощью ФХ (CombiFlash, 4 г колонка RediSep, 0-10% MeOH в ЭА) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде желтого масла.

ЖХМС (А):  $t_R=0.46$  мин;  $[M+H]^+=276.27$

Промежуточное соединение 54:

рац-N-((1R\*,2R\*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3,4-дифторанилин.

Стадия 1: рац-(1R\*,2R\*)-2-((3,4-дифторфенил)амино)циклогексан-1-ол.

Циклогексеноксид (0.258 мл, 2.5 ммоль, 1 экв.) и 3,4-дифторанилин (391 мг, 3 ммоль, 1.2 экв.) смешивают с водой (4 мл) и нагревают при 90°C в/н. Смесь разбавляют водой и ЭА и орг. фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют. Продукт очищают с помощью ФХ (Гепт./ЭА 4:1-1:1) с получением целевого аминоспирта в виде коричневого масла.

ЖХМС (А):  $t_R=0.71$  мин;  $[M+H]^+=228.24$ .

Стадия 2: рац-N-((1R\*,2R\*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3,4-дифторанилин

К раствору промежуточного соединения со стадии 1 (320 мг, 1.41 ммоль, 1 экв.) и 2,6-лутидина (0.328 мл, 2.82 ммоль, 2 экв.) в сухом ДХМ (14.1 мл) по каплям добавляют трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0.485 мл, 2.11 ммоль, 1.5 экв.) при 0°C в течение 5 мин. Смесь разбавляют 10 мл воды. Слои разделяют (фазоразделитель) и водн. фазу два раза повторно экстрагируют с помощью 5 мл ДХМ. Орг. слой упаривают и сушат в в.в. в/н. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (CombiFlash, 12 г колонка RediSep, 0-50% ЭА в гепт.) с получением целевого промежуточного соединения в виде оранжевого масла.

ЖХМС (А):  $t_R=1.27$  мин;  $[M+H]^+=342.00$ .

Следующие соединения получают по аналогии с промежуточным соединением 54, стадии 1 и 2.

Проме- жут. соед.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] (ЖХ-МС А)	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
55	рац-N-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-хлоранилин	1.30	340.17
56	рац-N-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3,5-дихлоранилин	1.33	374.12
57	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-метоксанилин	1.17	336.17
58	3-(((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)амино)-5-хлорбензонитрил	1.27	365.15
59	3-бром-5-(((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)амино)бензонитрил	1.27	408.94
60	рац-3-(((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)амино)-5-метилбензонитрил	1.26	345.2
61	3-(((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)амино)-5-метоксибензонитрил	1.26	361.1
62	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-хлор-5-метиланилин	1.30	353.92
63	3-бром-N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)анилин	1.31	358.64
64	рац-3-(((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)амино)бензонитрил	1.24	331.17
65	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-5-хлор-2-метиланилин	1.32	354.13
66	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-хлор-4-фторанилин	1.29	358.12
67	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-хлор-4-(трифторметил)анилин	1.32	408.09
68	рац-3-бром-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-4-фторанилин	1.28	402.06
69	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)бензо[d]тиазол-6-амин	1.25	363.13
70	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-2-метилбензо[d]тиазол-6-амин	1.23	377.14
71	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-хлор-5-(трифторметил)анилин	1.31	408.13
72	рац-3-бром-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-5-хлоранилин	1.33	420.01
73	рац-3,5-дибром-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)анилин	1.34	463.92
74	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3,4-дихлоранилин	1.32	374.06
75	рац-3-бром-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-4-хлоранилин	1.32	419.99

76	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)анилин	1.12	306.18
77	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)бензо[b]тиофен-6-амин	1.2	362.04
78	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-хлор-5-метоксианилин	1.29	369.81
79	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-5-хлор-2-фторанилин	1.31	357.91
80	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-2,5-диметилбензо[d]тиазол-6-амин	1.25	391.18
81	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-2-хлорбензо[d]тиазол-6-амин	1.29	397.11
82	рац-5-бром-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-2-метиланилин	1.31	400.1
83	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-4-хлоранилин	1.27	340.07
84	рац-3-(((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)амино)-5-фторбензонитрил	1.24	349.18
85	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-фторанилин	1.26	324.21
86	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-(трифторметил)анилин	1.29	374.2
87	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3,5-дифторанилин	1.27	342.15
88	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-фтор-5-метоксианилин	1.25	353.95
89	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-фтор-5-метиланилин	1.28	337.95
90	3-бром-N-((1R,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-5-фторанилин	1.3	401.8
91	N-((1R,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-хлор-5-фторанилин	1.3	358.18
92	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-метиланилин	1.12	320.25
93	рац-N-((1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-амин	0.91	360.23
94	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-2,3-дифторанилин	1.26	342.14
95	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-6-фтор-3-метоксикиноксалин-5-амин	0.98	420.18
96	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-3-хлорхинолин-2-амин	1.01	405.14
97	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)пиридин-2-амин	0.87	307.12
129	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)нафталин-2-амин	1.28	356.13
130	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)нафталин-1-амин	1.29	356.13
131	N-((1S,2S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-амин	0.88	324.17
132 *	рац-(1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-хлорфенил)циклогептан-1-амин	1.36	353.82
133 *	рац-(1R,2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3,5-дихлорфенил)циклогептан-1-амин	1.39	388.20

\* получен из циклогептеноксида.

Промежуточное соединение 98: метил

(4Ag,6R,7R,8R,8Ag)-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 раствору промежуточного соединения 5a (120 мг 0.279 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2.4 мл) добавляют NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 11.3 мг, 0.282 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 0.5 ч при к.т. Добавляют диметилсульфат (0.029 мл, 0.307 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при к.т. Смесь охлаждают и гасят водой, два раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные орг. слои промывают насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл), сушат с помощью MgSO<sub>4</sub> и упаривают. Продукт очищают с помощью CombiFlash, 24 г колонка RediSep, 0 - 100% этилацетат в гексане. Продукт выделяют в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=0.88 мин; [M+H]<sup>+</sup>=444.20.

Промежуточное соединение 99: метил

(4Ag,6R,7R,8R,8Ag)-7-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диокси-н-6-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 98 (650 мг, 1.47 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) при к.т. добавляют трет-бутил бромацетат (409 мг, 2.05 ммоль) и NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 78 мг, 2.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2.5 ч при к.т. Смесь охлаждают и гасят водой, два раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные орг. слои промывают насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл), сушат с помощью MgSO<sub>4</sub> и упаривают. Продукт очищают с помощью CombiFlash, 24 г колонка RediSep, 0 - 100% этилацетат в гексане. Продукт выделяют в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=1.05 мин; [M+H]<sup>+</sup>=558.01.

Промежуточное соединение 100a:

(4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтоксид)-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.

К раствору промежуточного соединения 99 (673 мг, 1.21 ммоль, 1 экв.) в ТГФ, MeOH, H<sub>2</sub>O (21 мл, 3:2:1) при 0°C добавляют LiOH (44 мг, 1.81 ммоль), и смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют дополнительное количество LiOH (44 мг, 1.81 ммоль), и смесь перемешивают в течение 0.5 ч. Для поддержания pH 4 добавляют 1 н. водн. раствор HCl, и смесь два раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные орг. слои промывают насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл), сушат с помощью MgSO<sub>4</sub> и упаривают. Продукт выделяют в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=0.96 мин; [M+H]<sup>+</sup>=543.99.

Промежуточное соединение 100b:

(4Ag,6R,7R,8R,8Ag)-7-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтоксид)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота.

Это соединение получают по аналогии с Промежуточным соединением 100a из соответствующей кислоты.

Промежуточное соединение 101: трет-бутил

2-(((4Ag,6R,7R,8R,8Ag)-6-(((1S,2S)-2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-циклогексил)(3,5-дихлорфенил)карбамоил)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ил)окси) ацетат.

Соединение получают из промежуточного соединения 100a и Промежуточного соединения 56 в соответствии с общей методикой В.

ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=1.43 мин; [M+H]<sup>+</sup>=899.17.

Промежуточное соединение 102: трет-бутил

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

К раствору промежуточного соединения 101 (450 мг, 0.50 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) и воде (12 мл) при 0°C по каплям добавляют ТФУ (3.1 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч. Для поддержания pH 8 добавляют насыщ. водн. раствор NaHCO<sub>3</sub>, и смесь два раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные орг. слои промывают насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл), сушат с помощью MgSO<sub>4</sub> и упаривают. Продукт выделяют в виде желтоватого масла. ЖХМС (А): t<sub>R</sub>=1.10 мин; [M+H]<sup>+</sup>=745.19.

Следующие промежуточные соединения получают по 2-х стадийной методике из соответствующих исходных веществ по аналогии с кислотой ба.

Промежут. соед.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин] (ЖХ-МС А)	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
103a	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.89	460.09
103b	метил (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоксилат	0.91	460.06
104a	(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
104b	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.83	445.96
104c	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-ацетокси-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.90	487.96
105a	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.90	503.91
105b	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.83	491.85
106a	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.87	487.92
106b	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.80	473.91
107	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фтор-2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.83	421.91
108	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(5-фтор-2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.81	437.75
109	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-бром-5-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.88	486.02
110	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.81	425.99
111	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.83	421.97
112	(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
113	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4,5-дифтор-2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.85	456.09
114	(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
115	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.89	460.03
116	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.86	441.86
117	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.91	476.09
118	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.82	433.02

119	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.88	460.06
120	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.86	456.08
121	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3-метоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.83	453.69
122	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3-(трифторметокси)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.94	508.00
123	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фтор-5-метилфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.83	422.00
124	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.80	461.08
125	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-фторнафталин-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.87	458.01
126a	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.73	430.98
126b	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.64	416.90
127	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлорфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.84	424.02
128	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бромфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-карбоновая кислота	0.86	469.54

В - Получение соединений примеров.

Общая методика А: амидное сочетание с помощью ТЗР.

К раствору кислотного компонента (1 экв.) и аминного промежуточного соединения (1.1 экв.) в ДМФА (5 мл/ммоль) добавляют DIPEA (1.5 экв.) и ТЗР (50% раствор в ЭА, 1.5 экв.), и смесь перемешивают при к.т. до полного превращения. После обработки водой (ЭА/разб. HCl) продукты очищают, как описано в общих методах.

Общая методика В: амидное сочетание с помощью POCl<sub>3</sub>/пиридин К раствору кислотного компонента (1 экв.) и промежуточного соединения -амин (1.2 экв.) в ДХМ (10 мл/ммоль) при 0°C по каплям добавляют оксихлорид фосфора(V) (1М раствор в пиридине, 0.451 мл, 0.451 ммоль, 1 экв.) в течение 2-3 мин. Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин и затем дают медленно нагреться до к.т. После завершения реакции, смесь гасят с помощью 10% раствора лимонной кислоты и два раза экстрагируют с помощью ЭА. Орг. слои промывают соляным раствором. Объединенные орг. слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Продукты очищают, как описано в общих методах.

Общая методика С: снятие защиты с помощью воды, раствора AcOH.

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

Общая методика D: снятие защиты с помощью CSA в MeOH.

CSA (0.1 экв.) добавляют к изопропилиден-защищенному промежуточному соединению (1 экв.) в MeOH (5 мл/ммоль), и нагревают с обратным холодильником до полного завершения реакции. Продукты очищают, как описано в общих методах.

Общая методика E: снятие ацетатной защиты с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeOH.

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

Соединения примеров, которые перечислены в таблице 1 ниже, получают путем использования любой из вышеупомянутых методик А или В в сочетании с кислотами 1-9, 98-128 и аминами 10-97, 129-133. Конечные соединения получают путем снятия защиты с использованием методик С, D или E.

Таблица 1

Пр им.	Соединение	t <sub>R</sub> [мин ] (ЖХ- МС)	Дан-н ые МС m/z [M+H] +
1	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-бензил-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.86 (A)	577.23
2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорбензил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90 (A)	611.01
3	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-этинилбензил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89 (A)	601.22
4	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-фенэтил-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.89 (A)	591.26
5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(4-хлорбензил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90 (A)	611.03
6	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-хлорбензил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.90 (A)	611.25





	етил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил ацетат		
52	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)((1-метил-1Н-пирозол-5-ил)метил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил ацетат	0.74 (A)	587.18
53	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорбензил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид	0.98 (A)	624.96
54	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил ацетат [1,3-дидезокси-2-О-ацетил-3-[4-(4-метил-3,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3-трифторметилфенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)]-β-D-галактопираноза-1-карбоксамид]	1.00 (A)	683.20
55	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил ацетат	0.99 (A)	687.02
56	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-дифторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид [1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3,4-дифторфенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)]-β-D-галактопираноза-1-карбоксамид]	0.96 (A)	612.99
Сс ыл. Пр им. 57	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-дифторфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид	0.92 (A)	612.99
58	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид [1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3-хлорфенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)]-β-D-галактопираноза-1-карбоксамид]	0.97 (A)	611.01
Сс ыл. Пр им. 59	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид	0.94 (A)	611.02
60	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид [1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-N-(3,5-дихлорфенил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)]-β-D-галактопираноза-1-карбоксамид]	1.01 (A)	645.01
Сс ыл. Пр им. 61	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид	0.98 (A)	644.92
62	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил ацетат	1.10 (D)	651.50
63	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил ацетат	1.13 (D)	669.50
64	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((6-фтор-3-метоксихинокалин-5-ил)метил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид	1.11 (E)	691.37
65	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-хлорхинолин-2-ил)метил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид	1.20 (D)	676.32
66	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид	1.13 (D)	661.26
67	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид	1.14 (D)	661.50
68	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил ацетат	1.20 (E)	703.39
69	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3,5-дигидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид	1.14 (D)	706.60











191	гидрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(2-метилбензо[d]триазол-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	1.11 (E)	664.00
192	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(4-фторнафталин-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	1.25 (E)	661.00
193	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлортриазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(2,3-дифторфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.97 (E)	600.10
194	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокси-N-(пиридин-2-ил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	1.01 (E)	578.20
197	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокси-N-(нафталин-2-ил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	1.00 (A)	627.15
198	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокси-N-(нафталин-1-ил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.99 (A)	627.14
199	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.88 (A)	595.14
200	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-цианофенил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.96 (A)	657.91
201	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.92 (A)	616.02
202	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-хлор-5-цианофенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.95 (A)	661.95
205	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метокси-фенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91 (A)	620.99
206	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-циано-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(3-циано-5-метилфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	0.91 (A)	605.00
207	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	1.00 (A)	625.08
208	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид	1.04 (A)	659.00

Пример 195:

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидрокси-метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)уксусная кислота.

К раствору промежуточного соединения 102 (373 мг, 0.5 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) при к.т. добавляют 2М ТФУ (1.20 мл), и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 3 ч. Растворитель упаривают. Продукт выделяют в виде ТФУ соли. ЖХМС (А):  $t_R=0.90$  мин;  $[M+H]^+=689.18$ .

Пример 196:

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-3-(2-гидроксиэтоксид)-6-(гидрокси-метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид

К раствору соединения примера 195 (54 мг, 0.067 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) при 0°C добавляют 2М раствор  $VH_3 \cdot Me_2S$  в ТГФ (0.14 мл, 4.2 экв.), и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 24 ч. Добавляют MeOH (1 мл) и насыщ. водн. раствор  $NH_4Cl$  (15 мл), и смесь два раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные орг. слои промывают насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл) и упаривают. Продукт очищают с помощью ЖХ-МС (I). Продукт выделяют в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А):  $t_R=0.90$  мин;  $[M+H]^+=689.17$ .

Пример 124:

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-(2-морфолино-2-оксоэтоксид)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

К раствору соединения примера 195 (50 мг, 0.049 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) при к.т. добавляют НАТУ (0.040 мл, 2 экв.), морфолин (9 мкл, 2 экв.) и DIPEA (42 мкл, 5 экв.), и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 0.5 ч. Реакционную смесь очищают с помощью ЖХ-МС (I). Продукт выделяют в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А):  $t_R=0.95$  мин;  $[M+H]^+=757.99$ .

Следующие соединения получают по аналогии с примером 124 из соединения примера 195 и соответствующего амина.

Пример 125:

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидрокси-метил)-3-(2-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксоэтоксид)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

ЖХМС (А):  $t_R=0.86$  мин;  $[M+H]^+=758.19$ .

Пример 126:

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

ЖХМС (А):  $t_R=0.86$  мин;  $[M+H]^+=758.18$ .

Пример 127:

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

Стадия 1:

(2R,3R,4S,5R,6R)-3-(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид получают из соединения примера 195 и 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидина в соответствии с методикой, описанной для примера 124.

ЖХМС (А):  $t_R=1.23$  мин;  $[M+H]^+=886.36$ .

Стадия 2: к раствору описанного выше силилового эфира (28 мг, 0.032 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1.45 мл) добавляют ТФУ (0.4 мл), и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1.5 ч. Для поддержания pH 8 добавляют этил ацетат (10 мл) и насыщ. водн. раствор  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл), водную фазу отделяют и два раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные орг. слои упаривают. Продукт очищают с помощью ЖХ-МС (I). Продукт выделяют в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А):  $t_R=0.88$  мин;  $[M+H]^+=772.17$ .

Пример 128:

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

Это соединение получают по 2-стадийной методике по аналогии с примером 127. ЖХМС (А):  $t_R=0.85$  мин;  $[M+H]^+=744.09$ .

Пример 203:

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

Стадия 1: к раствору промежуточного соединения 6a ((0.100 мг, 0.226 ммоль, 1 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.156 мг, 1.13 ммоль) в ДМСО (4 мл) при к.т. добавляют морфолин (0.100 мл, 1.13 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 130°C в течение 40 ч. Добавляют морфолин (0.100 мл), и смесь перемешивают в течение 5 дней. Для поддержания pH 6-7 добавляют этилацетат и насыщ. водн. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , водную фазу отделяют и два раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные орг. слои упаривают. Продукт очищают с помощью ЖХ-МС (I). Продукт выделяют в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А):  $t_R=0.86$  мин;  $[M+H]^+=511.03$ .

Стадия 2: амидное сочетание кислоты со стадии 1 с амином 5b выполняют в соответствии с методикой В.

ЖХМС (А):  $t_R=1.42$  мин;  $[M+H]^+=866.09$ .

Стадия 3: зачистку с продукта со стадии 2 снимают в соответствии с методикой, описанной для примера 127, стадия 2.

ЖХМС (А):  $t_R=1.00$  мин;  $[M+H]^+=712.03$ .

Пример 204:

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-((3-гидроксипропил)амино)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид.

Соединение примера 204 получают по аналогии с примером 203, используя азетидин взамен морфолина на стадии 1.

ЖХМС (А):  $t_R=0.93$  мин;  $[M+H]^+=700.01$ .

II. Биологические анализы.

Определение ингибирующей активности соединений ( $\text{IC}_{50}$ )

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

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

Планшеты инкубируют в течение 3 ч при 4°C, затем промывают холодным буфером для анализа (3×50 мкл) и инкубируют в течение 1 ч 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 (3×50 мкл). В заключение, добавляют 25 мкл/лунку субстрата ABTS. Через 30 - 45 мин 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 мкМ)

Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Пример	Gal-3 IC <sub>50</sub> [мкМ]
1	0.154	2	0.301	3	0.471	4	0.677
5	0.174	6	0.071	7	0.057	8	0.169
9	0.147	10	0.122	11	0.055	12	0.052
13	0.255	14	0.564	15	0.419	16	0.476
17	0.281	18	0.179	19	0.403	20	0.352
21	0.112	22	0.167	23	0.403	24	0.294
25	0.280	26	0.159	27	0.264	28	0.165
29	0.232	30	0.575	31	0.311	32	0.122
33	0.127	34	0.069	35	0.210	36	0.231
37	0.337	38	0.207	39	0.224	40	0.199
41	0.464	42	0.212	43	0.076	44	0.179
45	0.421	46	0.160	47	0.151	48	0.344
49	0.129	50	0.053	51	0.058	52	0.191
53	0.868	54	0.020	55	0.031	56	0.042
Ссыл. Прим. 57	1.37	58	0.021	Ссыл. Прим. 59	0.679	60	0.016
Ссыл. Прим. 61	0.511	62	0.141	63	0.138	64	0.123
65	0.196	66	0.095	67	0.042	68	0.044
69	0.084	70	0.090	71	0.143	72	0.031
73	0.069	74	0.044	75	0.050	76	0.042
77	0.037	78	0.026	79	0.062	80	0.025
81	0.073	82	0.017	83	0.026	84	0.025
85	0.035	86	0.111	87	0.007	88	0.013
89	0.010	90	0.026	91	0.147	92	0.018
93	0.020	94	0.031	95	0.016	96	0.014
97	0.013	98	0.033	99	0.032	100	0.073
101	0.036	102	0.043	103	0.025	104	0.019
105	0.014	106	0.056	107	0.317	108	0.024
109	0.017	111	0.158	112	0.008	113	0.018
114	0.049	115	0.025	116	0.026	117	0.038
118	0.026	119	0.030	120	0.021	121	0.019
122	0.043	123	0.085	124	0.012		
125	0.009	126	0.016	127	0.012	128	0.013
129	0.032	130	0.053	131	0.034	132	0.013

133	0.022	134	0.063	135	0.052	136	0.025
137	0.024	138	0.043	139	0.027	140	0.033
141	0.056	142	0.077	143	0.024	144	0.061
145	0.018	146	0.050	147	0.071	148	0.081
149	0.085	150	0.062	151	0.037	152	0.062
153	0.025	154	0.023	155	0.024	156	0.014
157	0.019	158	0.015	159	0.012	160	0.011
161	0.025	162	0.032	163	0.018	164	0.058
165	0.034	166	0.022	167	0.064	168	0.025
169	0.014	170	0.018	171	0.012	172	0.011
173	0.009	174	0.040	175	0.013	176	0.015
177	0.013	178	0.026	179	0.010	180	0.011
181	0.029	182	0.035	183	0.009	184	0.029
185	0.232	186	0.017	187	0.037	188	0.044
189	0.011	190	0.017	191	0.041	192	0.021
193	0.143	194	0.011	195	0.009	196	0.021
197	0.097	198	0.117	199	0.321	200	0.008
201	0.020	202	0.021	203	0.024	204	0.021
205	0.087	206	0.126	207	0.049	208	0.062

Таблица 3

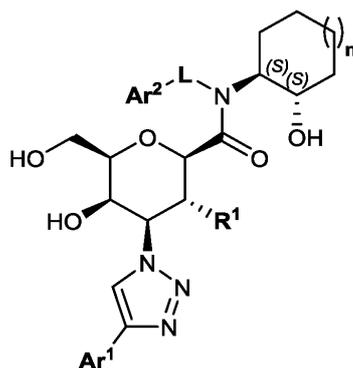
Активность в отношении hGal-1 (IC<sub>50</sub> в мкМ)

Пример	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Пример	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Пример	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Пример	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]
1	6.495	2	22.8	3	>100	4	>100
5	18.2	6	1.920	7	1.235	8	2.49
9	1.64	10	1.69	11	0.497	12	0.497
13	7.25	14	40.6	15	3.181	16	28.3
17	23.1	18	11.6	19	37.6	20	11.7
21	10.7	22	86.6	23	22.7	24	25.9
25	4.92	26	0.338	27	3.20	28	3.97
29	4.405	30	10.4	31	1.48	32	0.905
33	0.962	34	0.863	35	1.63	36	1.03
37	5.77	38	1.68	39	2.96	40	4.67
41	12.350	42	34.5	43	2.67	44	0.974
45	1.43	46	0.497	47	1.04	48	2.24
49	1.94	50	7.58	51	11.2	52	1.60
53	10.8	54	2.66	55	0.828	56	0.417
Ссыл. Прим. 57	13.2	58	0.729	Ссыл. Прим. 59	6.65	60	0.665
Ссыл. Прим. 61	6.41	62	0.939	63	1.020	64	0.980
65	6.770	66	0.534	67	0.610	68	1.170
69	2.570	70	0.615	71	1.310	72	0.058
73	1.545	74	0.161	75	0.259	76	0.901
77	0.140	78	0.192	79	2.110	80	0.383

81	1.320	82	1.160	83	2.320	84	1.900
85	1.690	86	1.850	87	0.173	88	0.157
89	0.076	90	0.358	91	1.540	92	0.340
93	0.163	94	0.254	95	0.398	96	0.403
97	0.266	98	0.169	99	0.377	100	18.630
101	0.800	102	1.240	103	0.238	104	1.185
105	0.136	106	0.143	107	1.200	108	1.575
109	0.100	111	4.220	112	0.150	113	0.520
114	2.010	115	1.000	116	1.950	117	0.978
118	1.480	119	1.830	120	0.422	121	0.449
122	4.750	123	5.880	124	0.226		
125	0.134	126	0.134	127	0.181	128	0.177
129	0.141	130	0.924	131	0.224	132	0.140
133	0.184	134	0.761	135	0.270	136	0.323
137	0.318	138	0.935	139	0.860	140	0.671
141	1.560	142	1.670	143	1.410	144	0.726
145	0.218	146	0.751	147	0.530	148	0.343
149	0.707	150	0.671	151	1.130	152	3.140
153	1.079	154	0.957	155	1.505	156	1.380
157	0.709	158	0.798	159	0.528	160	1.765
161	2.170	162	0.134	163	1.275	164	1.940
165	0.792	166	1.340	167	1.240	168	0.672
169	0.333	170	0.569	171	0.238	172	0.421
173	0.5089	174	0.750	175	0.386	176	0.682
177	0.852	178	0.123	179	0.591	180	1.200
181	0.618	182	0.267	183	0.516	184	0.282
185	1.370	186	0.210	187	0.359	188	1.120
189	0.257	190	0.239	191	1.140	192	1.140
193	0.605	194	2.740	195	0.096	196	0.161
197	6.830	198	>100	199	18.000	200	0.158
201	0.242	202	0.341	203	0.678	204	0.273
205	1.820	206	1.340	207	1.790	208	0.586

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



Формула (I),

где  $n$  представляет собой целое число 1 или 2;

$Ar^1$  представляет собой

арил, который является моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенным, где заместители независимо выбирают из галогена; метила; циано; метокси; трифторметила; трифторметокси;  $NR^{N11}R^{N12}$ , где  $R^{N11}$  представляет собой водород и  $R^{N12}$  представляет собой гидрокси- $C_{2-3}$ -алкил, или  $R^{N11}$  и  $R^{N12}$  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 незамещен или монозамещен гидрокси;

$R^1$  представляет собой гидрокси;

$C_{1-3}$ -алкокси;

-O-CO- $C_{1-3}$ -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  
 -гидроксид;  
 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 присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, выбранный из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, где указанный 4-6-членный гетероцикл монозамещен гидроксидом;

L представляет собой прямую связь, метилен или этилен; и

Ar<sup>2</sup> представляет собой

фенил или 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из фуридила, тиофенила, пирролила, тиазолила, изотиазолила, изоксазолила, пиразолила, имидазолила, пиридинила и пиримидинила, где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, или моно-, ди- или тризамещенным; где заместители независимо выбирают из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкокси, C<sub>1-3</sub>-алкокси, галогена, морфолин-4-ила, amino, этинила и циано;

9-членный бициклический гетероарил, выбранный из индолила, бензотиофенила, бензотиазолила и бензоимидазолила; или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из хинолинила и хиноксалинила, 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 приемлемая соль.

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

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

где, если присутствует, заместитель в пара-положении предпочтительно выбирают из галогена, метила, циано и метокси; и

где, если присутствует, заместитель в мета-положении предпочтительно означает галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1; где Ar<sup>1</sup> представляет собой фенильную группу структуры



(Ar-I),

где R<sup>m2</sup> представляет собой галоген; и

R<sup>p</sup> представляет собой водород, галоген, метил, циано или метокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из п.1-3; где R<sup>1</sup> представляет собой метокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из п.1-4; где L представляет собой прямую связь;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из п.1-5; где Ar<sup>2</sup> представляет собой

фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкила, C<sub>1-3</sub>-алкокси, галогена, этинила и циано; или

5- или 6-членный гетероарил, выбранный из фуридила, тиофенила, пирролила, тиазолила, изотиазолила, изоксазолила, пиразолила, имидазолила, пиридинила и пиримидинила, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>1-3</sub>-фторалкила, C<sub>1-3</sub>-алкокси, галогена, морфолин-4-ила и amino;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из п.1-5; где Ar<sup>2</sup> представляет собой

фенил, который является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-3</sub>-фторалкила и галогена; или

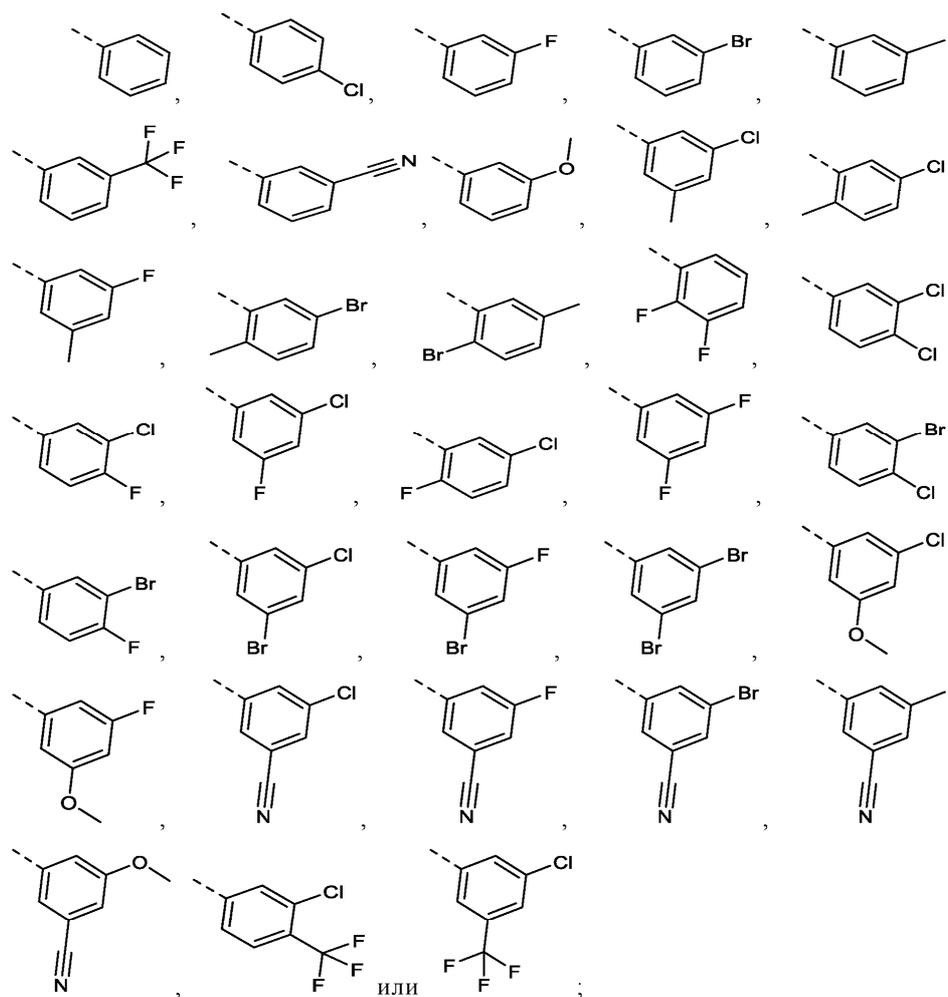
5- или 6-членный гетероарил, выбранный из фуридила, тиофенила, пирролила, тиазолила, изотиазолила, изоксазолила, пиразолила, имидазолила, пиридинила и пиримидинила, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C<sub>1-4</sub>-алкила и C<sub>1-3</sub>-фторалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

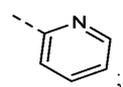
8. Соединение по любому из п.1-4; где фрагмент -L-Ar<sup>2</sup> представляет собой:



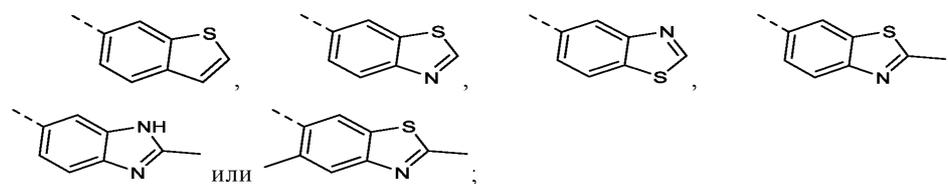
D)



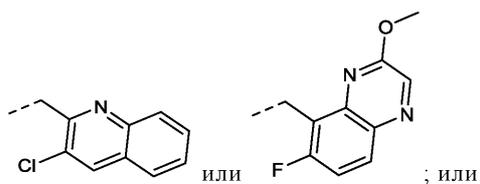
E)



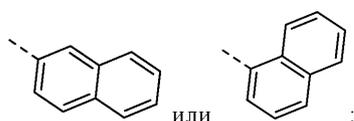
F)



G)



H)



или его фармацевтически приемлемая соль.



















ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(3,5-дихлорфенил)((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)карбамоил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)-уксусная кислота;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-3-(2-гидроксиэтокси)-6-(гидроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид; или

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфенил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-((3-гидроксипропил)амино)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

12. Применение соединения по любому из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве лекарственного средства, обладающего активностью ингибиторов галектина-3.

13. Применение соединения по любому из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемой соли, для предотвращения или лечения заболеваний и нарушений, при которых показана модуляция связывания галектина-3 (Gal-3) с его природными углеводными лигандами, где заболевания и нарушения выбраны, из фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований; воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений; заболеваний и нарушений мочевыводящих путей; удара; невропатической боли и периферической невропатии; глазных заболеваний и нарушений; острого почечного повреждения и хронического заболевания почек; или отторжения трансплантата.

14. Применение соединения по любому из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения заболеваний и нарушений, при которых показана модуляция связывания галектина-3 (Gal-3) с его природными углеводными лигандами, где заболевания и нарушения выбраны из фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований; воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений; удара; невропатической боли и периферической невропатии; глазных заболеваний и нарушений; острого почечного повреждения и хронического заболевания почек; или отторжения трансплантата.

