



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129205** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 29/00
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

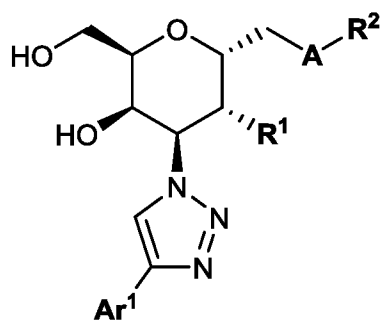
(21) Номер заявки: a 2022 01022 (22) Дата подання заявки: 28.08.2020 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 06.02.2025 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: PCT/EP2019/073063 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 29.08.2019 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP (41) Публікація відомостей про заявку: 27.04.2022, Бюл.№ 17 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 05.02.2025, Бюл.№ 6 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2020/074121, 28.08.2020	(72) Винахідник(и): Боллі Мартін (CH), Гатфілд Джон (CH), Гріссостомі Корінна (CH), Ремен Любош (CH), Сагер Крістоф (CH), Цумбрунн Корнелія (CH) (73) Володілець (володільці): ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ЛТД, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (CH) (74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2016/120403 A1, 04.08.2016 WO 2019/067702 A1, 04.04.2019 WO 2005/113569 A1, 01.12.2005
--	---

(54) ПОХІДНІ АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПІРАНОЗИДУ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до сполук Формули (I)

UA 129205 C2



, Формула (I)

де Ar^1 , A , R^1 та R^2 є такими, як описано в описі, їх одержання, до їх фармацевтично прийнятних солей, та до їх застосування як лікарських засобів, до фармацевтичних композицій, що містять одну або кілька сполук Формули (I), і, особливо, до їх застосування як інгібіторів галектину-3.

Даний винахід відноситься до сполук Формули (I), які є інгібіторами галектину-3, та до їх застосування для запобігання/профілактики або лікування захворювань та порушень, що стосуються зв'язування галектину-3 з природними лігандами. Винахід стосується також споріднених аспектів, включаючи способи одержання сполук, фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька сполук Формули (I), та їх медичне застосування як інгібіторів галектину-3. Сполуки Формули (I), особливо, можна застосовувати як окремі засоби або в комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами.

Галектини визначають як сімейство білків на основі консервативних β -галактозид-зв'язуючих сайтів, виявлених в їх характеристичних ~ 130 амінокислотних (ак) доменах розпізнавання вуглеводів (CRD) (Barondes SH та ін., Cell 1994; 76, 597-598). Послідовності геномів людини, миші та щура показують існування щонайменше 16 консервативних галектинів і галектин-подібних білків в одному геномі ссавця (Leffler H. та ін., Glycosci. J. 2002, 19, 433-440). До цього часу було ідентифіковано три підкласи галектинів: прототипові галектини, що містять один домен розпізнавання вуглеводів (CRD); химерний галектин, що складається з незвичайних тандемних повторів багатих на пролін і гліцин коротких ділянок, злитих з CRD; та галектини типу тандемних повторів, що містять два окремих CRD у тандемі, які з'єднані лінкером (Zhong X., Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203). Оскільки галектини можуть зв'язуватися або двовалентно або мультивалентно, вони можуть, наприклад, поперечно зшивати глікокон'югати клітинної поверхні, запускаючи клітинні сигнальні події. Завдяки цьому механізму галектини модулюють широкий спектр біологічних процесів (Sundblad V. та ін., Histol Histopathol 2011; 26: 247-265).

Галектин-3 (Gal-3), єдиний химерний тип у сімействі галектинів, має у людини молекулярну масу 32-35 кДа і складається з 250 амінокислотних залишків, висококонсервативного CRD та атипового N-термінального домену (ND). Галектин-3 є мономерним аж до високих концентрацій (100 мкМ), але може агрегувати з лігандами при набагато нижчих концентраціях, чому сприяє його N-термінальна не-CRD область за допомогою механізму олігомеризації, який ще не повністю зрозумілий (Johannes, L. та ін., Journal of Cell Science 2018; 131, jcs208884).

Gal-3 широко поширений в організмі, але рівень експресії різниться у різних органах. Залежно від його позаклітинної або внутрішньоклітинної локалізації, він може виявляти широкий спектр біологічних функцій, включаючи імунomodulацію, взаємодію господар-патоген, ангиогенез, міграцію клітин, загоєння ран та апоптоз (Sundblad V. та ін., Histol Histopathol 2011; 26: 247-265). Gal-3 експресується на високому рівні в багатьох пухлинах і типах клітин людини, таких як мієлоїдні клітини, запальні клітини (макрофаги, тучні клітини, нейтрофіли, Т-клітини, еозинофіли тощо), фібробласти та кардіоміоцити (Zhong X. та ін., Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203), що вказує на те, що Gal-3 залучений до регулювання запальних та фіброзуєчих процесів (Henderson NC. та ін., Immunological Reviews 2009; 230: 160-171; Sano H. та ін., J Immunol. 2000; 165(4):2156-64). Крім того, рівні експресії білка Gal-3 підвищує регулюються при певних патологічних станах, таких як новоутворення і запалення (Chiariotti L. та ін., Glycoconjugate Journal 2004 19, 441-449; Farhad M. та ін., Oncol Immunology 2018, 7:6, e1434467).

Існує кілька ліній доказів, що підтверджують функціональне залучення Gal-3 у розвиток запальних/аутоімунних захворювань, таких як астма (Gao P. та ін., Respir Res. 2013, 14:136; Rao SP та ін., Front Med (Lausanne) 2017; 4:68), ревматоїдний артрит, множинний склероз, діабет, бляшкоподібний псоріаз (Lacina L. та ін., Folia Biol (Praha) 2006; 52(1-2):10-5), atopічний дерматит (Saegusa J. та ін., Am J Pathol. 2009, 174(3):922-31), ендометріоз (Noel JC та ін., Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2011 19(3):253-7) або вірусний енцефаліт (Liu FT та ін., Ann N Y Acad Sci. 2012; 1253:80-91; Henderson NC, та ін., Immunol Rev. 2009;230(1):160-71; Li P та др., Cell 2016; 167:973-984). Нещодавно було виявлено, що Gal-3 є ключовим елементом хронічного запалення та розвитку фіброгенезу в органах, наприклад, печінці (Henderson NC та ін., PNAS 2006; 103: 5060-5065; Hsu DK та ін., Int J Cancer. 1999, 81(4):519-26), нирці (Henderson NC та ін., Am. J. Pathol. 2008; 172:288-298; Dang Z. та ін., Transplantation. 2012, 93(5):477-84), легені (Mackinnon AC та ін., Am. J. Respir. Crit. Care Med 2012, 185: 537-546; Nishi Y. та ін., Allergol Int. 2007, 56(1):57-65), сепсі (Thandavarayan RA та ін., Biochem Pharmacol. 2008, 75(9):1797-806; Sharma U. та ін., Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008; 294(3):H1226-32), а також нервовій системі (Burguillos MA та ін., Cell Rep. 2015, 10(9):1626-1638), та неоваскуляризації роівки (Chen WS. та ін., Investigative Ophthalmology & Visual Science 2017, Vol.58, 9-20). Крім того, було виявлено, що Gal-3 асоційований зі шкірними потовщеннями келоїдних тканин (Arciniegas E. та ін., The American Journal of dermatopathology 2019; 41(3):193-204) та системним склерозом (SSc), особливо, з фіброзом шкіри та проліферативною васкулопатією, що спостерігаються при такому стані (Taniguchi T. та ін., J Rheumatol. 2012, 39(3):539-44). Було

виявлено, що Gal-3 підвищує регулюється у пацієнтів, які страждають на асоційовану з хронічним захворюванням нирок (CKD) нирковою недостатністю, і, особливо, у пацієнтів, які страждають на діабет. Цікаво, що дані, отримані від цієї популяції пацієнтів, показали кореляцію між підвищуючою регуляцією Gal-3 в клубочках і спостережуваним виділенням білка з сечею (Kikuchi Y. та ін., *Nephrol Dial Transplant*. 2004,19(3):602-7). Крім того, нещодавнє проспективне дослідження, яке проводилося з 2018 р., продемонструвало, що більш високі рівні Gal-3 в плазмі асоційовані з підвищеним ризиком розвитку CKD, особливо в популяції, що страждає на гіпертонію (Rebholz CM. та ін., *Kidney Int.*, січ. 2018; 93(1): 252–259). Gal-3 сильно підвищений при серцево-судинних захворюваннях (Zhong X. та ін., *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019, 46(3):197-203), таких як атеросклероз (Nachtigal M. та ін., *Am J Pathol*. 1998; 152(5):1199-208), коронарна хвороба серця (Falcone C. та ін., *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011, 24(4):905-13), серцева недостатність та тромбоз (Nachtigal M. та ін., *Am J Pathol*. 1998; 152(5):1199-208; Gehlken C. та ін., *Heart Fail Clin*. 2018,14(1):75-92; DeRoo EP. та ін., *Blood*. 2015, 125(11):1813-21). Концентрація Gal-3 у крові підвищена у пацієнтів з ожирінням та діабетом та асоційована з вищим ризиком мікро- та макросудинних ускладнень (таких як серцева недостатність, нефропатія/ретинопатія, периферична артеріальна хвороба, цереброваскулярне порушення або інфаркт міокарда) (Qi-hui-Jin та ін., *Chin Med J (Англ.)*. 2013,126(11):2109-15). Gal-3 впливає на онкогенез, прогресування злоякісного новоутворення та метастазування (Vuong L. та ін., *Cancer Res* 2019 (79) (7) 1480-1492), і було показано, що він відіграє роль пропукливого фактору, діючи в межах мікросередовища пухлини для придушення імунного нагляду (Ruvolo PP. та ін., *Biochim Biophys Acta*. 2016 Mar,1863(3):427-437; Farhad M. та ін., *Oncoimmunology* 2018 Feb 20;7(6):e1434467). Серед злоякісних новоутворень, що експресують високий рівень Gal-3, виявлено рак щитовидної залози, центральної нервової системи, язика, молочної залози, шлунка, плоскоклітинний рак голови та шиї, рак підшлункової залози, сечового міхура, нирки, печінки, парашитовидної залози, слинних залоз, а також лімфома, карцинома, недрібноклітинний рак легень, меланома та нейробластома (Sciacchitano S. та ін., *Int J Mol Sci*, 26 січня 2018 г, 19(2):379).

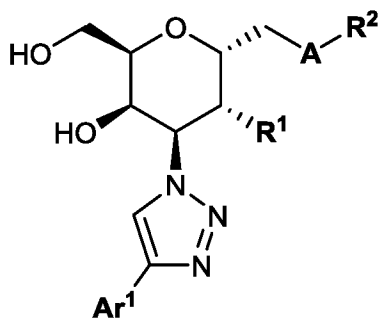
Крім цього, передбачається, що інгібування Gal-3 корисне при лікуванні COVID-19 (Caniglia JL та ін., *PeerJ* 2020, 8:e9392) та грипу H5N1 (Chen YJ та ін., *Am. J. Pathol*. 2018, 188(4), 1031-1042), можливо, завдяки протизапальній дії.

Нещодавно було показано, що інгібітори Gal-3 мають позитивні ефекти при застосуванні в комбінованій імунотерапії (Galectin Therapeutics. Press Release, 7 лютого 2017 р.) та при ідіопатичному пульмональному фіброзі (Galecto Biotech. Press Release, 10 березня 2017 р.), а також при NASH цирозі (05 грудня 2017 р.). WO20180209276, WO20180209255 та WO2019089080 розкривають сполуки, що мають певну афінність зв'язування з галектиновими білками, для лікування системних порушень резистентності до інсуліну. Таким чином, інгібітори Gal-3, окремо або в комбінації з іншими видами терапії, можуть бути корисними для запобігання або лікування захворювань або порушень, таких як фіброз органів, серцево-судинні захворювання та порушення, гостре ниркове ушкодження та хронічне захворювання нирок, захворювання та порушення печінки, інтерстиціальні захворювання та порушення легень, очні захворювання та порушення, клітинно-проліферативні захворювання та злоякісні новоутворення, запальні та аутоімунні захворювання та порушення, захворювання та порушення шлунково-кишкового тракту, захворювання та порушення підшлункової залози, захворювання та порушення, асоційовані з аномальним ангиогенезом, захворювання та порушення головного мозку, невропатичний біль та периферична невропатія, та/або відторгнення трансплантату.

Декілька публікацій та заявок на патент описують синтетичні інгібітори Gal-3, які вивчаються як антифібротичні агенти (див., наприклад, WO2005113568, WO2005113569, WO2014067986, WO2016120403, US20140099319, WO2019067702, WO2019075045, WO2014078655, WO2020078807 та WO2020078808). WO2002057284, WO2005113569, та WO2014078655 розкривають широкий загальний спектр інгібіторів галектину бета-конфігурації. WO2016120403 та WO2020104335 розкривають широкий загальний спектр альфа-D-галактозидних інгібіторів галектинів.

Даний винахід забезпечує нові сполуки Формули (I), які є інгібіторами галектину-3 альфа-конфігурації. Сполуки даного винаходу, таким чином, можуть бути корисними для запобігання/профілактики або лікування захворювань та порушень, при яких показана модуляція зв'язування Gal-3 з його природними вуглеводними лігандами.

1) В першому варіанті здійснення, винахід відноситься до сполуки Формули (I)



Формула (I),

де

Ar¹ являє собою

5 арил (особливо, феніл), який є незаміщеним або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщеним (особливо, моно-, ди- або тризаміщеним), де замісники незалежно вибрані з галогену, метилу, ціано, метокси, трифторметилу, трифторметокси та етинілу;

10 [де зазначений арил являє собою моно-, ди- або тризаміщений феніл, де щонайменше один із зазначених замісників приєднаний в мета- або пара-положенні зазначеного фенілу; де, зокрема, якщо він присутній, такий замісник в пара-положенні вибраний з галогену, метилу, ціано, метокси, трифторметилу, трифторметокси та етинілу (особливо, вибраний з галогену, метилу, ціано та метокси); та, якщо присутній, такий замісник в мета-положенні являє собою галоген];

15 5-6-членний гетероарил (особливо, тіазоліл, піридиніл), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибрані з галогену, метилу, ціано та метокси; або

9- або 10-членний гетероарил (особливо, бензотіазоліл), де зазначений 9- або 10-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщений метилом;

R¹ являє собою

20 гідрокси;

C₁₋₄-алкокси (особливо, метокси);-O-CO-C₁₋₃-алкіл;O-CO-NH-R^{N11}, де R^{N11} являє собою водень або C₁₋₃-алкіл;-O-CH₂-C₁-фторалкіл;

25 -O-CH₂-HET¹, де HET¹ являє собою 5-членний гетероарил (особливо, оксазоліл, тіазоліл або імідазоліл), де зазначений 5-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщений метилом; або

-O-CH₂-CO-R^{1X}, де R^{1X} являє собою

-гідрокси;

30 C₁₋₃-алкокси (особливо, метокси);

морфолін-4-іл; або

35 -NR^{N21}R^{N22}, де R^{N21} та R^{N22} обидва незалежно являють собою водень або метил; або R^{N21} та R^{N22} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний гетероциклоалкіл, вибраний з азетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу та піперидин-1-ілу, де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл монозаміщений гідрокси;

А являє собою 5-членний гетероциклоалкілен або 5-членний гетероарилен; де зазначений 5-членний гетероциклоалкілен вибраний з 4,5-дигідроізоксазол-3,5-діїлу, імідазолідин-4-он-1,3-діїлу, оксазол-2-он-3,5-діїлу та оксазолідин-2-он-3,5-діїлу; та зазначений 5-членний гетероарилен вибраний з 1,2,3-триазол-1,4-діїлу, ізоксазол-3,5-діїлу, імідазол-1,4-діїлу та ізотіазол-3,5-діїлу; та

R² являє собоюC₁₋₆-алкіл (особливо, трет-бутил);

40 C₁₋₆-алкіл, де зазначений C₁₋₆-алкіл монозаміщений C₁₋₃-алкокси (особливо, метокси, етокси), -CO-C₁₋₄-алкокси, -NH₂ або -NH-CO-C₁₋₄-алкокси;

C₁₋₄-фторалкіл;

45 C₃₋₆-циклоалкіл, де зазначений C₃₋₆-циклоалкіл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибрані з оксо, фтору, -NH-CO-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₃-алкіл (особливо, метил), C₁₋₃-алкокси (особливо, метокси), C₁-фторалкіл, ціано, -CH₂-CN, та -NH-CO-C₁₋₄-алкіл, де зазначений C₁₋₄-алкіл монозаміщений -NH₂ або -NH-CO-C₁₋₄-алкокси; або 50 зазначений C₃₋₆-циклоалкіл разом з 1,3-діоксолан-2,2-діїлом утворює спіробіциклічний фрагмент;

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом кисню та де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщеним С₁₋₄-алкілом (особливо, метил або етил);

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом сірки (особливо, тетрагідро-2Н-тіопіраніл), де зазначений атом сірки є незаміщеним або монозаміщеним оксо (=О); або зазначений атом сірки є дизаміщеним, де один замісник являє собою оксо (=О) а інший замісник вибраний з оксо (=О), імідо (=NH), С₁₋₃-алкілімідо (=N-С₁₋₃-алкілу), 4,4-дифторциклогексилімідо та бензилімідо (=N-бензил) (таким чином утворюючи сульфініл, сульфоніл, сульфонімідоїл, N-алкілсульфонімідоїл N-(4,4-дифторциклогексил)-сульфонімідоїл або N-бензилсульфонімідоїл групи);

4-7-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним

С₁₋₆-алкілом;

-CO-С₁₋₆-алкілом; -CO-С₄₋₆-циклоалкілом; -CO-С₁₋₃-фторалкілом; -CO-С₁₋₄-алкокси; -CO-NH-С₁₋₄-алкілом;

-SO₂-С₁₋₄-алкілом; -SO₂-NH-С₁₋₄-алкілом;

-CH₂-С₃₋₆-циклоалкілом;

-CO-С₁₋₆-алкілом, де С₁₋₆-алкіл монозаміщений аміно;

-CH₂-оксетанілом;

тіазол-2-ілом; оксазол-2-ілом; бензо[d]тіазол-2-ілом;

-CO-бензилокси;

-CO-NH₂; -CO-NH-С₃₋₆-циклоалкілом;

-CO-NR^{N31}R^{N32} де R^{N31} та R^{N32} обидва незалежно являють собою С₁₋₃-алкіл (особливо, метил або етил);

-CO-NR^{N41}R^{N42} де R^{N41} та R^{N42} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл (особливо, піролідинільне, піперидинільне або піперазинільне кільце), де зазначений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщеним С₁₋₃-алкілом (особливо, метилом);

-SO-С₁₋₆-алкілом;

-SO₂-С₁₋₃-фторалкіл; -SO₂-NH₂;

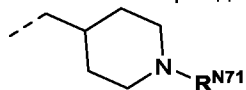
-SO₂-NR^{N51}R^{N52}, де R^{N51} та R^{N52} обидва незалежно являють собою С₁₋₃-алкіл (особливо, метил);

-SO₂-NR^{N61}R^{N62}, де R^{N61} та R^{N62} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл (особливо, піролідинільне, або піперидинільне, або морфолінільне кільце), де зазначений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або дизаміщеним фтором;

-SO₂-фенілом, де зазначений феніл є незаміщеним або монозаміщеним метилом;

-SO(NH)-С₁₋₆-алкілом; або -SO(N-С₁₋₃-алкіл)-С₁₋₆-алкілом;

і де зазначений 4-7-членний гетероциклоалкіл не несе жодного додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту або несе один додатковий замісник, який являє собою С₁₋₄-алкіл (особливо, метил) (де при цьому мається на увазі, що такий С₁₋₄-алкіл приєднаний до кільцевого атома вуглецю);



, де R^{N71} являє собою водень або -CO-С₁₋₄-алкокси (особливо, -CO- трет-бутокси);

циклопентеніл;

L-ОН, де L являє собою

С₁₋₆-алкілен;

хлор-С₂₋₆-алкілен;

1-фенілетан-1,1-дііл або 1-(2-фторфеніл)етан-1,1-дііл;

(циклопропіл)-(піридин-2-іл)-метилен;

С₄₋₆-циклоалкілен, де зазначений С₄₋₆-циклоалкілен незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою метил, фтор або -CO-R^{O2} де R^{O2} являє собою гідрокси або С₁₋₄-алкокси;

циклопропілен-(CH₂)_n*, де n являє собою ціле число 0 або 1, та де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -ОН;

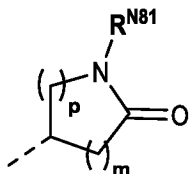
4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом кисню; або

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий

атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщений -CO-C₁₋₄-алкілом, або -CO-C₁₋₄-алкокси;

5- або 6-членний гетероарил (особливо, піразоліл, тіазоліл, піридиніл, піримідиніл), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщеним, де замісники незалежно являють собою C₁₋₄-алкіл (особливо, метил), C₁₋₃-фторалкіл, галоген (особливо, бром), C₁₋₄-алкокси (особливо, метокси), або C₁₋₄-фторалкокси;

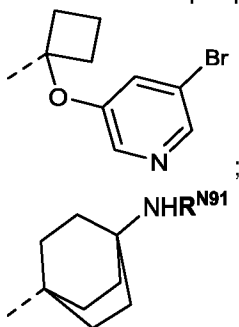
2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл, 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, або 1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл;



10 , де m та p незалежно являють собою ціле число 1 або 2; та R^{N81} являє собою водень або C₁₋₄-алкіл (особливо, метил);

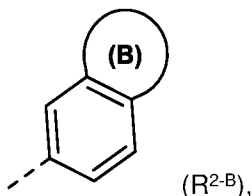
C₀₋₃-алкілен-феніл (особливо, феніл, -CH₂-феніл або -CH(CH₃)-феніл); де феніл незалежно є незаміщеним, моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно являють собою C₁₋₄-алкіл, C₁₋₃-фторалкіл, галоген (особливо, фтор або хлор), гідрокси, C₁₋₄-алкокси (особливо, метокси), або C₁₋₄-фторалкокси (особливо, дифторметокси);

15 9-членний гетероарил (особливо, індазоліл та 1H-бензо[d]імідазоліл);



, де R^{N91} являє собою водень або -CO-C₁₋₄-алкокси (особливо, -CO-трет-бутокси);

або R² являє собою групу структури (R^{2-B}):

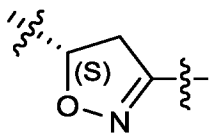


25 де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є моно- або дизаміщеним, де один із зазначених замісників являє собою оксо, а інший замісник, якщо він присутній, являє собою C₁₋₃-алкіл (особливо, метил) [зокрема, така група (R^{2-B}) являє собою 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл або 2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-6-іл].

30 Сполуки Формули (I) містять п'ять стереогенних або асиметричних центрів, які розташовані на тетрагідропірановому фрагменті та які знаходяться в абсолютній конфігурації, як намальовано для Формули (I). Крім того, сполуки Формули (I) можуть містити ще один і, можливо, більше додаткових стереогенних або асиметричних центрів, таких як один або кілька додаткових асиметричних атомів вуглецю. Таким чином, сполуки Формули (I) можуть бути присутніми у вигляді сумішей стереоізомерів або, переважно, у вигляді чистих стереоізомерів.

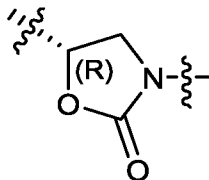
35 Суміші стереоізомерів можуть бути розділені за допомогою способу, відомого фахівцю в даній галузі техніки.

У випадку, коли лінкер А являє собою 4,5-дигідроізоксазол-3,5-дііл, атом вуглецю в положенні 5 вказаного кільця переважно знаходиться в абсолютній (S)-конфігурації:



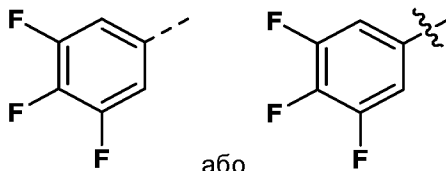
У випадку, коли лінкер А являє собою оксазолідин-2-он-3,5-діл, атом вуглецю в положенні 5 вказаного кільця переважно знаходиться в абсолютній (R)-конфігурації:

5



У випадку, коли окрема сполука (або родова структура) позначена як така, що знаходиться в певній абсолютній конфігурації, наприклад, у вигляді (R)- або (S)-енантіомеру, таке позначення слід розуміти як те, що відноситься до відповідної сполуки (або родової структури) в збагаченій, особливо, по суті чистій енантіомерній формі. Подібним чином, у випадку, коли конкретний асиметричний центр у сполуці позначений як такий, що знаходиться в (R)- або (S)-конфігурації або як такий, що знаходиться в певній відносній конфігурації, таке позначення слід розуміти як таке, що відноситься до сполуки, яка знаходиться в збагаченій, особливо, по суті, чистій формі, що стосується відповідної конфігурації зазначеного асиметричного центру. Якщо для певної сполуки будь-який стереогенний або асиметричний центр в даній хімічній назві позначений як такий, що знаходиться в (RS)-конфігурації, це означає, що такий стереогенний або асиметричний центр в такій сполуці може знаходитися в (R)-конфігурації, в (S)-конфігурації або в будь-якій суміші епімерів по відношенню до такого центру. Якщо в одній молекулі присутні два такі стереогенні або асиметричні центри в (RS)-конфігурації, слід розуміти, що порядок абсолютної конфігурації не вказує на якусь певну відносну конфігурацію щодо двох центрів. Наприклад, сполука (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-((5-((1R,2R)-2-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат охоплює енантіомерно збагачений (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-((5-((1R,2R)-2-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат, (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-((5-((1R,2S)-2-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат, (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-((5-((1S,2R)-2-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат, та (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-((5-((1S,2S)-2-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат, або будь-яку суміш епімерів щодо ((1R,2R)-2-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл фрагмента вказаної сполуки.

У цій патентній заявці зв'язок, намальований пунктирною лінією або перерваний хвилястою лінією, показує точку приєднання намальованого радикала. Наприклад, радикали, намальовані нижче



описують 3,4,5-трифторфенільну групу.

Термін "збагачений", при використанні в контексті стереоізомерів, слід розуміти в контексті цього винаходу у значенні, що відповідний стереоізомер присутній у співвідношенні щонайменше 70:30, особливо щонайменше 90:10 (тобто, з чистотою щонайменше 70 мас.%, особливо щонайменше 90 мас.%), по відношенню до відповідного іншого стереоізомеру/сукупності відповідних інших стереоізомерів.

Термін "по суті чистий", при використанні в контексті стереоізомерів, слід розуміти в рамках

цього винаходу у значенні, що відповідний стереоізомер присутній з чистотою щонайменше 95 мас.%, особливо щонайменше 99 мас.%, по відношенню до відповідного іншого стереоізомеру/сукупності відповідних інших стереоізомерів.

Даний винахід також включає ізотопно-мічені, особливо, ^2H (дейтерій) мічені сполуки Формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 23), причому такі сполуки є ідентичними сполукам Формули (I) за винятком того, що один або кожен з більшої кількості атомів замінений на атом, що має той самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що зазвичай зустрічається в природі. Ізотопно-мічені, особливо, ^2H (дейтерій) мічені сполуки формул (I), (II) та (III) та їх солі включені в обсяг цього винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом ^2H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, що приводить, наприклад, до підвищеного in-vivo періоду напіввиведення або зниженого необхідного дозування, або може привести до зниження інгібування ферментів цитохрому P450, в результаті чого, наприклад, покращується профіль безпеки. В одному варіанті здійснення винаходу, сполуки Формули (I) не є ізотопно-міченими, або вони мічені лише одним або декількома атомами дейтерію. У підваріанті здійснення сполуки Формули (I) взагалі не є ізотопно-міченими. Ізотопно-мічені сполуки Формули (I) можна отримати за аналогією зі способами, описаними в даній заявці далі, але з використанням відповідного ізотопного варіанта придатних реагентів або вихідних речовин.

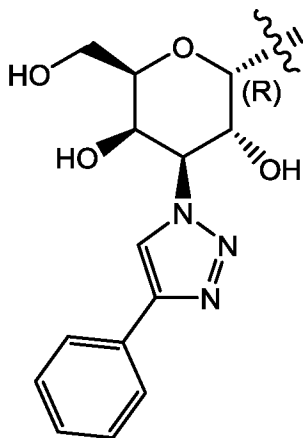
Якщо для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань тощо. використовується форма множини, то мається на увазі також одна єдина сполука, сіль, або т.п.

Будь-яке посилання на сполуки Формули (I), згідно з варіантами здійснення 1) - 23), слід розуміти як таке, що відноситься також до солей (і, особливо, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, залежно від конкретного випадку та доцільності.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність сполуки винаходу та демонструють мінімальні небажані токсичні дії. Такі солі включають солі приєднання неорганічних або органічних кислот та/або основ, залежно від присутності основних та/або кислотних груп у сполуці винаходу. Як довідкова інформація див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008; та "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quééré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Визначення, представлені в цій заявці, призначені для застосування так як до сполук Формули (I), як визначено в будь-якому з варіантів здійснення 1) - 21), так і, з урахуванням відповідних змін, по всьому опису та формулі винаходу, якщо тільки інше недвозначно викладене визначення не забезпечує більш широке або більш вузьке визначення. Цілком зрозуміло, що визначення або переважне визначення терміну визначає та може замінювати відповідний термін незалежно від (і в комбінації з) будь-якого(-им) визначення(-м) або переважного(-им) визначення(-м) будь-якого або всіх інших термінів, як визначено у цій заявці.

У даній заявці на патент сполуки названі з використанням номенклатури IUPAC, але також можуть бути названі з використанням тривіальної номенклатури вуглеводів. Таким чином, фрагмент:



можна назвати (2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл або, альтернативно, 1,3-ди-деокси-3-[4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл]- α -D-галактопіранозид-1-іл, де абсолютна конфігурація атома вуглецю, що несе точку приєднання до решти молекули, являє собою (2R)-, відповідно, альфа. Наприклад,

сполуку 4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N-етилпіперидин-1-карбоксамід варто також розуміти як таку, що відноситься до: 1-(1,3-ди-деокси-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галакто-піраноза)-1-(5-((1-етиламінокарбоніл)піперидин-4-іл)-1H-ізоксазол-3-іл)-метану.

У випадках, коли замісник вказується як необов'язковий, слід розуміти, що такий замісник може бути відсутнім (тобто відповідний залишок є незаміщеним, якщо говорити про такий необов'язковий замісник), та в цьому випадку всі положення, що мають вільну валентність (до яких такий необов'язковий замісник міг би бути приєднаний, такі як, наприклад, кільцеві атоми вуглецю та/або кільцеві атоми азоту в ароматичному кільці, які мають вільну валентність) заміщені воднем за необхідності. Подібним чином, у випадку, якщо термін "необов'язково" використовується в контексті (кільцевого) гетероатому(-ів), термін означає, що або відповідний(-і) необов'язковий(-і) гетероатом(-и), або подібні, відсутній(-ні) (тобто певний фрагмент не містить гетероатом(-и)/являє собою карбоцикл/або подібні), або відповідний(-і) необов'язковий(-і) гетероатом(-и), або подібні, присутній(-ні), як це визначено явним чином. Якщо явно не вказано інше у відповідному варіанті здійснення або формулі винаходу, групи, визначені в цій заявці, незаміщені.

У деяких випадках сполуки Формули (I) можуть містити таутомерні форми. Такі таутомерні форми охоплюються обсягом цього винаходу. У випадку, коли існують таутомерні форми певного залишку, та розкрито або визначено лише одну форму такого залишку, мається на увазі, що інші таутомерні форми охоплюються в такому розкритому залишку. Наприклад, групу 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл також слід розуміти як охоплюючу його таутомерну форму 2-гідрокси-1H-бензо[d]імідазол-5-іл. Аналогічно, групу 2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-6-іл також слід розуміти як охоплюючу його таутомерну форму 2-гідроксибензо[d]оксазол-6-іл; та групу 2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл (або альтернативно названу: піридин-2(1H)-он-4-іл) також слід розуміти як охоплюючу його таутомерну форму 2-гідроксипіридин-4-іл.

Термін "галоген" означає фтор, хлор або бром, переважно фтор.

Термін "алкіл", що використовується окремо або в комбінації, відноситься до насиченої вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю. Термін "C_{x-y}-алкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до алкільної групи згідно з наведеним вище визначенням, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C₁₋₆-алкільна група містить від одного до шести атомів вуглецю. Репрезентативними прикладами алкільних груп є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл та 3,3-диметилбутил. Щоб уникнути неправильного тлумачення, слід зазначити, що у випадку, якщо група називається, наприклад, пропіл або бутил, то мається на увазі n-пропіл, відповідно n-бутил. У випадку, коли R² являє собою "C₁₋₆-алкіл" термін, зокрема, відноситься до метилу, етилу, ізопропілу або трет-бутилу; зокрема до трет-бутилу. У підваріанті здійснення для R², що являє собою "C₁₋₆-алкіл" термін відноситься до C₁₋₃-алкілу. В іншому підваріанті для R², що являє собою "C₁₋₆-алкіл" термін відноситься до C₄₋₆-алкілу, зокрема до трет-бутилу.

Термін "C_{x-y}-алкілен-", що використовується окремо або в комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної алкільної групи згідно з наведеним вище визначенням, що містить від x до y атомів вуглецю. Термін "C_{0-y}-алкілен-" відноситься до прямого зв'язку, або до -(C_{1-y})алкілену- згідно з наведеним вище визначенням. Переважно, точки приєднання -C_{1-y}-алкіленової групи відповідають 1,1-діїльній, або 1,2-діїльній, або 1,3-діїльній схемі. У випадку, коли C_{0-y}-алкіленова група використовується в комбінації з іншим замісником, термін означає, що або зазначений замісник приєднаний через C_{1-y}-алкіленову групу до решти молекули, або до решти молекули він приєднаний безпосередньо (тобто, C₀-алкіленова група являє собою прямий зв'язок, що приєднує зазначений замісник до решти молекули). Алкіленова група-C₂H₄-відноситься до -CH₂-CH₂- якщо явно не вказано інше. Прикладами L, що являє собою "C₁₋₆-алкілен" є метилен, етилен, пропан-2,2-діїл, та 2-метил-пропан-1,2-діїл; та, крім того, 2-метил-пропан-2,3-діїл, та пентан-3,3-діїл.

Термін "хлор-C₂₋₆-алкілен" відноситься до C₂₋₆-алкіленової групи, як визначено вище, в якій один атом водню замінено хлором. У випадку, коли R² являє собою L-OH, де L являє собою "хлор-C₂₋₆-алкілен", термін, зокрема, відноситься до 1-хлор-3-гідрокси-2-метил-пропан-2-ілу.

Термін "алкеніл", що використовується окремо або в комбінації, відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить від двох до п'яти атомів вуглецю та один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Термін "C_{x-y}-алкеніл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до алкенільної групи згідно з наведеним вище визначенням, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C₂₋₅-алкенільна група містить від двох до п'яти атомів

вуглецю. Прикладом алкенільної групи, зокрема, є проп-1-ен-2-іл.

Термін "фторалкіл", що використовується окремо або в комбінації, відноситься до алкільної групи згідно з наведеним вище визначенням, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, в якій один або кілька (і, можливо, всі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " C_{x-y} -фторалкіл" (х та у кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкільної групи згідно з наведеним вище визначенням, що містить від х до у атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-3} -фторалкільна група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та в ній від одного до семи атомів водню замінено на фтор. Репрезентативні приклади фторалкільних груп включають трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил та 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-іл, зокрема трифторметил. У випадку, коли R^2 являє собою " C_{1-4} -фторалкіл", термін, зокрема, відноситься до 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ілу. Термін " C_1 -фторалкіл", особливо відноситься до дифторметилу.

Термін "фторалкокси", що використовується окремо або в комбінації, відноситься до алкокси групи згідно з наведеним вище визначенням, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, в якій один або кілька (і, можливо, всі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " C_{x-y} -фторалкокси" (х та у кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкокси групи, згідно з наведеним вище визначенням, що містить від х до у атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-3} -фторалкокси група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та в ній від одного до семи атомів водню замінені на фтор. Репрезентативні приклади фторалкокси груп включають трифторметокси, дифторметокси, 2-фторетокси, 2,2-дифторетокси та 2,2,2-трифторетокси. Переважними є C_1 -фторалкоксигрупи, такі як трифторметокси та дифторметокси, а також 2,2,2-трифторетокси.

Термін "циклоалкіл", що використовується окремо або в комбінації, відноситься, зокрема, до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить від трьох до семи атомів вуглецю. Термін " C_{x-y} -циклоалкіл" (х та у кожен являє собою ціле число), відноситься до циклоалкільної групи згідно з наведеним вище визначенням, що містить від х до у атомів вуглецю. Наприклад, C_{3-6} -циклоалкільна група містить від трьох до шести атомів вуглецю. Репрезентативні приклади циклоалкільних груп являють собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил. Переважними є циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. Зазначені циклоалкільні групи є незаміщеними або заміщеними, як це явно визначено. У випадку, коли R^2 являє собою " C_{3-6} -циклоалкіл, який разом з 1,3-діоксолан-2,2-діїлом утворює спіробіциклічний фрагмент", причому цей термін, особливо, відноситься до 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ілу.

Термін "- C_{x-y} -циклоалкілен-", що використовується окремо або в комбінації, відноситься до двовалентно зв'язаної циклоалкільної групи, як визначено раніше, що містить атоми вуглецю від х до у. Переважно точки приєднання будь-якої двовалентно зв'язаної циклоалкільної групи знаходяться у 1,1-діїльній або 1,4-діїльній схемі; або, крім того, у 1,2-діїльній схемі. Приклади C_{4-6} -циклоалкіленових груп являють собою циклопентан-1,1-діїл, циклогексан-1,1-діїл та циклогексан-1,4-діїл; та, крім того, циклопропан-1,1-діїл, циклопропан-1,2-діїл, циклобутан-1,1-діїл, циклобутан-1,2-діїл та циклопентан-1,2-діїл.

У випадку, коли R^2 являє собою L-OH, де L являє собою "циклопропілен- $(CH_2)_n$ ", термін, особливо, відноситься до 2-гідрокси-циклопропан-1-ілу, 1-гідроксициклопропан-1-ілу, або 1-гідроксиметил-циклопропан-1-ілу.

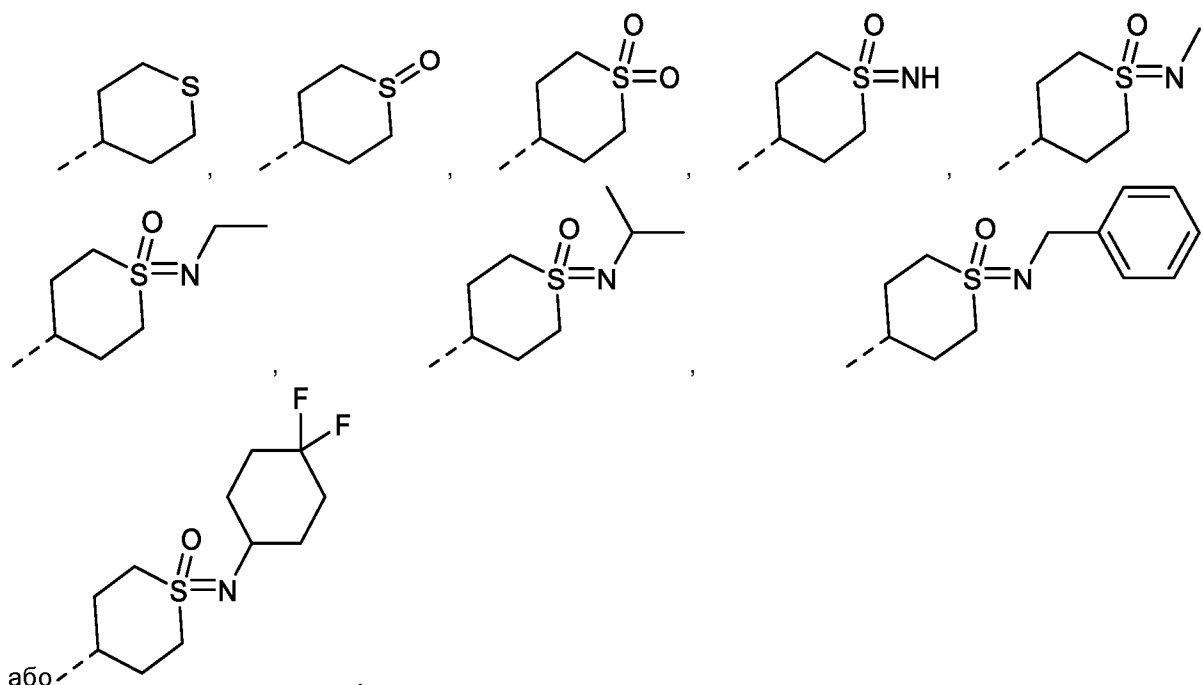
Термін "алкокси", що використовується окремо або в комбінації, відноситься до групи алкіл-О-, де алкільна група відповідає наведеному вище визначенню. Термін " C_{x-y} -алкокси" (х та у кожен являє собою ціле число) відноситься до алкокси групи згідно з наведеним вище визначенням, що містить від х до у атомів вуглецю. Переважними є етокси і, особливо, метокси. Прикладами R^1 , що являє собою " C_{1-4} -алкокси", є метокси, етокси, n-пропокси та n-бутокси (особливо, метокси); та, крім того, ізопропокси; найбільш переважним є метокси.

Термін "гетероциклоалкіл", що використовується окремо або в комбінації, та якщо він не визначений явно в більш широкому або більш вузькому сенсі, відноситься до насиченого або ненасиченого неароматичного моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить один або два кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з азоту, сірки та кисню (особливо, один атом кисню, один атом сірки, один атом азоту, два атоми азоту, два атоми кисню або один атом азоту та один атом кисню). Термін " x -у-членний гетероциклоалкіл" відноситься до такого гетероциклу, що містить загалом від х до у кільцевих атомів. Щоб уникнути сумнівів, у випадку, коли певний 4-7- або 4-6-членний гетероциклоалкіл визначений як такий, що містить один кільцевий гетероатом (наприклад, один кільцевий атом сірки, один кільцевий атом кисню або один кільцевий атом азоту) мається на увазі, що такий 4-7-членний гетероциклоалкіл містить точно зазначений один кільцевий гетероатом та не містить додаткові кільцеві гетероатоми. Гетероциклоалкільні групи незаміщені або заміщені, як це явно визначено. Приклади 4-6-членних гетероциклоалкільних груп де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий

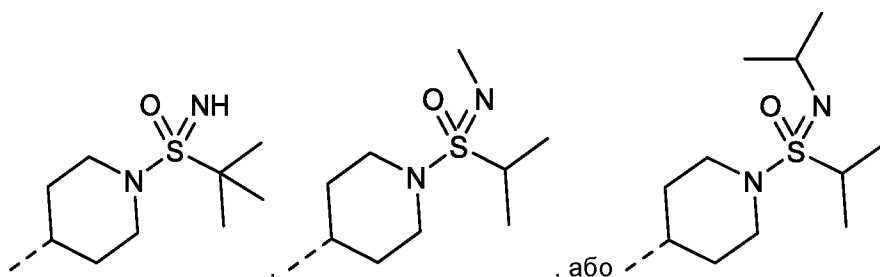
атом кисню, являють собою оксетан-3-іл та тетрагідро-2H-піран-4-іл. Приклади 4-7-членних гетероциклоалкільних груп, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, являють собою азетидин-3-іл, піролідин-3-іл та піперидин-4-іл. Приклад 4-7-членної гетероциклоалкільної групи, де зазначений гетероциклоалкіл містить два атоми азоту, являє собою піперазин-1-іл, де переважно будь-який замісник такого піперазин-1-ілу приєднаний до атома азоту вказаного піперазин-1-ілу. Приклади 4-7-членних гетероциклоалкільних груп, де зазначений гетероциклоалкіл містить два атоми кисню, являють собою 1,3-діоксоліл або 1,4-діоксиніл. Приклад 4-7-членних гетероциклоалкільних груп, де зазначений гетероциклоалкіл містить один атом азоту та один атом кисню, являє собою морфолін-4-іл, де переважно така морфолін-4-ільна група є незаміщеною.

У випадку, коли R^2 являє собою "4-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один кільцевий атом кисню, де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл незалежно монозаміщений C_{1-4} -алкілом", термін, особливо, відноситься до 3-метилоксетан-3-ілу, 3-етилоксетан-3-ілу або 4-метилтетрагідро-2H-піран-4-ілу; зокрема, 3-метилоксетан-3-ілу.

У випадку, коли R^2 являє собою "4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом сірки, де зазначений атом сірки незаміщений або монозаміщений оксо; або зазначений атом сірки є дизаміщеним, де один замісник являє собою оксо ($=O$), а інший замісник вибраний з оксо, імідо, C_{1-3} -алкілімідо, 4,4-дифторциклогексилімідо та бензилімідо", термін, особливо, відноситься до наступних груп:



У випадку, коли R^2 являє собою "4-7-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту монозаміщений $-SO(NH)-C_{1-6}$ -алкілом або $-SO(N-C_{1-3}$ -алкіл)- C_{1-6} -алкілом", термін, особливо, відноситься до наступних груп:



Термін "гетероциклоалкілен", що використовується окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно зв'язаної гетероциклоалкільної групи, як визначено раніше. Переважно точка

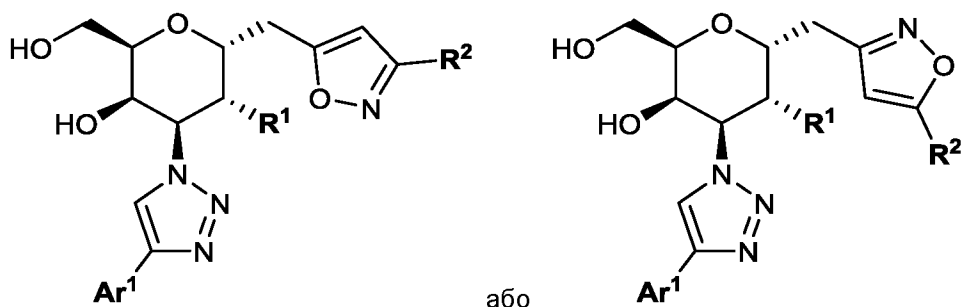
приєднання лінкеру А, що являє собою 5-членний гетероциклоалкілен, знаходиться в 1,3-діїльній схемі (де мається на увазі, що зазначена 1,3-діїльна схема відноситься до "мета" схеми, що охоплює відповідну 1,4- або 3,5-діїльну схему у випадку, якщо нумерація буде адаптована до номенклатури певного гетероциклоалкіленового кільця). Прикладом А, що являє собою "5-членний гетероциклоалкілен" є 4,5-дигідроізоксазол-3,5-діїл; та, крім того, імідазолідин-4-он-1,3-діїл, оксазол-2-он-3,5-діїл та оксазолідин-2-он-3,5-діїл; зокрема 4,5-дигідроізоксазол-3,5-діїл. Термін "х-у-членний гетероциклоалкілен", що використовується окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно зв'язаної гетероциклоалкільної групи, як визначено раніше, містить у цілому від х до у кільцевих атомів. Приклади 4-7-членних гетероциклоалкіленових груп, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом кисню, являють собою оксетан-3,3-діїл та тетрагідро-2Н-піран-4,4-діїл. Приклади 4-7-членних гетероциклоалкіленових груп, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом азоту, являють собою піперидин-4,4-діїл та азепан-4,4-діїл. Зазначені гетероциклоалкіленові групи є незаміщеними або заміщеними, як це явно визначено.

Термін "арил", що використовується окремо або у комбінації, означає феніл або нафтил, переважно феніл, де зазначена арильна група є незаміщеною або заміщеною, як це визначено явним чином.

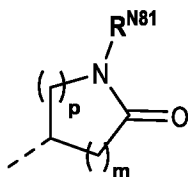
Термін "гетероарил", що використовується окремо або у комбінації, і, якщо він явно не визначений ширшим або вузьчим чином, являє собою 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить від одного до максимум чотирьох гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з кисню, азоту та сірки. Репрезентативними прикладами таких гетероарильних груп є 5-членні гетероарильні групи, такі як фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл; 6-членні гетероарильні групи, такі як піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл; та 8-10-членні біциклічні гетероарильні групи, такі як індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензотриазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, тієнопіридиніл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, піразолопіримідиніл, піролопіразиніл, імідазопіридиніл, імідазопіридазиніл та імідазотіазоліл. Вищезгадані гетероарильні групи є незаміщеними або заміщеними, як це визначено явним чином. Вищезгадані гетероарильні групи є незаміщеними або заміщеними, як це явно визначено. Для замісника R^2 , що являє собою "5- або 6-членний гетероарил", термін, особливо, означає піразоліл, тіазоліл, піридиніл або піримідиніл; зокрема, 1Н-піразол-4-іл, тіазол-5-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, піримідин-5-іл; або, крім того, тіазол-2-іл. Для замісника R^2 , що являє собою "9-членний гетероарил", термін, особливо, означає індазоліл та 1Н-бензо[d]імідазоліл; зокрема, 1Н-індазол-5-іл, 1Н-індазол-6-іл та 1Н-бензо[d]імідазол-5-іл.

Термін "гетероарилен", що використовується окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно зв'язаної гетероарильної групи, як визначено раніше. Переважно точка приєднання лінкеру А, що являє собою 5-членний гетероарилен, знаходиться в 1,3-діїльній схемі (де мається на увазі, що зазначена 1,3-діїльна схема відноситься до "мета" схеми, що охоплює відповідну 1,4- або 3,5-діїльну схему, у випадку, якщо нумерація буде адаптована до номенклатури певного гетероариленового кільця). Прикладами А, що являє собою 5-членний гетероарилен, є 1,2,3-триазол-1,4-діїл та ізоксазол-3,5-діїл; та, крім того, імідазол-1,4-діїл та ізотіазол-3,5-діїл; зокрема, ізоксазол-3,5-діїл та 1,2,3-триазол-1,4-діїл.

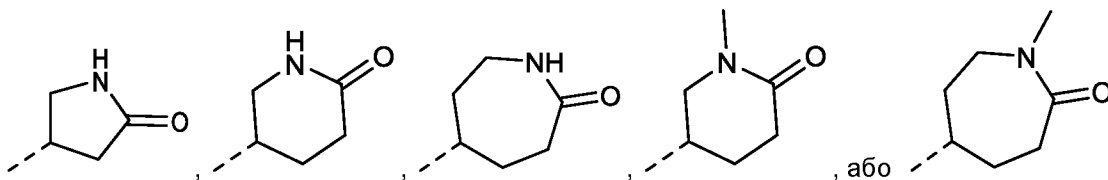
Щоб уникнути будь-яких сумнівів, у випадку, коли лінкер А являє собою двовалентно зв'язану гетероарильну або гетероциклоалкільну групу, слід розуміти, що точка приєднання замісника R^2 може знаходитися в обох можливих положеннях зазначеного гетероариленового або гетероциклоалкіленового бірадикала. Наприклад, у випадку, коли А являє собою ізоксазол-3,5-діїл, замісник R^2 може бути приєднаний в положенні 3 або в положенні 5 зазначеного ізоксазолу; таким чином, посилаючись на наступні можливі структури:



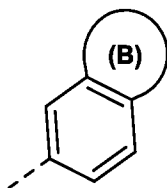
У випадку, коли R^2 представляє структуру



, особливо, це відноситься до наступних структур:



Приклади "групи структури (R^{2-B})":



(R^{2-B}),

де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є моно- або дизаміщеним, де один із зазначених замісників являє собою оксо, а інший замісник, якщо він присутній, являє собою C_{1-3} -алкіл, особливо, являють собою групи, такі як 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-6-іл, 2,3-дигідробензо[d]оксазол-5-іл, та 2,3-дигідробензо[d]оксазол-6-іл, де зазначені групи незалежно моно- або дизаміщені у фрагменті, що відповідає кільцю (B), як визначено раніше. Конкретні приклади являють собою 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, або 2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-6-іл.

Термін "ціано" відноситься до групи -CN.

Термін "оксо" відноситься до групи =O, яка переважно приєднана до атому вуглецю або сірки в ланцюзі або в кільці, як, наприклад, в карбонільній групі -(CO)- (або сульфонільній групі) -(SO₂)-.

У випадках, коли для опису області числових значень застосовують слово "між", його слід розуміти як таке, що означає те, що кінцеві точки зазначеного діапазону явно включені в такий діапазон. Наприклад: якщо температурний діапазон описується між 40 °C та 80 °C, це означає, що кінцеві точки 40 °C та 80 °C включені в діапазон; або якщо змінна визначена як ціле число між 1 та 4, це означає, що змінна є цілим числом 1, 2, 3 або 4.

Без використання відносно температур термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X" в даній заявці, відноситься до інтервалу, який поширюється від X мінус 10 % X до X плюс 10 % X, та переважно до інтервалу, який поширюється від X мінус 5 % X до X плюс 5 % X. В окремому випадку щодо температур, термін "приблизно", що знаходиться перед температурою "Y" в даній заявці відноситься до інтервалу, який поширюється від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, та переважно до інтервалу, який поширюється від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C. Крім того, термін "кімнатна температура", як використовується в цій заявці,

відноситься до температури приблизно 25°C.

Додаткові варіанти здійснення винаходу представлені нижче:

2) Другий варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до варіанту здійснення 1), де Ar^1 являє собою феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибрані з галогену, метилу, ціано, метокси, трифторметилу та етинілу (особливо, з галогену, метилу, ціано та метокси);

де щонайменше один із зазначених замісників приєднаний в мета- та/або в пара-положенні зазначеного фенілу,

де, якщо присутній, замісник в пара-положенні переважно вибирають з галогену, метилу, ціано, метокси, трифторметилу та етинілу (найбільш переважно з галогену, метилу, ціано та метокси); а також

де замісник в мета-положенні, якщо він присутній, переважно являє собою галоген.

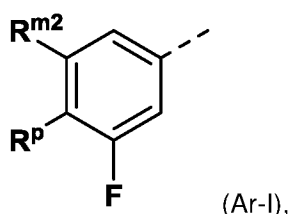
3) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до варіанту здійснення 1), де Ar^1 являє собою феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним, де

один із зазначених замісників приєднаний в мета-положенні зазначеного фенілу, де зазначений замісник являє собою галоген; та залишковий(-і) замісник(-и), якщо присутній(-і), являє(-ють) собою галоген (особливо, фтор); або

один із зазначених замісників приєднаний в пара-положенні зазначеного фенілу, де зазначений замісник незалежно вибирають з метилу, ціано та метокси; та

залишковий(-і) замісник(-и), якщо присутній(-і), являє(-ють) собою галоген (особливо, фтор).

4) Інший варіант здійснення відноситься до сполук, відповідно до варіанту здійснення 1), де Ar^1 являє собою фенільну групу структури



де

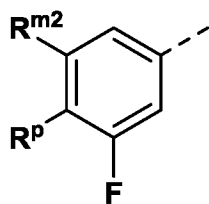
R^{m2} являє собою водень або фтор; і

R^p незалежно являє собою галоген (особливо, фтор або хлор), метил, ціано або метокси (зокрема, R^p являє собою фтор, хлор або метил); або

R^{m2} являє собою водень або фтор; та

R^p являє собою водень.

5) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до варіанту здійснення 1), де Ar^1 являє собою фенільну групу структури

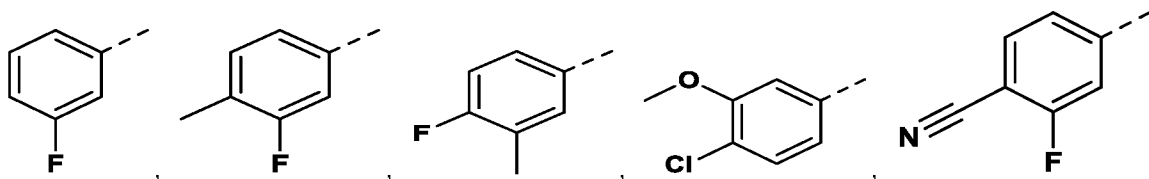


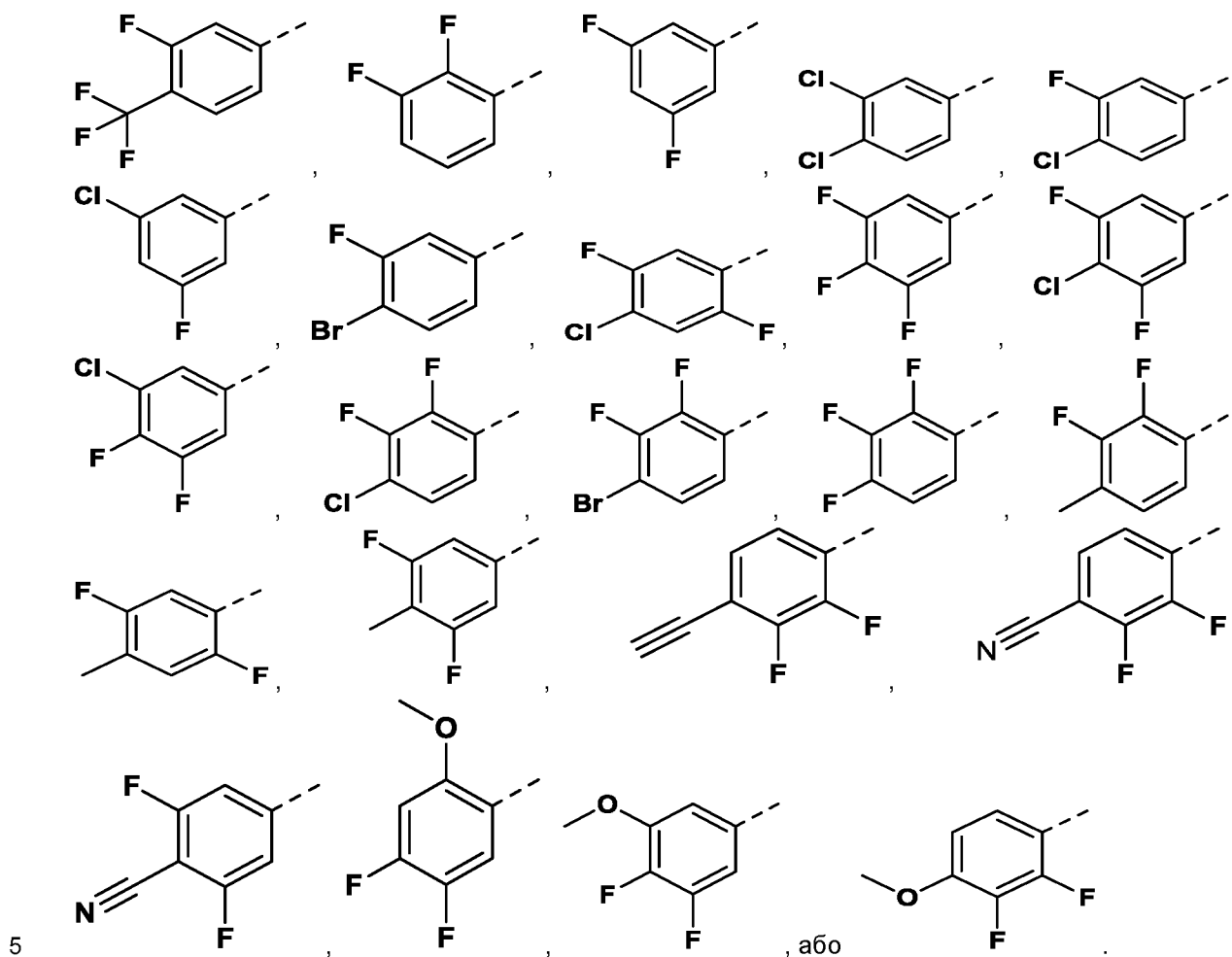
де

R^{m2} являє собою галоген (особливо, фтор); і

R^p являє собою водень, галоген (особливо, фтор або хлор), метил, ціано або метокси (зокрема, R^p являє собою фтор, хлор або метил).

6) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до варіанту здійснення 1), де Ar^1 являє собою





У підваріанті здійснення 6), Ar^1 являє собою 3,4,5-трифторфеніл.

7) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 6), де R^1 являє собою

гідрокси;

МЕТОКСИ;

-O-CO-C₁₋₃-алкіл (особливо, -O-CO-метил);

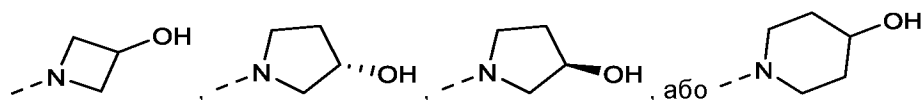
-O-CH₂-HET¹, де HET¹ являє собою 5-членний гетероарил (особливо, оксазоліл, тіазоліл або імідазоліл), де зазначений 5-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщеним метилом; або

$$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{IX}}$$
, де R^{IX} являє собою

-гiдрокси;

МЕТОКСИ;

морфолін-4-іл; або



8) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 6), де R^1 являє собою гідрокси.

9) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 6), де R^1 являє собою метокси.

10) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 9), де А являє собою 1,2,3-триазол-1,4-дііл або ізоксазол-3,5-дііл (особливо, ізоксазол-3,5-дііл, зокрема, ізоксазол-3,5-дііл, де R² приєднаний в положенні 3, або ізоксазол-3,5-дііл, де R² приєднаний в положенні 5).

11) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів

здійснення 1) - 9), де А являє собою ізоксазол-3,5-дііл (зокрема, ізоксазол-3,5-дііл, де R² приєднаний в положенні 3, або ізоксазол-3,5-дііл, де R² приєднаний в положенні 5).

12) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 9), де А являє собою 4,5-дигідроізоксазол-3,5-дііл.

13) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 12), де R² являє собою

C₁₋₆-алкіл (особливо, трет-бутил);

C₁₋₆-алкіл, де зазначений C₁₋₆-алкіл монозаміщений C₁₋₃-алкокси (особливо, метокси, етокси), -CO-C₁₋₄-алкокси, -NH₂ або -NH-CO-C₁₋₄-алкокси;

C₁₋₄-фторалкіл;

C₃₋₆-циклоалкіл, де зазначений C₃₋₆-циклоалкіл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибрані з оксо, фтору, -NH-CO-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₃-алкілу (особливо, метилу), C₁₋₃-алкокси (особливо, метокси), C₁-фторалкілу, ціано, -CH₂-CN, та -NH-CO-C₁₋₄-алкілу, де зазначений C₁₋₄-алкіл монозаміщений -NH₂ або -NH-CO-C₁₋₄-алкокси;

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом кисню та де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщеним C₁₋₄-алкілом (особливо, метилом або етилом);

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом сірки (особливо, тетрагідро-2H-тіопіраніл), де зазначений атом сірки є незаміщеним або монозаміщеним оксо (=O); або зазначений атом сірки є дизаміщеним, де один замісник являє собою оксо (=O), а інший замісник вибраний з оксо (=O), імідо (=NH), C₁₋₃-алкілімідо (=N-C₁₋₃-алкіл), 4,4-дифторциклогексилімідо та бензилімідо (=N-бензил) (таким чином утворюючи сульфінільну, сульфонільну, сульфонімідоїльну, N-алкілсульфонімідоїльну, N-(4,4-дифторциклогексил)-сульфонімідоїльну або N-бензилсульфонімідоїльну групу);

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним

C₁₋₆-алкілом;

-CO-C₁₋₆-алкілом; -CO-C₄₋₆-циклоалкілом; -CO-C₁₋₃-фторалкілом; -CO-C₁₋₄-алкокси; -CO-NH-C₁₋₄-алкілом;

-SO₂-C₁₋₄-алкілом;

-CH₂-C₃₋₆-циклоалкілом;

-CO-C₁₋₆-алкілом, де C₁₋₆-алкіл монозаміщений аміно;

-CH₂-оксетанілом;

тіазол-2-ілом; оксазол-2-ілом; бензо[d]тіазол-2-ілом;

-CO-бензилокси;

-CO-NH-C₃₋₆-циклоалкілом;

-CO-NR^{N31}R^{N32} де R^{N31} та R^{N32} обидва незалежно являють собою C₁₋₃-алкіл (особливо, метил або етил);

-CO-NR^{N41}R^{N42} де R^{N41} та R^{N42} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл (особливо, піролідинільне, піперидинільне або піперазинільне кільце), де зазначений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщеним C₁₋₃-алкілом (особливо, метилом);

-SO-C₁₋₆-алкілом;

-SO₂-C₁₋₃-фторалкілом;

-SO₂-NR^{N51}R^{N52}, де R^{N51} та R^{N52} обидва незалежно являють собою C₁₋₃-алкіл (особливо, метил),

-SO₂-NR^{N61}R^{N62} де R^{N61} та R^{N62} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл (особливо, піролідинільне, або піперидинільне, або морфолінільне кільце), де зазначений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або дизаміщеним фтором;

-SO₂-фенілом, де зазначений феніл монозаміщений метилом;

-SO(NH)-C₁₋₆-алкілом; або -SO(N-C₁₋₃-алкіл)-C₁₋₆-алкілом;

і де зазначений 4-7-членний гетероциклоалкіл не несе жодного додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту або несе один додатковий замісник, який являє собою C₁₋₄-алкіл (особливо, метил) (де при цьому мається на увазі, що такий C₁₋₄-алкіл приєднаний до кільцевого атома вуглецю);

L-OH, де L являє собою

C₁₋₆-алкілен;

хлор-C₂₋₆-алкілен;

1-фенілетан-1,1-дііл або 1-(2-фторфеніл)етан-1,1-дііл;

(циклопропіл)-(піридин-2-іл)-метилен;

C₄₋₆-циклоалкілен, де зазначений C₄₋₆-циклоалкілен незалежно є незаміщеним або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою метил або фтор;

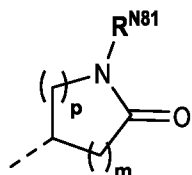
циклопропілен-(CH₂)_n*, де n являє собою ціле число 0 або 1, та де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -ОН;

4-6-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом кисню; або

4-6-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщений -CO-C₁₋₄-алкілом, або -CO-C₁₋₄-алкокси;

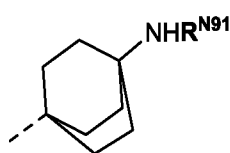
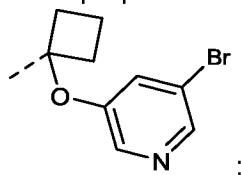
5- або 6-членний гетероарил (особливо, піразоліл, тiazоліл, піридиніл, піримідиніл), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщеним, де замісники незалежно являють собою C₁₋₄-алкіл (особливо, метил), C₁₋₃-фторалкіл, галоген (особливо, бром), або C₁₋₄-алкокси (особливо, метокси);

2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл, 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, або 1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл;



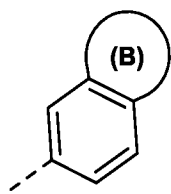
, де m та p незалежно являють собою ціле число 1 або 2; та R^{N81} являє собою водень або C₁₋₄-алкіл (особливо, метил);

C₀₋₃-алкілен-феніл (особливо, феніл, або -CH(CH₃)-феніл); де феніл незалежно є незаміщеним, моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно являють собою C₁₋₄-алкіл, C₁₋₃-фторалкіл, галоген (особливо, фтор або хлор), гідрокси, C₁₋₄-алкокси (особливо, метокси), або C₁₋₄-фторалкокси (особливо, дифторметокси);



, де R^{N91} являє собою водень або -CO-C₁₋₄-алкокси (особливо, -CO-трет-бутокси);

або R² являє собою групу структури (R^{2-B}):



(R^{2-B}),

де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є моно- або дизаміщеним, де один із зазначених замісників являє собою оксо, а інший замісник, якщо він присутній, являє собою C₁₋₃-алкіл (особливо, метил) [зокрема, така група (R^{2-B}) являє собою 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, або 2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-6-іл].

14) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 12), де R² являє собою

C₁₋₆-алкіл (особливо, трет-бутил);

C₁₋₆-алкіл, де зазначений C₁₋₆-алкіл монозаміщений C₁₋₃-алкокси (особливо, метокси, етокси), -CO-C₁₋₄-алкокси, -NH₂ або -NH-CO-C₁₋₄-алкокси;

C₁₋₄-фторалкіл;

С₃₋₆-циклоалкіл, де зазначений С₃₋₆-циклоалкіл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибрані з оксо, фтору, -NH-CO-C₁₋₄-алкокси, С₁₋₃-алкілу (особливо, метилу), С₁₋₃-алкокси (особливо, метокси), С₁-фторалкілу, ціано, -CH₂-CN, та -NH-CO-C₁₋₄-алкілу, де зазначений С₁₋₄-алкіл монозаміщений -NH₂ або -NH-CO-C₁₋₄-алкокси;

5 4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом кисню та де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщений С₁₋₄-алкілом (особливо, метилом або етилом);

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом сірки (особливо, тетрагідро-2H-тіопіраніл), де зазначений атом сірки є незаміщеним або монозаміщений оксо (=O); або зазначений атом сірки є дизаміщеним, де один замісник являє собою оксо (=O), а інший замісник вибраний з оксо (=O), імідо (=NH), С₁₋₃-алкілімідо (=N-С₁₋₃-алкілу), 4,4-дифторциклогексилімідо та бензилімідо (=N-бензил) (таким чином утворюючи сульфінільну, сульфонільну, сульфонімідоїльну, N-алкілсульфонімідоїльну N-(4,4-дифторциклогексил)-сульфонімідоїльну або N-бензилсульфонімідоїльну групу);

15 4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщений

С₁₋₆-алкілом;

-CO-C₁₋₆-алкілом; -CO-C₄₋₆-циклоалкілом; -CO-C₁₋₃-фторалкілом; -CO-C₁₋₄-алкокси; -CO-NH-C₁₋₄-алкілом;

20 -SO₂-С₁₋₄-алкілом;

-CH₂-С₃₋₆-циклоалкілом;

тіазол-2-ілом; оксазол-2-ілом; бензо[d]тіазол-2-ілом;

-CO-бензилокси;

-CO-NH-С₃₋₆-циклоалкілом;

25 -CO-NR^{N31}R^{N32}, де R^{N31} та R^{N32} обидва незалежно являють собою С₁₋₃-алкіл (особливо, метил або етил);

-CO-NR^{N41}R^{N42}, де R^{N41} та R^{N42} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл (особливо, піролідинільне, піперидинільне або піперазинільне кільце), де зазначений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщений С₁₋₃-алкілом (особливо, метилом);

30 -SO-C₁₋₆-алкілом;

-SO₂-С₁₋₃-фторалкілом;

-SO₂-NR^{N51}R^{N52}, де R^{N51} та R^{N52} обидва незалежно являють собою С₁₋₃-алкіл (особливо, метил),

35 -SO₂-NR^{N61}R^{N62}, де R^{N61} та R^{N62} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл (особливо, піролідинільне, або піперидинільне, або морфолінільне кільце), де зазначений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або дизаміщеним фтором;

-SO₂-фенілом, де зазначений феніл монозаміщений метилом;

40 -SO(NH)-С₁₋₆-алкілом; або -SO(N-С₁₋₃-алкіл)-С₁₋₆-алкілом;

та де зазначений 4-7-членний гетероциклоалкіл не несе жодного додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту або несе один додатковий замісник, який являє собою С₁₋₄-алкіл (особливо, метил) (де при цьому мається на увазі, що такий С₁₋₄-алкіл приєднаний до кільцевого атома вуглецю);

45 L-OH, де L являє собою

С₁₋₆-алкілен;

хлор-С₂₋₆-алкілен;

1-фенілетан-1,1-дііл або 1-(2-фторфеніл)етан-1,1-дііл;

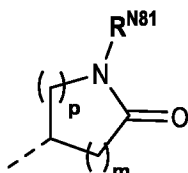
С₄₋₆-циклоалкілен, де зазначений С₄₋₆-циклоалкілен незалежно є незаміщеним або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою метил або фтор;

50 циклопропілен-(CH₂)_n*, де n являє собою ціле число 0 або 1, та де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -OH;

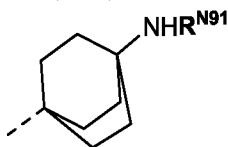
4-6-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом кисню; або

55 4-6-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщений -CO-C₁₋₄-алкілом, або -CO-C₁₋₄-алкокси;

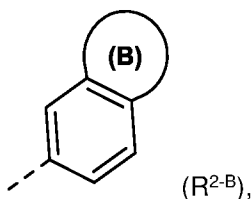
2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл, 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, або 1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл;



, де m та p незалежно являють собою ціле число 1 або 2; та R^{N81} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл (особливо, метил);
-CH(CH₃)-феніл);



5 де R^{N91} являє собою водень або -CO- C_{1-4} -алкокси (особливо, -CO-трет-бутокси);
або R^2 являє собою групу структури (R^{2-B}):



10 де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є моно- або дизаміщеним, де один із зазначених замісників являє собою оксо, а інший замісник, якщо він присутній, являє собою C_{1-3} -алкіл (особливо, метил) [зокрема, така група (R^{2-B}) являє собою 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, або 2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-6-іл].

15 15) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 12), де R^2 являє собою

C_{1-6} -алкіл (особливо, трет-бутил);

20 C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл монозаміщений C_{1-3} -алкокси (особливо, метокси, етокси), -CO- C_{1-4} -алкокси, -NH₂ або -NH-CO- C_{1-4} -алкокси;

C_{1-4} -фторалкіл;

C_{3-6} -циклоалкіл, де зазначений C_{3-6} -циклоалкіл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибрані з оксо, фтору, -NH-CO- C_{1-4} -алкокси, C_{1-3} -алкілу (особливо, метилу), C_{1-3} -алкокси (особливо, метокси), C_{1-4} -фторалкілу, ціано, та -CH₂-CN;

25 4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом кисню та де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщений C_{1-4} -алкілом (особливо, метилом або етилом);

L-OH, де L являє собою

C_{1-6} -алкілен;

30 C_{4-6} -циклоалкілен, де зазначений C_{4-6} -циклоалкілен незалежно є незаміщеним або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою метил або фтор; або

циклопропілен-(CH₂)_n*, де n являє собою ціле число 0 або 1, та де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -OH; або

-CH(CH₃)-феніл).

35 16) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 12), де R^2 являє собою

C_{1-6} -алкіл (особливо, трет-бутил);

C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл монозаміщений C_{1-3} -алкокси (особливо, метокси, етокси);

C_{1-4} -фторалкіл; або

40 L-OH, де L являє собою

C_{1-6} -алкілен;

C_{4-6} -циклоалкілен, де зазначений C_{4-6} -циклоалкілен незалежно є незаміщеним; або

циклопропілен-(CH₂)_n*, де n являє собою ціле число 0 або 1, та де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -OH.

45 17) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів

здійснення 1) - 12), де R^2 являє собою

C_{1-6} -алкіл (особливо, трет-бутил);

циклобутил або цикlopентил;

циклогексил, який є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою оксо, фтор, або $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом кисню;

4-7-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним C_{1-6} -алкілом, $-CO-C_{1-6}$ -алкілом, $-CO-C_{4-6}$ -циклоалкілом, $-CO-C_{1-3}$ -фторалкілом, $-CO-C_{1-4}$ -алкокси, $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілом, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілом, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілом, $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілом, $-CO-C_{1-6}$ -алкілом, де C_{1-6} -алкіл монозаміщеним аміно, $-CH_2$ -оксетанілом, тiazол-2-ілом, оксазол-2-ілом або бензо[d]tiazол-2-ілом;

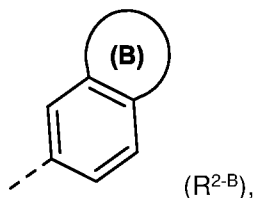
L-OH, де L являє собою

C_{4-6} -циклоалкілен, де зазначений C_{4-6} -циклоалкілен незалежно є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою метил або фтор;

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом кисню; або

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним $-CO-C_{1-4}$ -алкілом, або $-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

або R^2 являє собою групу структури (R^{2-B}):



де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є моно- або дизаміщеним, де один із зазначених замісників являє собою оксо, а інший замісник, якщо він присутній, являє собою C_{1-3} -алкіл (особливо, метил) [зокрема, така група (R^{2-B}) являє собою 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, або 2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-6-іл].

18) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 12), де R^2 являє собою

трет-бутил;

циклобутил або цикlopентил;

циклогексил, який є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою оксо, фтор, або $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом кисню;

4-7-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним C_{1-6} -алкілом, $-CO-C_{1-6}$ -алкілом, $-CO-C_{4-6}$ -циклоалкілом, $-CO-C_{1-3}$ -фторалкілом, $-CO-C_{1-4}$ -алкокси, $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілом, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілом, $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілом, тiazол-2-ілом, оксазол-2-ілом або бензо[d]tiazол-2-ілом;

L-OH, де L являє собою

C_{4-6} -циклоалкілен, де зазначений C_{4-6} -циклоалкілен незалежно є незаміщеним; або

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним $-CO-C_{1-4}$ -алкокси; або 2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл.

19) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 12), де R^2 являє собою C_{1-6} -алкіл (особливо, трет-бутил).

20) Винахід, таким чином, відноситься до сполук Формули (I), як визначено у варіанті здійснення 1), або таких сполук, додатково обмежених характерними ознаками будь-якого з варіантів здійснення 2) - 19), при розгляді їх відповідних залежностей; до їх фармацевтично прийнятних солей; та до застосування таких сполук, як описано нижче. Щоб уникнути

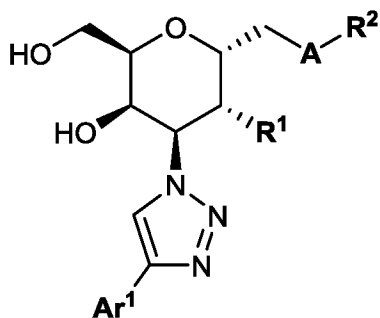
неправильного тлумачення, слід зазначити, особливо, що наступні варіанти здійснення, які відносяться до сполук Формули (I), таким чином можливі та мають на увазі і цим конкретно розкриваються в індивідуалізованій формі:

- 1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+5+1, 7+6+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1,
- 5 8+4+1, 8+5+1, 8+6+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4+1, 9+5+1, 9+6+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1,
- 10+5+1, 10+6+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 10+7+3+1, 10+7+4+1, 10+7+5+1, 10+7+6+1, 10+8+1,
- 10+8+2+1, 10+8+3+1, 10+8+4+1, 10+8+5+1, 10+8+6+1, 10+9+1, 10+9+2+1, 10+9+3+1, 10+9+4+1,
- 10+9+5+1, 10+9+6+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+4+1, 11+5+1, 11+6+1, 11+7+1, 11+7+2+1,
- 11+7+3+1, 11+7+4+1, 11+7+5+1, 11+7+6+1, 11+8+1, 11+8+2+1, 11+8+3+1, 11+8+4+1, 11+8+5+1,
- 10 11+8+6+1, 11+9+1, 11+9+2+1, 11+9+3+1, 11+9+4+1, 11+9+5+1, 11+9+6+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1,
- 12+4+1, 12+5+1, 12+6+1, 12+7+1, 12+7+2+1, 12+7+3+1, 12+7+4+1, 12+7+5+1, 12+7+6+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+9+1, 12+9+2+1, 12+9+3+1, 12+9+4+1,
- 12+9+5+1, 12+9+6+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+5+1, 13+6+1, 13+7+1, 13+7+2+1,
- 13+7+3+1, 13+7+4+1, 13+7+5+1, 13+7+6+1, 13+8+1, 13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+8+4+1, 13+8+5+1,
- 15 13+8+6+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+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+10+7+2+1, 13+10+7+3+1,
- 13+10+7+4+1, 13+10+7+5+1, 13+10+7+6+1, 13+10+8+1, 13+10+8+2+1, 13+10+8+3+1,
- 13+10+8+4+1, 13+10+8+5+1, 13+10+8+6+1, 13+10+9+1, 13+10+9+2+1, 13+10+9+3+1,
- 13+10+9+4+1, 13+10+9+5+1, 13+10+9+6+1, 13+11+1, 13+11+2+1, 13+11+3+1, 13+11+4+1,
- 20 13+11+5+1, 13+11+6+1, 13+11+7+1, 13+11+7+2+1, 13+11+7+3+1, 13+11+7+4+1, 13+11+7+5+1,
- 13+11+7+6+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+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+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+7+2+1, 13+12+7+3+1, 13+12+7+4+1, 13+12+7+5+1, 13+12+7+6+1, 13+12+8+1,
- 25 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+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, 14+1, 14+2+1, 14+3+1,
- 14+4+1, 14+5+1, 14+6+1, 14+7+1, 14+7+2+1, 14+7+3+1, 14+7+4+1, 14+7+5+1, 14+7+6+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+9+1, 14+9+2+1, 14+9+3+1, 14+9+4+1,
- 14+9+5+1, 14+9+6+1, 14+10+1, 14+10+2+1, 14+10+3+1, 14+10+4+1, 14+10+5+1, 14+10+6+1,
- 30 14+10+7+1, 14+10+7+2+1, 14+10+7+3+1, 14+10+7+4+1, 14+10+7+5+1, 14+10+7+6+1, 14+10+8+1,
- 14+10+8+2+1, 14+10+8+3+1, 14+10+8+4+1, 14+10+8+5+1, 14+10+8+6+1, 14+10+9+1,
- 14+10+9+2+1, 14+10+9+3+1, 14+10+9+4+1, 14+10+9+5+1, 14+10+9+6+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+7+2+1, 14+11+7+3+1,
- 14+11+7+4+1, 14+11+7+5+1, 14+11+7+6+1, 14+11+8+1, 14+11+8+2+1, 14+11+8+3+1,
- 35 14+11+8+4+1, 14+11+8+5+1, 14+11+8+6+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+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+7+2+1, 14+12+7+3+1, 14+12+7+4+1, 14+12+7+5+1,
- 14+12+7+6+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+9+1, 14+12+9+2+1, 14+12+9+3+1, 14+12+9+4+1, 14+12+9+5+1,
- 40 14+12+9+6+1, 15+1, 15+2+1, 15+3+1, 15+4+1, 15+5+1, 15+6+1, 15+7+1, 15+7+2+1, 15+7+3+1,
- 15+7+4+1, 15+7+5+1, 15+7+6+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+9+1, 15+9+2+1, 15+9+3+1, 15+9+4+1, 15+9+5+1, 15+9+6+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+10+7+2+1, 15+10+7+3+1, 15+10+7+4+1,
- 15+10+7+5+1, 15+10+7+6+1, 15+10+8+1, 15+10+8+2+1, 15+10+8+3+1, 15+10+8+4+1,
- 45 15+10+8+5+1, 15+10+8+6+1, 15+10+9+1, 15+10+9+2+1, 15+10+9+3+1, 15+10+9+4+1,
- 15+10+9+5+1, 15+10+9+6+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+7+2+1, 15+11+7+3+1, 15+11+7+4+1, 15+11+7+5+1, 15+11+7+6+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+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+12+1, 15+12+2+1,
- 50 15+12+3+1, 15+12+4+1, 15+12+5+1, 15+12+6+1, 15+12+7+1, 15+12+7+2+1, 15+12+7+3+1,
- 15+12+7+4+1, 15+12+7+5+1, 15+12+7+6+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+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, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+4+1, 16+5+1, 16+6+1,
- 16+7+1, 16+7+2+1, 16+7+3+1, 16+7+4+1, 16+7+5+1, 16+7+6+1, 16+8+1, 16+8+2+1, 16+8+3+1,
- 55 16+8+4+1, 16+8+5+1, 16+8+6+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+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, 16+10+7+2+1,
- 16+10+7+3+1, 16+10+7+4+1, 16+10+7+5+1, 16+10+7+6+1, 16+10+8+1, 16+10+8+2+1,
- 16+10+8+3+1, 16+10+8+4+1, 16+10+8+5+1, 16+10+8+6+1, 16+10+9+1, 16+10+9+2+1,
- 16+10+9+3+1, 16+10+9+4+1, 16+10+9+5+1, 16+10+9+6+1, 16+11+1, 16+11+2+1, 16+11+3+1,
- 60 16+11+4+1, 16+11+5+1, 16+11+6+1, 16+11+7+1, 16+11+7+2+1, 16+11+7+3+1, 16+11+7+4+1,

16+11+7+5+1, 16+11+7+6+1, 16+11+8+1, 16+11+8+2+1, 16+11+8+3+1, 16+11+8+4+1,
 16+11+8+5+1, 16+11+8+6+1, 16+11+9+1, 16+11+9+2+1, 16+11+9+3+1, 16+11+9+4+1,
 16+11+9+5+1, 16+11+9+6+1, 16+12+1, 16+12+2+1, 16+12+3+1, 16+12+4+1, 16+12+5+1,
 16+12+6+1, 16+12+7+1, 16+12+7+2+1, 16+12+7+3+1, 16+12+7+4+1, 16+12+7+5+1, 16+12+7+6+1,
 5 16+12+8+1, 16+12+8+2+1, 16+12+8+3+1, 16+12+8+4+1, 16+12+8+5+1, 16+12+8+6+1, 16+12+9+1,
 16+12+9+2+1, 16+12+9+3+1, 16+12+9+4+1, 16+12+9+5+1, 16+12+9+6+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1,
 17+4+1, 17+5+1, 17+6+1, 17+7+1, 17+7+2+1, 17+7+3+1, 17+7+4+1, 17+7+5+1, 17+7+6+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+9+1, 17+9+2+1, 17+9+3+1, 17+9+4+1,
 17+9+5+1, 17+9+6+1, 17+10+1, 17+10+2+1, 17+10+3+1, 17+10+4+1, 17+10+5+1, 17+10+6+1,
 10 17+10+7+1, 17+10+7+2+1, 17+10+7+3+1, 17+10+7+4+1, 17+10+7+5+1, 17+10+7+6+1, 17+10+8+1,
 17+10+8+2+1, 17+10+8+3+1, 17+10+8+4+1, 17+10+8+5+1, 17+10+8+6+1, 17+10+9+1,
 17+10+9+2+1, 17+10+9+3+1, 17+10+9+4+1, 17+10+9+5+1, 17+10+9+6+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+7+2+1, 17+11+7+3+1, 17+11+7+4+1,
 17+11+7+5+1, 17+11+7+6+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,
 15 17+11+8+6+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+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+7+2+1, 17+12+7+3+1, 17+12+7+4+1, 17+12+7+5+1, 17+12+7+6+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+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, 18+1, 18+2+1, 18+3+1, 18+4+1, 18+5+1, 18+6+1, 18+7+1, 18+7+2+1, 18+7+3+1,
 20 18+7+4+1, 18+7+5+1, 18+7+6+1, 18+8+1, 18+8+2+1, 18+8+3+1, 18+8+4+1, 18+8+5+1, 18+8+6+1, 18+9+1, 18+9+2+1, 18+9+3+1, 18+9+4+1, 18+9+5+1, 18+9+6+1, 18+10+1, 18+10+2+1, 18+10+3+1,
 18+10+4+1, 18+10+5+1, 18+10+6+1, 18+10+7+1, 18+10+7+2+1, 18+10+7+3+1, 18+10+7+4+1, 18+10+7+5+1, 18+10+7+6+1, 18+10+8+1, 18+10+8+2+1, 18+10+8+3+1, 18+10+8+4+1,
 25 18+10+8+5+1, 18+10+8+6+1, 18+10+9+1, 18+10+9+2+1, 18+10+9+3+1, 18+10+9+4+1, 18+10+9+5+1, 18+10+9+6+1, 18+11+1, 18+11+2+1, 18+11+3+1, 18+11+4+1, 18+11+5+1, 18+11+6+1, 18+11+7+1, 18+11+7+2+1, 18+11+7+3+1, 18+11+7+4+1, 18+11+7+5+1, 18+11+7+6+1, 18+11+8+1, 18+11+8+2+1, 18+11+8+3+1, 18+11+8+4+1, 18+11+8+5+1, 18+11+8+6+1, 18+11+9+1, 18+11+9+2+1, 18+11+9+3+1, 18+11+9+4+1, 18+11+9+5+1, 18+11+9+6+1, 18+12+1, 18+12+2+1, 18+12+3+1, 18+12+4+1, 18+12+5+1, 18+12+6+1, 18+12+7+1, 18+12+7+2+1, 18+12+7+3+1, 18+12+7+4+1, 18+12+7+5+1, 18+12+7+6+1, 18+12+8+1, 18+12+8+2+1, 18+12+8+3+1, 18+12+8+4+1, 18+12+8+5+1, 18+12+8+6+1, 18+12+9+1, 18+12+9+2+1, 18+12+9+3+1, 18+12+9+4+1, 18+12+9+5+1, 18+12+9+6+1, 19+1, 19+2+1, 19+3+1, 19+4+1, 19+5+1, 19+6+1, 19+7+1, 19+7+2+1, 19+7+3+1, 19+7+4+1, 19+7+5+1, 19+7+6+1, 19+8+1, 19+8+2+1, 19+8+3+1, 19+8+4+1, 19+8+5+1, 19+8+6+1, 19+9+1, 19+9+2+1, 19+9+3+1, 19+9+4+1, 19+9+5+1, 19+9+6+1, 19+10+1, 19+10+2+1, 19+10+3+1, 19+10+4+1, 19+10+5+1, 19+10+6+1, 19+10+7+1, 19+10+7+2+1, 19+10+7+3+1, 19+10+7+4+1, 19+10+7+5+1, 19+10+7+6+1, 19+10+8+1, 19+10+8+2+1, 19+10+8+3+1, 19+10+8+4+1, 19+10+8+5+1, 19+10+8+6+1, 19+10+9+1, 19+10+9+2+1, 19+10+9+3+1, 19+10+9+4+1, 19+10+9+5+1, 19+10+9+6+1, 19+11+1, 19+11+2+1, 19+11+3+1, 19+11+4+1, 19+11+5+1, 19+11+6+1, 19+11+7+1, 19+11+7+2+1, 19+11+7+3+1, 19+11+7+4+1, 19+11+7+5+1, 19+11+7+6+1, 19+11+8+1, 19+11+8+2+1, 19+11+8+3+1, 19+11+8+4+1, 19+11+8+5+1, 19+11+8+6+1, 19+11+9+1, 19+11+9+2+1, 19+11+9+3+1, 19+11+9+4+1, 19+11+9+5+1, 19+11+9+6+1, 19+12+1, 19+12+2+1, 19+12+3+1, 19+12+4+1, 19+12+5+1, 19+12+6+1, 19+12+7+1, 19+12+7+2+1, 19+12+7+3+1, 19+12+7+4+1, 19+12+7+5+1, 19+12+7+6+1, 19+12+8+1, 19+12+8+2+1, 19+12+8+3+1, 19+12+8+4+1, 19+12+8+5+1, 19+12+8+6+1, 19+12+9+1, 19+12+9+2+1, 19+12+9+3+1, 19+12+9+4+1, 19+12+9+5+1, 19+12+9+6+1.

У наведеному вище списку числа відносяться до варіантів здійснення відповідно до їх нумерації, передбаченої вище, у той час як "+" вказує на залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Іншими словами, "14+10+6+1" наприклад, відноситься до варіанту здійснення 14), залежному від варіанту здійснення 10), залежному від варіанту здійснення 6), залежному від варіанту здійснення 1), тобто, варіант здійснення "14+10+6+1" відповідає сполукам Формули (I) відповідно до варіанту здійснення 1), додатково обмеженим усіма ознаками варіантів здійснення 6), 10) та 14).

21) Інший аспект винаходу відноситься до сполук Формули (I) відповідно до варіанту здійснення 1), які також є сполуками формули (I_p)



Формула (Ia),

де

Ar¹ являє собою арил, який є моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, де замісники незалежно
5 вибрані з галогену, метилу, ціано та метокси;

[де, зокрема, щонайменше один із зазначених замісників приєднаний в мета- або пара-
положенні зазначеного фенілу; де, якщо він присутній, такий замісник в пара-положенні
переважно вибраний з галогену, метилу, ціано, та метокси; і, якщо він присутній, такий замісник
в мета-положенні переважно являє собою галоген];

R¹ являє собою гідрокси, C₁₋₄-алкокси, -O-CO-C₁₋₃-алкіл або -O-CH₂-COOH;

A являє собою 5-членний гетероциклоалкілен або 5-членний гетероарилен, де зазначений
гетероциклоалкілен або гетероарилен являє собою 1H-1,2,3-триазол-1,4-діл, ізоксазол-3,5-діл,
або 4,5-дигідроізоксазол-3,5-діл; і

R² являє собою

C₁₋₆-алкіл (особливо, трет-бутил);

C₃₋₆-циклоалкіл, де зазначений C₃₋₆-циклоалкіл незалежно є незаміщеним, моно- або
дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою оксо, фтор, або -NH-CO-C₁₋₄-алкокси;
або зазначений C₃₋₆-циклоалкіл разом з 1,3-діоксолан-2,2-діїлом утворює спіросполуку;

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом
20 кисню;

4-7-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом
азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним C₁₋₆-алкілом, -CO-C₁₋₆-
алкілом, -CO-C₄₋₆-циклоалкілом, -CO-C₁₋₃-фторалкілом, -CO-C₁₋₄-алкокси, -CO-NH-C₁₋₄-алкілом, -
SO₂-C₁₋₄-алкілом, -SO₂-NH-C₁₋₄-алкілом, -CH₂-C₃₋₆-циклоалкілом, -CO-C₁₋₆-алкілом, де C₁₋₆-алкіл
25 монозаміщеним аміно, -CH₂-оксетанілом, тіазол-2-ілом, оксазол-2-ілом або бензо[d]тіазол-2-
ілом;

L-OH, де L являє собою

C₁₋₆-алкілен;

C₄₋₆-циклоалкілен, де зазначений C₄₋₆-циклоалкілен незалежно є незаміщеним, моно- або
30 дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою метил, фтор або -CO-R^{O2}, де R^{O2} являє
собою гідрокси або C₁₋₄-алкокси;

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий
атом кисню;

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий
35 атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним -CO-C₁₋₄-алкілом, або
-CO-C₁₋₄-алкокси;

5- або 6-членний гетероарил (особливо, 1H-піразоліл, тіазоліл, піридиніл, піримідиніл), де
зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщеним, де
замісники незалежно являють собою C₁₋₄-алкіл (особливо, метил), C₁₋₃-фторалкіл, галоген, C₁₋₄-
40 алкокси (особливо, метокси), або C₁₋₄-фторалкокси;

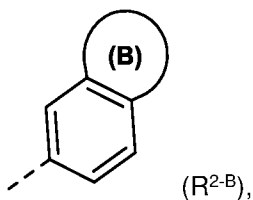
2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл;

феніл, який є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою C₁₋₄-алкіл,
C₁₋₃-фторалкіл, галоген, гідрокси, C₁₋₄-алкокси (особливо, метокси), або C₁₋₄-фторалкокси;

бензил;

9-членний гетероарил (особливо, індазоліл та 1H-бензо[d]імідазоліл);

або R² являє собою групу структури (R^{2-B}):



де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є моно- або дизаміщеним, де один із зазначених замісників являє собою оксо, а інший замісник, якщо він присутній, являє собою C₁₋₃-алкіл (особливо, метил) [зокрема, така група (R^{2-B}) являє собою 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, або 2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-6-іл];

де характеристики, розкриті у варіантах здійснення 2)-20), призначені для застосування з відповідними змінами до сполук формули (I_в) відповідно до варіанту здійснення 21).

22) Інший варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) відповідно до варіанту здійснення 1), які вибрані з наступних сполук:

6-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-((S)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-ацетокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-((S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-ацетокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;

трет-бутил (RS)-3-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;

трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

- (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-
іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклопентилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-
(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-
метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклобутилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-
(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4,4-дифторциклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-
10 метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
трет-бутил ((1R,4R)-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-
іл)циклогексил)карбамат;
трет-бутил ((1S,4S)-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-
15 трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-
іл)циклогексил)карбамат;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(оксазол-2-іл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-
іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(1-(бензо[d]тіазол-2-іл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-6-
20 (гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(тіазол-2-іл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-
4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
5-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-
1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піридин-2(1H)-он;
25 4-((S)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-
1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піридин-2(1H)-он;
4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-
іл)піридин-2(1H)-он;
30 4-((S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-
іл)піридин-2(1H)-он;
4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-
триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)циклогексан-1-он;
35 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(4-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-
(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-
(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(пропінілокси)-4-(4-(3,4,5-
40 трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-
карбоксилат;
(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-
(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілпропіонат;
трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-єтокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-
45 трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-
карбоксилат;
(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-
(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілпропіонат;
трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-пропокси-4-(4-(3,4,5-
50 трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-
карбоксилат;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(1-(трет-бутюксихарбоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-
гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-
3-іл)окси)оцтова кислота;
55 трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(ізобутирилокси)-4-(4-
(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-
іл)піперидин-1-карбоксилат;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-
іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
60 1-(4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-

[illegible]

трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксамід;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(пропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол; і

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((1-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол.

23) Додатково до сполук, перерахованих у варіанті здійснення 22), додаткові сполуки відповідно до варіанта здійснення 1) вибрані з наступних сполук:

трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

(RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-2-он;

трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-1-метилпіперидин-2(1H)-он;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-циклогексилізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4-бромтіазол-2-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((S)-5-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамат;

- форміат (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4-амінобіцикло[2.2.2]октан-1-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-олу;
- 5 трет-бутил 4-гідрокси-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- форміат 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-4-олу;
- 10 трет-бутил ((1R,4r)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклогексил)карбамат;
- трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- 15 трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-((S)-1-(N-метилпропан-2-ілсульфонімідоїл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
- 25 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-((R)-1-(N-метилпропан-2-ілсульфонімідоїл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
- трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- 30 трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- форміат (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-олу;
- 35 трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- 40 форміат (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-олу;
- трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- 45 форміат (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-олу;
- (1R,4r)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-(ізопропіліміно)гексагідро-1І6-тіопіран 1-оксид;
- (1S,4s)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-(ізопропіліміно)гексагідро-1І6-тіопіран 1-оксид;
- 55 етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- 60

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

- 2-(1-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклопропіл)ацетонітрил;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((3-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол);
- 5 трет-бутил (2-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-2-метилпропіл)карбамат;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((3-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол);
- 10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(((5-((RS)-1-гідрокси-1-фенілетил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол);
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(((5-(1-гідроксициклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол);
- 15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((5-(3-метилоксетан-3-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-(((5-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол);
- 20 етил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(((3-(1-гідроксициклопентил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол);
- 25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(((3-(2-етоксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол);
трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- 30 трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((3-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол);
- 35 трет-бутил (2-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-2-метилпропіл)карбамат;
2-(1-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклопропіл)ацетонітрил;
- 40 (2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-(((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(((3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол);
- 45 (2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-(((3-(3-метилоксетан-3-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((3-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол);
- 50 (RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)азепан-2-он;
4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-2,3-дифторбензонітрил);
- 55 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(((5-((R)-1-гідрокси-1-фенілетил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол);
5-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)-3-((RS)-1-фенілетил)ізоксазол;
- 60 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(((5-((1RS,2RS)-2-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол);

- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-((5-((1R,2R)-2-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат;
- (RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-метилазепан-2-он;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1S,2S)-2-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1R,2R)-2-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
- (RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)азепан-2-он;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1S,2R)-2-гідроксициклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1R,2R)-2-гідроксициклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
- (RS)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-метилпіперидин-2-он;
- (RS)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-2-он;
- (RS)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піролідин-2-он;
- трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-ізопропокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-(2,2-дифторетокси)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-5-(2,2-дифторетокси)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
- 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
- 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-морфоліноетан-1-он;
- трет-бутил ((S)-1-(((1R,4S)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклогексил)аміно)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат;
- (S)-2-аміно-N-((1R,4S)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклогексил)-3-метилбутанамід;
- трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-етокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
- 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((RS)-3-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-

триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(2-(метиламіно)-2-
оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-іл)метил)-
4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
5 трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(2-морфоліно-2-
оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-іл)метил)-
4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-
(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
10 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-
(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-іл)окси)-N-метилацетамід;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-
(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-іл)окси)-1-((R)-3-
гідроксипіролідин-1-іл)етан-1-он;
15 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-
(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-іл)окси)-1-(3-
гідроксиазетидин-1-іл)етан-1-он;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-
(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-іл)окси)-1-(4-
20 гідроксипіперидин-1-іл)етан-1-он;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-
(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-іл)окси)-1-((S)-3-
гідроксипіролідин-1-іл)етан-1-он;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-
25 (4-(2,3,4-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-
іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-іл)окси)оцтова
кислота;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-
30 1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-3-ілкарбамат;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-2-((3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-6-
(гідроксиметил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-
іл)окси)оцтова кислота;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(4-етиніл-2,3-дифторфеніл)-
35 1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(2,3,4-
трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3,5-діол;
40 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-
1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-
1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-3-ілетилкарбамат;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-
45 1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-((1-метил-1Н-імідазол-2-іл)метокси)тетрагідро-2Н-
піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-
1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-(тіазол-2-ілметокси)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-
50 1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-(тіазол-4-ілметокси)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-
1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-(оксазол-5-ілметокси)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-
гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
55 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-
гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-
гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-
60 метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;

- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
 5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-((S)-трет-бутилсульфініл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(2-метилпропан-2-іл)сульфонімідоіл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-
 10 триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(N-метилпропан-2-іл)сульфонімідоіл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-
 триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
 15 1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N,N-диметилпіперидин-1-сульфонамід;
 N-циклопропіл-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-
 трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-
 карбоксамід;
 20 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((S)-3-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-4,5-
 дигідроізоксазол-5-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-
 іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(морфоліносальфоніл)піперидин-4-
 іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-
 25 ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(піперидин-1-іл)сульфоніл)піперидин-
 4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-
 3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(піролідин-1-іл)сульфоніл)піперидин-4-
 іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-
 30 ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-
 іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-
 іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 35 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
 1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)(піперидин-1-
 іл)метанон;
 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
 1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)(піролідин-1-
 іл)метанон;
 40 N-етил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-
 трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N-
 метилпіперидин-1-карбоксамід;
 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
 1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N,N-диметилпіперидин-1-
 карбоксамід;
 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
 1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)(4-
 метилпіперазин-1-іл)метанон;
 50 бензил 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-
 трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-
 іл)піперидин-1-карбоксилат;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-1H-1,2,3-
 триазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 55 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
 1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-
 тіопіран 1-оксид;
 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
 1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-
 60 тіопіран 1,1-діоксид;

[illegible]

[illegible]

1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-(ізобутилсульфоніл)піперидин-4-іл)оксазолідин-2-он;

(RS)-3-(1-(3,3-диметилбутаноїл)піперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он;

(RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-(трифторметил)сульфоніл)піперидин-4-іл)оксазолідин-2-он;

(RS)-3-(1-(трет-бутилсульфоніл)піперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он;

(RS)-3-циклогексил-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он;

трет-бутил 4-(((RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2-оксооксазолідин-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізотіазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(піперидин-4-іл)ізотіазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(трет-бутил)-1H-імідазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-фенілоксазол-2(3H)-он;

3-циклогексил-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)імідазолідин-4-он;

1-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)імідазолідин-4-он;

3-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)імідазолідин-4-он;

3-циклогексил-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)імідазолідин-4-он;

1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазолідин-4-он;

етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-5-оксоімідазолідин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат.

Сполуки Формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 23) та їх фармацевтично прийнятні солі можна використовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального (такого як, особливо, пероральне, наприклад, у формі таблетки або капсули) або парентерального введення (включаючи місцеве нанесення чи інгаляцію).

Виготовлення фармацевтичних композицій можна здійснювати способом, відомим будь-якому спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковано Lippincott Williams & Wilkins]) шляхом введення описаних сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково в комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, в галенову лікарську форму разом з придатними, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями і, за необхідності, звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами.

Даний винахід також відноситься до способу запобігання/профілактики або лікування захворювання або розладу, згаданого в цій заявці, що включає введення суб'єкту фармацевтично активної кількості сполуки Формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 23). У підваріанті здійснення винаходу, кількість, що вводиться, знаходиться в діапазоні від 1 мг до 1000 мг на добу.

Щоб уникнути неправильного тлумачення, слід зазначити, що якщо сполуки описуються як придатні для запобігання/профілактики або лікування певних захворювань, такі сполуки також придатні для застосування для приготування лікарського засобу для запобігання/профілактики або лікування зазначених захворювань. Подібним чином, такі сполуки також придатні для

способу запобігання/профілактики або лікування таких захворювань, що включає введення суб'єкту (ссавцю, особливо, людині), що потребує цього, ефективної кількості такої сполуки.

24) Інший варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I), як визначено в будь-якому з варіантів здійснення 1) - 23) які є придатними для запобігання/профілактики або лікування захворювань та порушень, що стосуються зв'язування галектину-3 з природними лігандами.

Такими захворюваннями та порушеннями, що мають відношення до зв'язування Gal-3 з природними лігандами, є, особливо, захворювання та порушення, за яких є корисним інгібування фізіологічної активності Gal-3, такі як захворювання, у яких Gal-3 рецептор бере участь, є залученим в етіологію або патологію захворювання, або якимось іншим чином асоційований з щонайменше одним симптомом захворювання.

Захворювання або порушення, що стосуються зв'язування галектину-3 з природними лігандами, зокрема, можуть бути визначені як такі, що включають:

фіброз органів, що включає:

всі форми фіброзу легень/пульмонального фіброзу, включаючи всі форми фіброзуючих інтерстиціальних захворювань легень, особливо ідіопатичний пульмональний фіброз (який альтернативно називають криптогенний альвеоліт, що фіброзує); пульмональний фіброз, вторинний до системного запального захворювання, такого як ревматоїдний артрит, склеродермія (системний склероз, SSc), вовчак (системний червоний вовчак, SLE), поліміозит, або змішане захворювання сполучної тканини (MCTD); пульмональний фіброз, вторинний до саркоїдозу; ятрогенний пульмональний фіброз, включаючи викликаний радіоактивним опроміненням фіброз; індукований кремнеземом пульмональний фіброз; індукований азбестом пульмональний фіброз; та фіброз плеври;

ренальний фіброз/фіброз нирок, включаючи ренальний фіброз, викликаний/асоційований з хронічним захворюванням нирок (CKD), (гострою або хронічною) нирковою недостатністю, тубулоінтерстиціальним нефритом та/або хронічними нефропатіями, такими як (первинний) гломерулонефрит та гломерулонефрит, вторинний до системних запальних захворювань, таких як SLE або SSc, діабетом, фокально-сегментарним гломерулосклерозом, IgA-нефропатією, гіпертензією, нирковим алотрансплантатом та синдром Альпорта;

всі форми фіброзу печінки/гепатичного фіброзу (асоційованого або не асоційованого з портальною гіпертензією), включаючи цироз, алкогольний фіброз печінки, неалкогольний стеатогепатит, пошкодження жовчних протоків, первинний біліарний цироз (також відомий як первинний біліарний холангіт), індукований інфекцією або вірусом фіброз печінки (наприклад, індукований хронічною ВГС інфекцією) та аутоімунний гепатит ;

всі форми фіброзу серця/кардіального фіброзу, включаючи фіброз серця/кардіальний фіброз, асоційований із серцево-судинними захворюваннями, серцевою недостатністю, хворобою Фабрі, CKD; діабетом, гіпертензією або гіперхолестеринемією;

фіброз кишечника, включаючи фіброз кишечника, вторинний до SSc, викликаний радіоактивним опроміненням фіброз кишечника;

фіброз шкіри, включаючи SSc та рубці шкіри;

фіброз голови та шиї, включаючи викликаний радіоактивним опроміненням фіброз голови та шиї;

фіброз ока/фіброз рогівки, включаючи рубці (наприклад, наслідки лазерної кератопластики in situ або трабекулектомії);

гіпертрофічні рубці та келоїди, включаючи викликані опіком або операційні гіпертрофічні рубці та келоїди;

фіброзні ускладнення після трансплантації органів (включаючи трансплантацію рогівки);

та інші фіброзуючі захворювання, включаючи ендометріоз, фіброз спинного мозку, мієлофіброз, периваскулярний та артеріальний фіброз; а також формування рубцевої тканини, хвороба Пейроні, спайки черевної порожнини або кишечника, фіброз сечового міхура, фіброз порожнини носа, та фіброз, опосередкований фібробластами;

(гострі або хронічні) захворювання та порушення печінки, включаючи гострий та хронічний вірусний гепатит; цироз, викликаний/асоційований з артритом та васкулітом; метаболічні захворювання печінки, викликані/асоційовані з артритом, міокардитом, діабетом або неврологічними симптомами; холестатичні захворювання, викликані/асоційовані з гіперліпідемією, запальним захворюванням кишечника (IBD) або неспецифічним виразковим колітом; пухлини печінки; аутоімунний гепатит та цироз, викликані/асоційовані з глютенною хворобою, аутоімунною гемолітичною анемією, IBD, аутоімунним тиреоїдитом, неспецифічним виразковим колітом, діабетом, гломерулонефритом, перикардитом, аутоімунним тиреоїдитом, гіпертироїдизмом, поліміозитом, синдромом Шегрена, паннікулітом, альвеолітом або алкогольним стеатозом; цироз, асоційований з деменцією; цироз, асоційований з

периферичною невропатією; цироз, викликаний/асоційований з раком ротової порожнини або стравоходу; неалкогольну жирову хворобу печінки (особливо, неалкогольний стеатогепатит), викликану/асоційовану з ожирінням, метаболічним синдромом або діабетом 2 типу; захворювання кровонесних судин печінки (включаючи синдром Бадда-Кіарі, тромбоз ворітної вени, синдром синусоїдальної обструкції); гостру та хронічну печінкову недостатність (асоційовану або не асоційовану з портальною гіпертензією); гіпофункцію печінки;

гостре ниркове ушкодження та хронічне захворювання нирок (СКД) [особливо, СКД стадій 1-5 відповідно до визначення Правил Міжнародного консорціуму з покращення глобальних результатів лікування хвороб нирок (KDIGO)], зокрема, СКД (зокрема, цих стадій), викликане/асоційоване із захворюваннями серця (яке також називають кардіоренальним синдромом типу 1 та типу 2), або викликане/асоційоване з гіпертензією, або викликане/асоційоване з діабетом (яке також називають діабетична хвороба нирок (DKD), включаючи DKD, асоційовану з гіпертензією), де такий діабет, особливо, є діабетом 1 або 2 типу), або викликаний/асоційований із запальними захворюваннями та порушеннями (такими як гломерулонефрит та гломерулонефрит, вторинний до системних запальних захворювань, таких як SLE або SSc, тубулоінтерстиціальний нефрит, васкуліт, сепсис, інфекція сечовивідних шляхів), або викликане/асоційоване з полікістозною хворобою нирок, або викликане/асоційоване з нефропатією, обумовленою утрудненням відтоку сечі (включаючи камені, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, рак передміхурової залози, ретроперитонеальну пухлину малого таза), або викликане/асоційоване із симптомами, асоційованими з нейрогенним сечовим міхуром); а також гостра та хронічна ниркова недостатність;

серцево-судинні захворювання та порушення (включаючи атеросклероз, викликаний/асоційований з гіпертензією, гіперхолестеринемією, діабетом, запаленням, ожирінням, похилим віком; периферичну артеріальну хворобу, викликану/асоційовану з гіпертензією, гіперхолестеринемією, діабетом, похилим віком; тромбоз глибоких вен; емболію легеневої артерії, викликану/асоційовану з ожирінням або злоякісним новоутворенням; аневризму та розшарування стінки аорти, викликані/асоційовані з похилим віком, гіпертензією, синдромом Марфана, вродженими вадами серця, запальними чи інфекційними захворюваннями; цереброваскулярну хворобу, викликану/асоційовану з гіпертензією, фібриляцією передсердь, гіперхолестеринемією, діабетом, похилим віком; коронарну хворобу серця, викликану/асоційовану з гіпертензією, гіперхолестеринемією, діабетом, похилим віком, або СКД (особливо, СКД стадій 1 - 5 відповідно до визначення Правил Міжнародного консорціуму з покращення глобальних результатів лікування хвороб нирок (KDIGO)); ревматична хвороба серця, викликана/асоційована з бактеріальною інфекцією; пухлини серця та судин; кардіоміопатія та аритмія; порок клапана серця (включаючи кальциноз клапана та дегенеративний аортальний стеноз); запальне захворювання серця, викликане/асоційоване з інфекцією, кардитом, гломерулонефритом, злоякісним новоутворенням; серцева недостатність (HF), яка визначається як включаюча, особливо, застійну HF, включаючи, зокрема, систолічну HF/HF зі зниженою фракцією викиду (HFrEF), та діастолічну HF/HF зі збереженою фракцією викиду (HFpEF);

інтерстиціальні захворювання та порушення легень (включаючи пов'язане з курінням інтерстиціальне захворювання легень; інтерстиціальне захворювання легень, асоційоване з/викликане хронічним обструктивним захворюванням легень; інтерстиціальну пневмонію, асоційовану з колагенозом судин (включаючи звичайну інтерстиціальну пневмонію) або пневмонією);

клітинно-проліферативні захворювання та злоякісні новоутворення (включаючи солідні пухлини, метастази солідних пухлин, карциноми, саркоми, мієлому (і множинну мієлому), лейкоз, лімфому, змішані типи злоякісних новоутворень, судинну фіброму, саркому Капоші, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), пухлини спинного мозку та інвазивні метастази ракових клітин);

запальні та аутоімунні захворювання та порушення, включаючи хронічні та гострі запальні та аутоімунні захворювання та порушення (зокрема, включаючи сепсис, Q-рикетиоз, астму, ревматоїдний артрит, множинний склероз, SLE, SSc, поліміозит, бляшкоподібний псоріаз (включаючи псоріаз, викликаний/асоційований з NASH), атопічний дерматит, запальні ренальні захворювання/захворювання нирок, такі як нефропатія (включаючи діабетичну нефропатію, гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит), запальні кардіальні захворювання/захворювання серця, запальні захворювання легень/пов'язані з легенями запальні захворювання; запальні захворювання печінки/пов'язані із печінкою запальні захворювання; діабет (тип 1 або тип 2) та пов'язані з діабетом захворювання, такі як діабетична

васкулопатія, діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія, діабетична периферична невропатія або пов'язані зі шкірою стани; вірусний енцефаліт; та COVID-19 та його наслідки);

захворювання та порушення шлунково-кишкового тракту (включаючи синдром подразненого кишечника (IBS), запальне захворювання кишечника (IBD), гастрит та аномальну секрецію підшлункової залози);

захворювання та порушення підшлункової залози (включаючи панкреатит, наприклад, асоційований з кістозним фіброзом);

захворювання та порушення, асоційовані з аномальним ангіогенезом (включаючи оклюзію артерій);

захворювання та порушення головного мозку (включаючи удар та крововилив у мозок); невропатичний біль та периферична невропатія;

очні захворювання та порушення (включаючи хворобу сухого ока (синдром сухого ока), макулярну дегенерацію (AMD, асоційована з віком, захворювання, пов'язане з діабетом (діабетична ретинопатія), проліферативну вітреоретинопатію (PVR), пемфігоїд, що рубцюється та глаукому (включаючи глаукому, асоційовану з підвищеним внутрішньоочним тиском, та рубці на очах після фільтраційного хірургічного лікування глаукоми), та ангіогенез/неоваскуляризацію рогівки); і

відторгнення трансплантата, включаючи відторгнення трансплантованих органів, таких як нирки, печінка, серце, легеня, підшлункова залоза, рогівка та шкіра; хвороби "трансплантат проти господаря", зумовлені трансплантацією гематопоетичних стовбурових клітин; хронічне відторгнення алотрансплантата та хронічна васкулопатія алотрансплантата; та наслідки такого відторгнення трансплантата.

25) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24) де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування фіброзу органів, включаючи фіброз печінки/гепатичний фіброз, ренальний фіброз/фіброз нирок, фіброз легені/пульмональний фіброз, фіброз серця/кардіальний фіброз, фіброз ока/фіброз рогівки та фіброз шкіри; а також фіброзу кишечника, фіброзу голови та шиї, гіпертрофічних рубців та келоїдів; фіброзних ускладнень після трансплантації органів.

26) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування серцево-судинних захворювань та порушень.

27) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування гострого ниркового ушкодження та хронічного захворювання нирок (CKD).

28) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування (гострих або хронічних) захворювань та порушень печінки.

29) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування інтерстиціальних захворювань та порушень легень.

30) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування очних захворювань та порушень.

31) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування клітинно-проліферативних захворювань та злоякісних новоутворень.

32) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування хронічних або гострих запальних та аутоімунних захворювань та порушень.

33) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування захворювань та порушень шлунково-кишкового тракту.

34) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування захворювань та порушень підшлункової залози.

35) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування захворювань та порушень, асоційованих з аномальним ангиогенезом.

36) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування захворювань та порушень головного мозку.

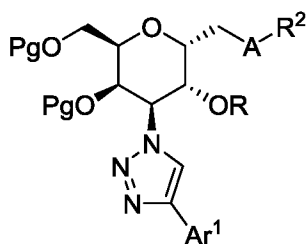
37) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для запобігання/профілактики або лікування невропатичного болю та периферичної невропатії.

38) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 24), де зазначені сполуки призначені для застосування для лікування відторгнення трансплантату.

Одержання сполук Формули (I):

Сполуки Формули (I) можна отримати за допомогою добре відомих літературних методів, за допомогою методів, наведених нижче, за допомогою методів, наведених в експериментальному розділі нижче, або за допомогою аналогічних методів. Оптимальні умови реакцій можуть змінюватись в залежності від конкретно використовуваних реагентів або розчинників, але такі умови може визначити спеціаліст у даній галузі за допомогою рутинних методик оптимізації. У деяких випадках порядок проведення нижченаведених реакційних схем та/або стадій конкретної реакції можна змінювати для того, щоб сприяти перебігу реакції або уникнути небажаних побічних продуктів реакції. У загальній послідовності реакцій, викладеній нижче, родові групи R^1 , R^2 , A, та Ar^1 є такими, як визначено для Формули (I). Інші скорочення, що використовуються в цій заявці, визначені явно або є такими, як визначено в експериментальному розділі. У деяких випадках родові групи R^1 , R^2 , A, та Ar^1 можуть бути несумісними з сукупністю інших груп, проілюстрованих на схемах нижче, тому вимагатимуть використання захисних груп (Pg). Використання захисних груп добре відоме в даній галузі техніки (див., наприклад, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для цілей цього обговорення передбачається, що такі захисні групи за необхідності перебувають на своїх місцях. У деяких випадках кінцевий продукт можна додатково модифікувати, наприклад, шляхом маніпулювання із замісниками з отриманням нового кінцевого продукту. Ці маніпуляції можуть включати, без обмеження перерахованими, відновлення, окислення, алкілювання, ацилювання, гідроліз та каталізовані перехідним металом реакції крос-сполучення, які широко відомі фахівцям у даній галузі техніки. Отримані сполуки також можна перетворити на солі, особливо фармацевтично прийнятні солі, за допомогою способу, відомого per se.

Сполуки Формули (I) цього винаходу можна отримати відповідно до загальної послідовності реакцій, викладеної нижче. Описані лише деякі з можливих шляхів синтезу, що приводять до сполук формули (I).

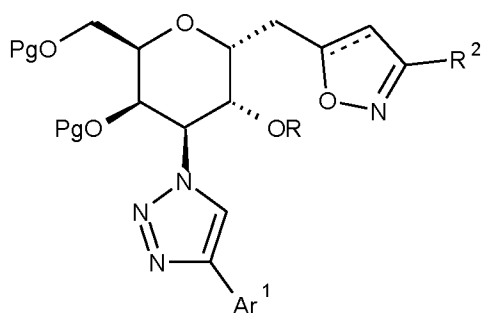
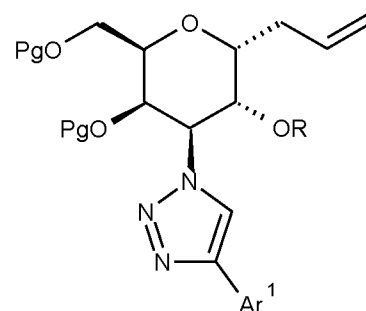


Структура 1

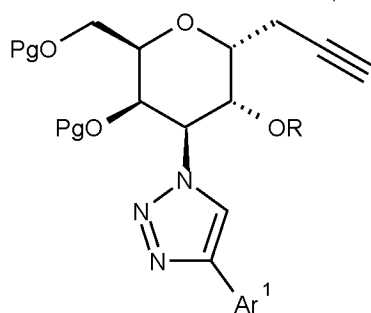
Сполуки Формули (I) отримували видаленням захисту зі сполуки Структури 1, де R являє собою водень, відповідну захисну групу, таку як ацетил, триметилсиліл, TBDMS або R^1 , як визначено у Формулі (I).

Сполуки Структури 1, де A являє собою 3,5-дизаміщений ізоксазол або 4,5-дигідроізоксазол (Структура 1a або Структура 1b) синтезуються, як показано нижче, шляхом 1,3-диполярного циклоприєднання нітрилоксидів з диполярофілами, такими як алкіни та алкени 2a, 2b, 5 або 6. Як прекурсори нітрилоксидів служать оксими, такі як структури 3a або 4, які окислюються in situ N-хлорсукцинимідом з подальшим відщепленням основою третинного аміну, таким як NEt_3 або ДІПЕА у відповідному розчиннику, такому як ДХМ або ДМФА, при температурах у діапазоні від кімнатної до $50^\circ C$. Як альтернатива, нітрилоксиди можуть бути отримані шляхом дегідратації аліфатичних нітросполук структури 3b з використанням арилізоціанату та каталітичної кількості основи (Mukaiyama conditions, T. Mukaiyama та T. Hoshino, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 5339–

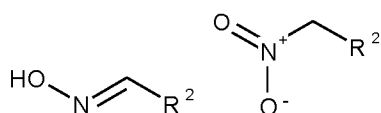
5342).

Структура 1а
А=ізоксазол, ізоксазолін

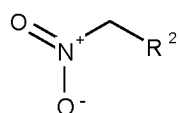
Структура 2а



Структура 2b

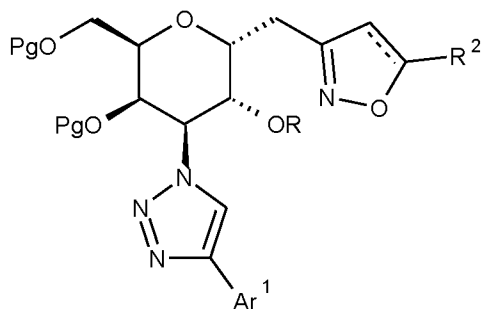


Структура 3а

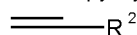


Структура 3b

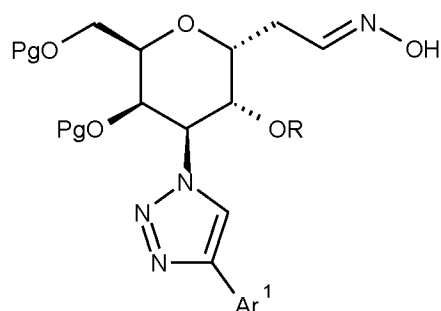
5



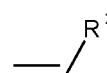
Структура 1b (А=ізоксазол, ізоксазолін)



Структура 6



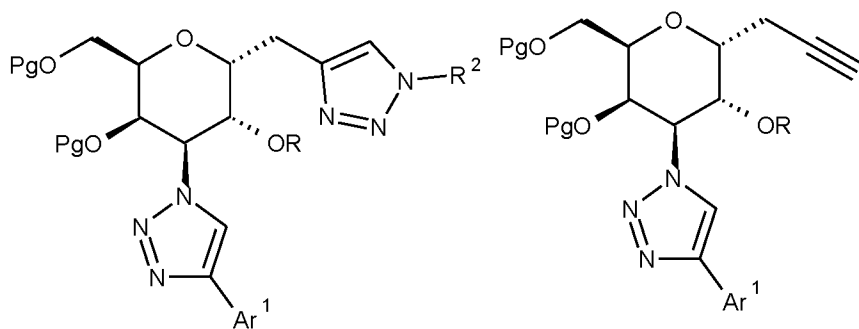
Структура 4



Структура 5

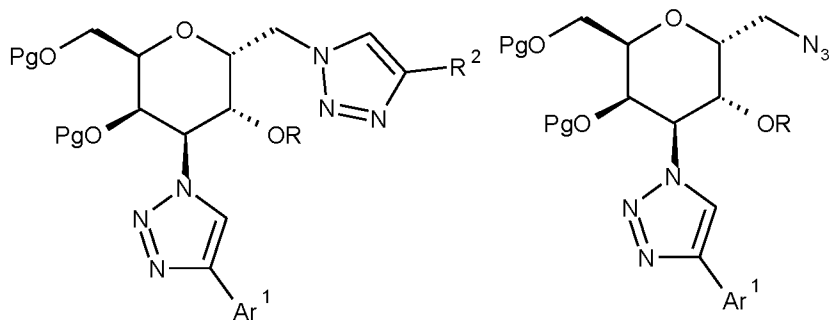
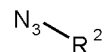
10 Сполуки Структури 1, де А являє собою 1,4-дизаміщений 1,2,3-триазол (Структура 9а або Структура 9b) можна отримати за допомогою каталізованого міддю 1,3-диполярного циклоприєднання алкінів структур 2b або 6 з азидами структур 7 або 8 (Click Chemistry in Glycoscience: New Development and Strategies, 1-е видання, 2013, John Wiley& Sons) відповідно до періодичної процедури, альтернативно, реакцію можна провести в комерційному реакторі безперервної дії (Varourtec) з використанням мідного змійовика в розчиннику, такому як ТГФ, та як показано нижче.

15



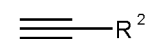
Структура 9a (A=триазол)

Структура 2b



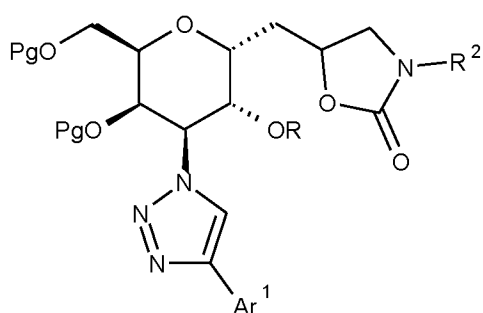
Структура 9b (A=триазол)

Структура 7

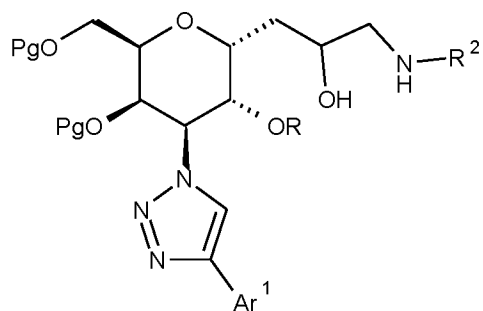


Структура 6

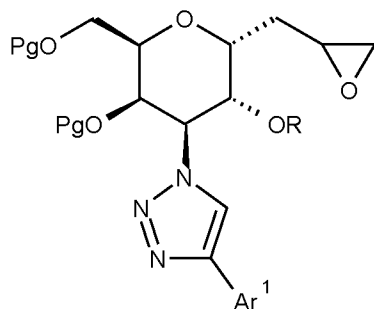
- 5 Сполуки Структури 1, де А являє собою 3,5-дизаміщений оксазолідин-2-он (Структури 10а або 10b) можуть бути отримані циклізацією відповідних аміноспиртів 11а або 11b з похідним вугільної кислоти, таким як CDI або фосген. Необхідні аміноспирти, у свою чергу, отримували реакцією відповідної проміжної епоксидної сполуки (12а або 12b) з первинним аміном (13а або H_2NR^2), як показано на малюнку нижче. Отримані діастереомерні суміші можна розділити за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ. Альтернативно, у синтезі можуть бути використані хіральні епоксиди, які, у свою чергу, отримували з прекурсорів алкенів відповідно до способів, відомих фахівцям у даній галузі.
- 10



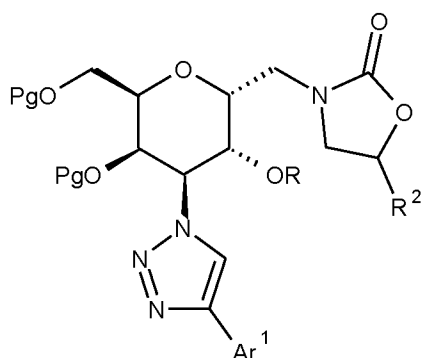
Структура 10a (A=оксазолідинон)



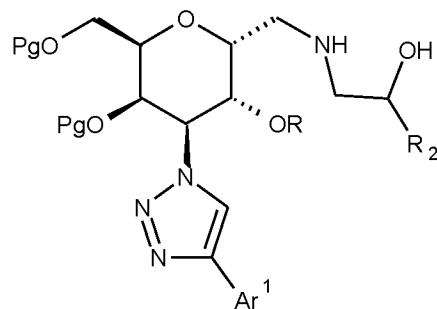
Структура 11a



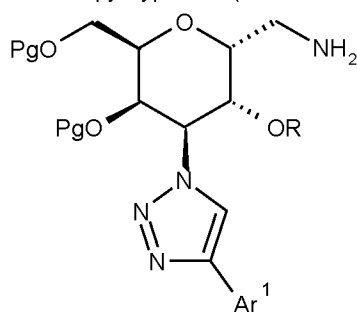
Структура 12a



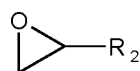
Структура 10b (A=оксазолідинон)



Структура 11b

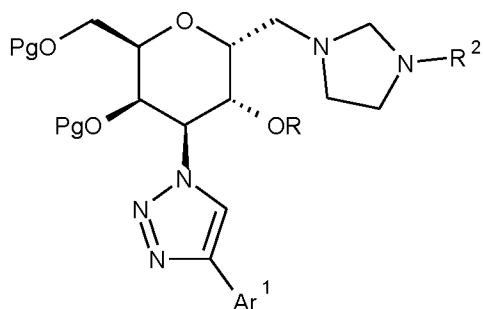


Структура 13

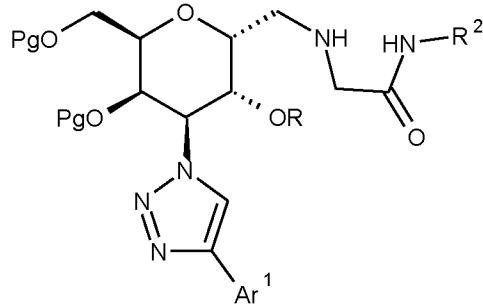


Структура 12b

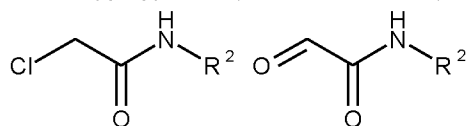
5
10
Сполуки Структури 1, де А являє собою 1,3-дизаміщений імідазолідин-4-он (Структури 14а або 14b) можна отримати шляхом циклізації відповідних амідів амінокислот 15а або 15b формальдегідом. Потрібний амід амінокислоти 15а отримували алкілуванням відповідними хлорацетамідами Структури 16 або відновним амінуванням похідним гліоксаламіду Структури 17. Амід амінокислот Структури 15b отримували реакцією похідної хлорацетаміду Структури 18 (отриманої ацилюванням амінів Структури 13 хлорацетилхлоридом) з первинним аміном, як показано на малюнку нижче.



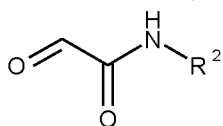
Структура 14a (A=імідазолідинон)



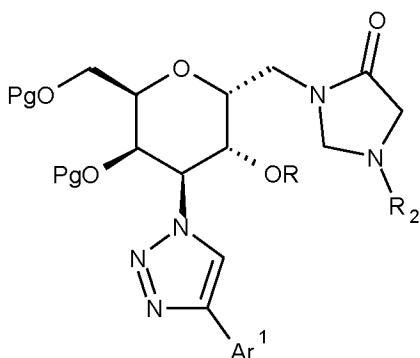
Структура 15a



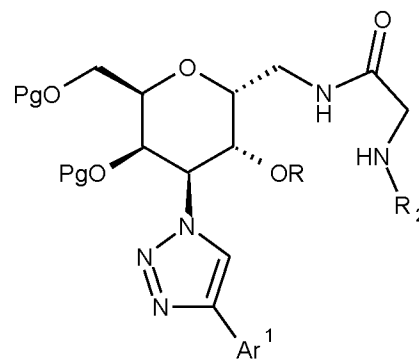
Структура 16



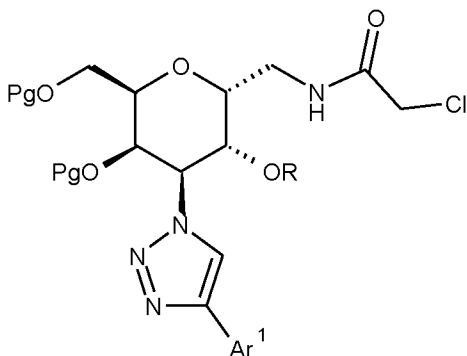
Структура 17



Структура 14b (A=імідазолідинон)



Структура 15b



Структура 18

Експериментальний розділ

5 Наступні приклади ілюструють винахід, але жодним чином не обмежують його обсяг.

Усі температури вказані у °C. Доступні для придбання вихідні речовини використовували у вигляді, в якому вони були отримані, без додаткового очищення. Якщо не вказано інше, всі реакції проводили в атмосфері азоту чи аргону. Сполуки очищали за допомогою флешхроматографії на силікагелі (Biotage), за допомогою преп. ТШХ (ТШХ-пластини від Merck, силікагель 60 F₂₅₄) або за допомогою препаративної ВЕРХ. Характеристики сполук, описані у винаході, визначали за допомогою ¹H-ЯМР (400 МГц або 500 МГц Bruker; хімічні зсуви наведені в м.ч. відносно використовуваного розчинника; мультиплетності: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квінтуплет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br = широкий, константи взаємодії наведені у Гц); та/або за допомогою РХМС (час утримання t_R наведено в хв; молекулярна маса, отримана для мас-спектру, наведена в г/моль), з використанням наведених нижче умов.

Використовувані способи визначення характеристик:

Значення РХ-МС часу утримання були отримані з використанням наступних умов елюювання:

20 А) РХ-МС (А):

Колонка Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 мкм, 2.1x50 мм, термостатована при 40°C. Два розчинники для елюювання були такими: розчинник А = вода + 0.04% ТФОК; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюенту становила 0.8 мл/хв, а характеристики складу елююючої суміші в функції часу t від початку елюювання узагальнені в таблиці нижче (між двома послідовними часовими точками використовувався лінійний градієнт):

t (хв)	0	0.01	1.20	1.90	2.10
Розчинник А (%)	95	95	5	5	95
Розчинник В (%)	5	5	95	95	5

Детектування: УФ на 210 нм.

В) РХ-МС (В):

30 Колонка Waters BEH C18, 1.8 мкм, 1.2*50 мм, термостатована при 40°C. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А = вода + 13 мМ NH₄OH; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюенту становила 0.8 мл/хв, а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені в таблиці нижче (між двома послідовними

часовими точками використовувався лінійний градієнт):

t (хв)	0	0.01	1.20	1.90	2.00
Розчинник А (%)	95	95	5	5	95
Розчинник В (%)	5	5	95	95	5

Детектування: УФ на 210 нм.

- 5 Очищення за допомогою препаративної РХ-МС проводили з використанням умов, описаних нижче.

С) Препаративна РХ-МС (I):

- 10 Використовували колонку Waters (Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А = вода + 0.5% розчину 25% NH₄OH у воді; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюенту становила 75 мл/хв, а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання наведені в таблицях нижче (між двома послідовними часовими точками використовувався лінійний градієнт):

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

15

Детектування 210 нм.

Д) Препаративна РХ-МС (II):

- 20 Використовували колонку Waters (Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А = вода + НСООН 0.5%; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюенту становила 75 мл/хв, а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання наведені в таблицях нижче (між двома послідовними часовими точками використовувався лінійний градієнт):

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

25

Детектування 210 нм.

Е) Препаративна РХ-МС (III):

- 30 Використовували колонку Waters (Zorbax SB-AQ 30x75 мм 5 мкм). Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А = вода + НСООН 0.5%; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюенту становила 75 мл/хв, а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання наведені в таблицях нижче (між двома послідовними часовими точками використовувався лінійний градієнт):

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

35 Детектування 210 нм.

Використовувані способи хіральної препаративної ВЕРХ:

Розділення епімерів здійснювали за допомогою препаративної хіральної колонкової хроматографії з використанням умов, наведених нижче. Розділення проводилося або на завершальній стадії, або за наявності захисної групи.

Хіральна препаративна ВЕРХ (I):

- 40 Використовували ChiralPac IC, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = СО₂; розчинник В = ДХМ/MeOH/DEA 50:50:0.1. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 60% розчинника А та 40% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH (Приклади 1.03/1.04 (захисний)).

45 Хіральна препаративна ВЕРХ (II):

Використовували ChiralPac IC, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = СО₂; розчинник В = ДХМ/MeOH 1:1. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за

допомогою 65% розчинника А та 35% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH (Приклади 1.06/1.07 (ацетат - захищений)).

Хіральна препаративна ВЕРХ (III):

Використовували ChiralPack IC, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = EtOH. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 65% розчинника А та 35% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH. (прикладі 2.04/2.05)

Хіральна препаративна ВЕРХ (IV):

Використовували ChiralPack IH, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = EtOH. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 65% розчинника А та 35% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH. (прикладі 1.09/1.10 (захищений))

Хіральна препаративна ВЕРХ (V):

Використовували ChiralPack AD-H, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = MeCN/EtOH 1:1. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 65% розчинника А та 35% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH. (прикладі 1.128/1.129 (захищений))

Хіральна препаративна ВЕРХ (VI):

Використовували ChiralPack AD-H, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = MeCN/EtOH/DEA 50:50:0.1. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 65% розчинника А та 35% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH. (прикладі 1.138/1.139)

Хіральна препаративна ВЕРХ (VII):

Використовували ChiralPack IE, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = ACN/EtOH/DEA 50:50:0.1. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 55% розчинника А та 45% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH (Приклади 1.147/1.148)

Хіральна препаративна ВЕРХ (VIII):

Використовували ChiralCel OD-H, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = EtOH/. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 65% розчинника А та 35% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH (Приклади 1.339/1.340)

Хіральна препаративна ВЕРХ (IX):

Використовували ChiralPack AD-H, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = EtOH. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 65% розчинника А та 35% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH. (прикладі 1.47/1.48)

Хіральна препаративна ВЕРХ (X):

Використовували ChiralPack IC, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = MeCN/EtOH/DEA 50:50:0.1. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 60% розчинника А та 40% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH (Приклади 3.06/3.07 (захищений); 3.10/3.11 (захищений); 3.12/3.13 (захищений))

Хіральна препаративна ВЕРХ (XI):

Використовували ChiralPack IB, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = EtOH. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 65% розчинника А та 35% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH. (прикладі 3.19/3.20 (захищений))

Хіральна препаративна ВЕРХ (XII):

Використовували ChiralPack IE, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = EtOH. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 55% розчинника А та 45% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH (Приклади 3.24/3.25,

Хіральна препаративна ВЕРХ (XIII):

Використовували ChiralPac IB, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = MeCN/EtOH 1:1. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 75% розчинника А та 25% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH. (прикладі 3.60/3.61 (захищений); 5.14/5.15)

Хіральна препаративна ВЕРХ (XIV):

Використовували ChiralPac IE, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = ACN/MeOH 50:50. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 55% розчинника А та 45% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH (Приклади 5.05/5.06)

Хіральна препаративна ВЕРХ (XV):

Використовували ChiralCel OJ-H, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = ACN/MeOH 50:50. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 55% розчинника А та 45% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH (Приклади 5.07/5.08)

Хіральна препаративна ВЕРХ (XVI):

Використовували ChiralPac ID, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = ACN/EtOH/DEA 50:50:0.1. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 55% розчинника А та 45% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH (Приклади 5.12/5.13 (попередник))

Хіральна препаративна ВЕРХ (XVII):

Використовували ChiralPac IH, 5 мкм, 30 x 250 мм, колонку, термостатовану при 40°C. Два розчинники для елюювання являли собою наступні: розчинник А = CO₂; розчинник В = MeCN/EtOH/DEA 50:50:0.1. Швидкість потоку елюенту становила 160 мл/хв. Елюювання проводили за допомогою 55% розчинника А та 45% розчинника В. Об'єм ін'єкції V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH. (Приклади 2.07a/2.07b (захищений))

ЯМР:

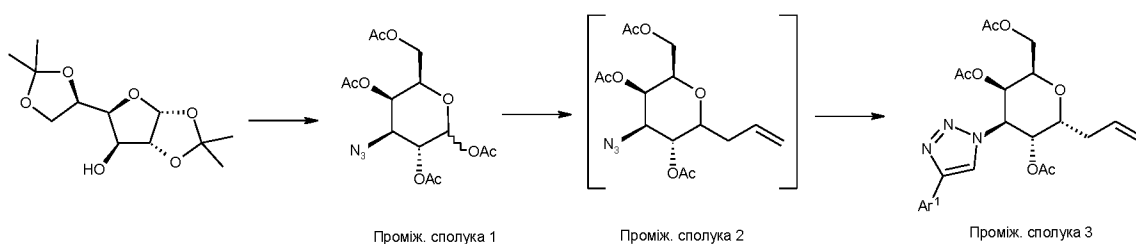
¹H-ЯМР спектри записували на Bruker Avance II, 400 МГц Ultra Shield™ або Bruker Avance III HD, Ascend 500 МГц; хімічні зсуви дані в м.ч. щодо використовуваного розчинника; мультиплетності: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квінтуплет, hex = гекстет, hept = гептет, m = мультиплет, br = широкий, константи взаємодії наведені у Гц).

Скорочення (в контексті цієї заявки):

As ₂ O	ангідрид оцтової кислоти
AcOH	оцтова кислота
водн.	водний
BB	структурний елемент
BF ₃ OEt ₂	диетилефірат трифтористого бору
Boc	трет-бутоксикарбоніл
BOP	гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію
Bu	бутил (такий як в nBuLi = n-бутиллітій)
KX	колонкова хроматографія на силікагелі
конц. к	онцентрований
CSA	(+)-камфор- 10-сульфонова кислота
DXM	дихлорметан
розвед.	розведений
DIPEA	N-етилдіізопропіламін
DMAP	4-диметиламінопіридин
DMFA	диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
EA	етилацетат
EDC HCl	гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід
екв.	(молярний(-и)) еквівалент(-и)
Et	етил
EtOH	етанол
Et ₂ O	діетиловий ефір
ФХ	флеш-хроматографія

год	година(-и)
HATU	1-[бис(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію 3-оксид гексафторфосфат
гепт.	гептан
HOBT	гідрат 1-гідроксибензотриазолу
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
M	молярність [моль л ⁻¹]
mCPBA	3-хлорпербензойна кислота
Me	метил
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
Ms	метансульфоніл
MS	мас-спектроскопія
хв.	хвилина(и)
н.	нормальність
NaOAc	ацетат натрію
NaOMe	метоксид натрію
NaOtBu	трет. (третинний) бутоксид натрію
NBS	N-бромсукцинімід
NCS	N-хлорсукцинімід
NEt ₃	триетиламін
o/n	протягом ночі
org.	органічний
Pg	захисна група
Ph	феніл
PTSA	p-толуолсульфонова кислота
к.т.	кімнатна температура
насич.	насичений
TBME	трет-бутилметиловий ефір
TBTU	тетрафторборат O-бензотриазол-1-іл-N,N',N'-тетраметилуронію
tBu	трет-бутил = третинний бутил
ТФОК	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
TMEDA	тетраметилетилендіамін
TMSCl	триметилсилілхлорид
T3P	пропілфосфоновий ангідрид
t _R	час утримання

A- Отримання прекурсорів та проміжних сполук



5 Проміжна сполука 1: (3R,4S,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-4-азидотетрагідро-2H-піран-2,3,5-триїл триацетат

(3R,4S,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-4-азидотетрагідро-2H-піран-2,3,5-триїл триацетат синтезували з (3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-6-олу слідує літературним методикам з Ref: Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67 та цитованим там посиланням.

10 Проміжна сполука 2: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-аліл-4-азидотетрагідро-2H-піран-3,5-діїл діацетат

15 Розчин проміжної сполуки 1 (10 г, 26.8 ммоль, 1 екв) в MeCN (100 мл) охолоджували до 0°C та додавали алілтриметилсилан 98% (13 мл, 80.4 ммоль, 3 екв) та по краплям триметилсилілтрифторметансульфонат 99% (2.45 мл, 13.4 ммоль, 0.5 екв) (процес не екзотермічний). Льодяну баню видаляли, та суміш перемішували при к.т. протягом 72 годин.

Суміш виливали на насич. NaHCO_3 розчин та екстрагували за допомогою ТВМЕ. Орг. фазу промивали розсоллом, сушили над MgSO_4 та концентрували. Неочищений продукт очищали фільтруванням через SiO_2 (ДХМ/ТВМЕ 9:1) з отриманням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (у вигляді суміші альфа/бета-ізомерів 9:1) у вигляді безбарвного масла, яке

використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Головний ізомер: ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO) δ : 5.70-5.78 (m, 2 H), 5.31 (dd, $J^1 = 1.6$ Гц, $J^2 = 3.4$ Гц, 1 H), 5.06-5.14 (m, 2 H), 4.98-5.04 (m, 1 H), 4.39 (dd, $J^1 = 3.4$ Гц, $J^2 = 10.6$ Гц, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.91-4.09 (m, 4 H), 2.56-2.65 (m, 1 H), 2.22-2.28 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H)

Проміжна сполука 3a: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-аліл-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

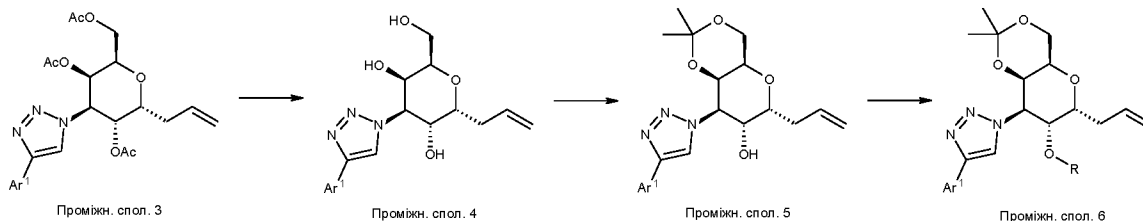
До розчину проміжної сполуки 2 (15 г, 42.5 ммоль, 1 екв) в ДМФА (160 мл) додавали 5-етиніл-1,2,3-трифторбензол (9950 мг, 63.7 ммоль, 1.5 екв), йодид міді(I) (809 мг, 4.25 ммоль, 0.1 екв) та NEt_3 (17.8 мл, 127 ммоль, 3 екв) та перемішували при к.т. о/п. Суміш розбавляли ЕА та розвед. HCl . Орг. фазу промивали водою та розсоллом, сушили над MgSO_4 та концентрували. Неочищений продукт кристалізували з ЕА (20 мл) та ТВМЕ (200 мл) з отриманням бажаного чистого альфа-ізомеру у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): $t_R = 1.02$ хв; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.15$

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

Проміжна сполука 3b (приклад для посилання): (2R,3R,4R,5R,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-аліл-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Цю проміжну сполуку виділяли як побічний продукт при синтезі проміжної сполуки 3a (з маточних розчинів) РХМС (А): $t_R = 1.04$ хв; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.15$

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.76-8.79 (m, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 5.86 (m, 1 H), 5.57 (dd, $J^1 = 3.2$ Гц, $J^2 = 11.0$ Гц, 1 H), 5.47 (m, 1 H), 5.39-5.41 (m, 1 H), 5.08-5.15 (m, 2 H), 4.28 (m, 1 H), 4.03 (m, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 2.35-2.40 (m, 1 H), 2.21-2.27 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H)



Проміжна сполука 4a: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-аліл-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол

До розчину проміжної сполуки 3a (12 г, 23.5 ммоль, 1 екв) в метанолі (240 мл) додавали K_2CO_3 (324 мг, 2.35 ммоль, 0.1 екв). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. Суміш концентрували у вакуумі з отриманням піни бежевого кольору. Неочищену сполуку очищали за допомогою ФХ (ДХМ/MeOH 9:1) з отриманням бажаного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (А): $t_R = 0.7$ хв; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385.76$

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ : 8.72 (s, 1 H), 7.82-7.87 (m, 2 H), 5.88 (m, 1 H), 5.26 (d, $J = 5.7$ Гц, 1 H), 5.14-5.19 (m, 2 H), 5.05-5.07 (m, 1 H), 4.90 (dd, $J^1 = 2.9$ Гц, $J^2 = 11.4$ Гц, 1 H), 4.58 (t, $J = 5.5$ Гц, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.93 (dd, $J^1 = 2.6$ Гц, $J^2 = 6.4$ Гц, 1 H), 3.78 (t, $J = 6.2$ Гц, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 2.68-2.75 (m, 1 H), 2.33-2.38 (m, 1 H)

Проміжна сполука 5a: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-ол

Розчин проміжної сполуки 4a (15 г, 38.9 ммоль, 1 екв) в ТГФ (180 мл) обробляли 2,2-диметоксипропаном (19.1 мл, 156 ммоль, 4 екв) та моногідратом PTSA (0.378 г, 1.95 ммоль, 0.05 екв) та світло-жовтий розчин перемішували при к.т. о/п. Суміш розбавляли з ЕА та орг. шар промивали насич. NaHCO_3 розчином, водою та розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (А): $t_R = 0.93$ хв; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426.13$

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.72 (s, 0 H), 8.58-8.64 (m, 1 H), 7.80-7.94 (m, 2 H), 5.81-5.90 (m, 1 H), 5.33-5.38 (m, 1 H), 5.11-5.20 (m, 1 H), 5.00-5.11 (m, 2 H), 4.41-4.52 (m, 1 H), 4.26-4.31 (m, 1 H), 4.12 (ddd, J¹ = 11.5 Гц, J² = 5.7 Гц, J³ = 3.2 Гц, 1 H), 4.01 (dd, J¹ = 12.7 Гц, J² = 2.0 Гц, 1 H), 3.66-3.71 (m, 1 H), 3.57-3.65 (m, 1 H), 2.64-2.72 (m, 1 H), 2.34-2.41 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H)

Проміжна сполука 6a: 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол

До розчину проміжної сполуки 5a (7.3 г, 17.2 ммоль, 1 екв) в сухому ТГФ (50 мл), охолодженому до 0°C додавали диметилсульфат (2 мл, 20.6 ммоль, 1.2 екв) з наступним порційним додаванням NaNH [55% дисперсія у парафіні] (824 мг, 20.6 ммоль, 1.2 екв). Суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин. Суміш гасили насич. NH₄Cl та двічі екстрагували ТВМЕ. Об'єднані орг. шари промивали розсоллом, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням безбарвної твердої речовини. РХМС (A): t_R = 1.03 хв; [M+H]⁺ = 440.22

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.71 (s, 1 H), 7.68-7.98 (m, 2 H), 5.70-5.97 (m, 1 H), 5.14-5.21 (m, 2 H), 5.09 (m, 1 H), 4.48 (ddd, J¹ = 3.5 Гц, J² = 5.5 Гц, J³ = 11.4 Гц, 1 H), 4.30 (d, J = 2.9 Гц, 1 H), 4.22 (dd, J¹ = 5.7 Гц, J² = 11.5 Гц, 1 H), 3.93-4.10 (m, 1 H), 3.56-3.74 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.70-2.78 (m, 1 H), 2.20-2.31 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H)

Проміжна сполука 6b: (4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-аліл-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл ацетат

Проміжна сполука 5a (725 мг, 1.7 ммоль, 1 екв) розчиняли в ДХМ (10 мл) та додавали Ac₂O (0.193 мл, 2.05 ммоль, 1.2 екв), ДІПЕА (0.438 мл, 2.56 ммоль, 1.5 екв) та DMAP (10.4 мг, 0.0852 ммоль, 0.05 екв). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Суміш розподіляється між EA та NaHCO₃ розчином. Орг. фазу промивали насич. NH₄Cl та розсоллом, сушили над MgSO₄ та концентрували. Очистка ФХ (гепт/EA 2:1, 1:1, 1:2) давала згадану в назві проміжну сполуку у вигляді безбарвної піни. РХМС (A): t_R = 1.04 хв; [M+H]⁺ = 467.98

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.63 (s, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 5.81 (m, 1 H), 5.59 (dd, J¹ = 5.7 Гц, J² = 11.4 Гц, 1 H), 5.47 (dd, J¹ = 3.2 Гц, J² = 11.4 Гц, 1 H), 5.19 (dd, J¹ = 1.9 Гц, J² = 17.2 Гц, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 4.36-4.41 (m, 2 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 3.76 (d, J = 1.0 Гц, 1 H), 3.66 (dd, J¹ = 1.7 Гц, J² = 12.8 Гц, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.28-2.33 (m, 1 H), 1.84 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H)

Проміжна сполука 6c: ((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-аліл-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат

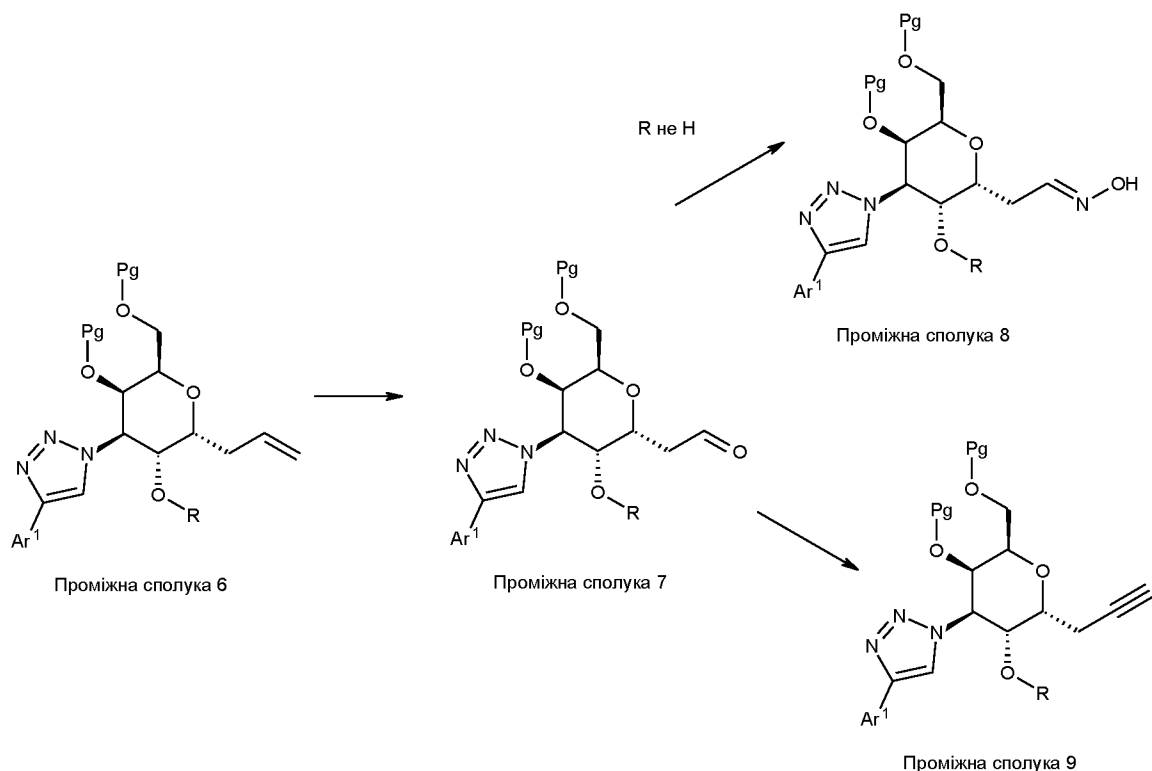
Стадія 1: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-аліл-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

До суміші проміжної сполуки 6a (3050 мг, 6.94 ммоль, 1 екв) в воді (15 мл) додавали оцтову кислоту (30 мл) та суспензію перемішували при 55°C протягом 3 годин. Розчин концентрували при зниженому тиску та залишок сушили при hν о/п. Неочищений продукт (світло-жовту тверду речовину) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2:

До розчину проміжної сполуки стадії 1 (3340 мг, 8.36 ммоль, 1 екв) та Et₃N (6.99 мл, 50.2 ммоль, 6 екв) в ДХМ (40 мл) при 0°C під N₂ додавали Ac₂O (2.42 мл, 25.1 ммоль, 3 екв) та розчин перемішували при к.т. о/п. Додавали воду та суміш екстрагували ДХМ. Орг. шар сушили над MgSO₄, а потім концентрували при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку проміжної сполуки як безбарвної твердої речовини.

РХМС (A): t_R = 1.03 хв; [M+H]⁺ = 484.20



Проміжна сполука 7a: 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегід

Проміжну сполуку 6a (4270 мг, 9.72 ммоль, 1 екв) суспендували в 1,4-діоксані (50 мл) та воді (15 мл). Додавали 2,6-лутидин (1.24 мл, 10.6 ммоль, 3 екв) та періодат натрію (6235 мг, 29.2 ммоль, 3 екв) після чого додавали дигідрат осмату калію (15 мг, 0.0408 ммоль, 0.0042 екв). Суспензію інтенсивно перемішували при к.т. о/п. Суміш розбавляли водою та ЕА та обережно доводили до рН 2-3 за допомогою HCl (1N). Два шари розділяли та органічний шар промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали ФХ за допомогою CombiFlash (колонка 40 г SiO₂; градієнт: 0-100% ЕА в гепт.) з отриманням цільового альдегіду у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): t_R = 0.91 хв; [M+H]⁺ = 442.12

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.72 (m, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.87 (dd, J¹ = 9.0 Гц, J² = 6.8 Гц, 2 H), 5.11-5.18 (m, 2 H), 4.24-4.30 (m, 2 H), 4.01-4.04 (m, 1 H), 3.57-3.69 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.98 (ddd, J¹ = 16.2 Гц, J² = 9.2 Гц, J³ = 3.0 Гц, 1 H), 2.83 (ddd, J¹ = 16.2 Гц, J² = 5.0 Гц, J³ = 1.4 Гц, 1 H), 1.18-1.33 (m, 6 H)

Проміжна сполука 7b: (4aR,6R,7R,8S,8aR)-2,2-диметил-6-(2-оксоетил)-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл ацетат

Отримання за аналогією з проміжною сполукою 7a, починаючи з проміжної сполуки 6b. РХМС (А): t_R = 0.92 хв; [M+H]⁺ = 469.96

Проміжна сполука 7c: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(2-оксоетил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Отримання за аналогією з проміжною сполукою 7a, починаючи з проміжної сполуки 3a. РХМС (А): t_R = 0.93 хв; [M+H]⁺ = 514.10

Проміжна сполука 8a: оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду

Проміжна сполука 7a (1390 мг, 3.15 ммоль, 1 екв), гідроксиламін HCl (328 мг, 4.72 ммоль, 1.5 екв) та NaOAc (775 мг, 9.45 ммоль, 3 екв) завантажували в колбу та суспендували EtOH (5 мл) та H₂O (5 мл). Додавали ТГФ (5 мл) та суміш перемішували при к.т. протягом 1.5 год. Суміш розподіляється між ЕА та водою. Орг. шар промивали розсоллом, сушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розтирали в ТБМЕ та гепт. 3/1 (20 мл), обробляли ультразвуком, відфільтровували не зовсім білі кристали та сушили при hν.

Бажаний оксим (суміш E/Z) виділяли у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХМС (А): t_R = 0.88 хв; [M+H]⁺ = 457.16

Проміжна сполука 8b: (4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-

трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл ацетат

Отримання за аналогією з проміжною сполукою 8a, починаючи з проміжної сполуки 7b.
РХМС (A): $t_R = 0.90$ хв; $[M+H]^+ = 485.18$

Проміжна сполука 8с: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Отримання за аналогією з проміжною сполукою 8a, починаючи з проміжної сполуки 7с.
РХМС (A): $t_R = 0.89$ хв; $[M+H]^+ = 529.05$

Проміжна сполука 9a: 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол

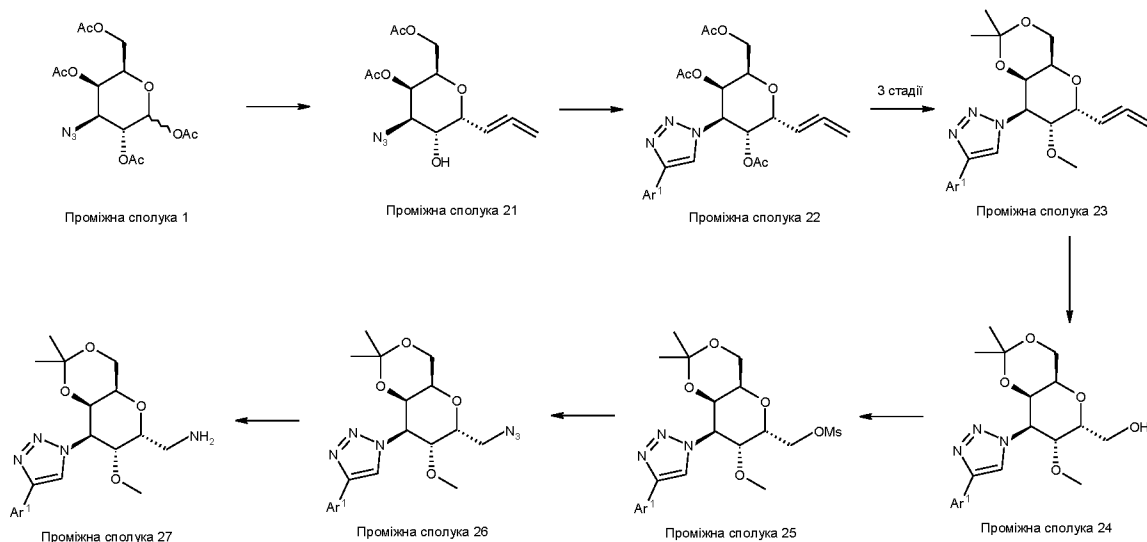
Проміжну сполуку 7a (750 мг, 1.7 ммоль, 1 екв) суспендували в MeOH (15 мл) та додавали диметил (1-діазо-2-оксопропіл)фосфонат (10% розчин в MeCN) (4.61 мл, 2.04 ммоль, 1.2 екв), з наступним додаванням K_2CO_3 (470 мг, 3.4 ммоль, 2 екв). Суміш перемішували при к.т. протягом 3 годин. Суміш розподіляється між ДХМ та насич. NH_4Cl розчином. Водн. фазу екстрагували ще раз за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою ФХ (картридж CombiFlash 24 г, 30-100% EA в гепт.) з отриманням бажаного проміжного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (A): $t_R = 0.99$ хв; $[M+H]^+ = 437.91$

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 8.71 (s, 1 H), 7.86 (dd, $J^1 = 6.8$ Гц, $J^2 = 9.0$ Гц, 2 H), 5.19-5.21 (m, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.27 (d, $J = 3.4$ Гц, 1 H), 4.23 (dd, $J^1 = 5.7$ Гц, $J^2 = 11.4$ Гц, 1 H), 4.06 (d, $J = 11.0$ Гц, 1 H), 3.67-3.70 (m, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.95 (ddd, $J^1 = 2.5$ Гц, $J^2 = 10.8$ Гц, $J^3 = 17.6$ Гц, 1 H), 2.84 (t, $J = 2.6$ Гц, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H)

Проміжна сполука 9b (приклад для посилання): 1-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол

Проміжну сполуку, зазначену у заголовку, виділяли у невеликих кількостях при синтезі проміжної сполуки 9a. РХМС (A): $t_R = 1.00$ хв; $[M+H]^+ = 437.91$

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 8.77 (s, 1 H), 7.92 (dd, $J^1 = 9.0$ Гц, $J^2 = 6.8$ Гц, 2 H), 5.11 (dd, $J^1 = 10.6$ Гц, $J^2 = 3.2$ Гц, 1 H), 4.33 (d, $J = 2.9$ Гц, 1 H), 4.01 (dd, $J^1 = 12.7$ Гц, $J^2 = 1.7$ Гц, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.75 (dd, $J^1 = 12.8$ Гц, $J^2 = 1.4$ Гц, 1 H), 3.61-3.65 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.91 (t, $J = 2.6$ Гц, 1 H), 1.31 (d, $J = 69.7$ Гц, 7 H)



Проміжна сполука 21: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-4-азидо-6-(пропа-1,2-дієн-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Проміжна сполука 1 (3733 мг, 10 ммоль, 1 екв) розчиняли в MeCN (20 мл) та охолоджували до 3°C. Додавали триметил(пропаргіл)силан (3.73 мл, 25 ммоль, 2.5 екв) з наступним додаванням по краплям $BF_3 \cdot OEt_2$ (3.7 мл, 30 ммоль, 3 екв) та триметилсилілтрифторметансульфонату (3.66 мл, 20 ммоль, 2 екв). Суміш перемішували при 0°C протягом 1.5 год та при к.т. протягом 1 год. Суміш розподіляється між ТВМЕ та насич. $NaHCO_3$. Орг. фазу промивали розсолем, сушили над $MgSO_4$ та концентрували. Неочищений продукт очищали ФХ (гепт./EA 2:1) з отриманням бажаної проміжної сполуки алену у вигляді жовтуватого масла.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-D_6$) δ : 5.56 (q, $J = 6.7$ Гц, 1 H), 5.35 (d, $J = 2.2$ Гц, 1 H), 4.98-5.05 (m,

3 H), 4.74 (m, 1 H), 4.35 (dd, $J^1 = 3.3$ Гц, $J^2 = 11.2$ Гц, 1 H), 4.20-4.23 (m, 1 H), 4.00-4.03 (m, 1 H), 3.90 (dd, $J^1 = 7.0$ Гц, $J^2 = 11.4$ Гц, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.00-2.02 (m, 4 H)

Проміжна сполука 22а: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(пропа-1,2-дієн-1-іл)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

5 Зазначену у заголовку сполуку отримували за аналогією з проміжною сполукою 3а, починаючи з проміжної сполуки 21. РХМС (А): $t_R = 1.02$ хв; $[M+H]^+ = 510.24$

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

10 Проміжна сполука 23а: 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(пропа-1,2-дієн-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол

Зазначену в заголовку сполуку отримували починаючи з проміжної сполуки 22а та з подальшим застосуванням методик проміжних сполук 4а, 5а та 6а. РХМС (А): $t_R = 1.02$ хв; $[M+H]^+ = 438.21$

15 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8.71 (s, 1 H), 7.87 (dd, $J^1 = 6.8$ Гц, $J^2 = 9.0$ Гц, 2 H), 5.75 (m, 1 H), 5.13 (dd, $J^1 = 3.3$ Гц, $J^2 = 11.4$ Гц, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 4.98 (m, 2 H), 4.34-4.34 (m, 1 H), 4.26 (dd, $J^1 = 5.6$ Гц, $J^2 = 11.5$ Гц, 1 H), 4.04 (dd, $J^1 = 2.0$ Гц, $J^2 = 12.9$ Гц, 1 H), 3.82 (d, $J = 0.7$ Гц, 1 H), 3.68 (dd, $J^1 = 1.5$ Гц, $J^2 = 12.9$ Гц, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H)

20 Проміжна сполука 24а: ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метанол

Проміжну сполуку 23а (1000 мг, 2.29 ммоль, 1 екв) розчиняли в ДХМ/MeOH 4:1 (60 мл) та охолоджували до $-70^\circ C$. Через розчин барботували озон доти, доки розчин KI у скрубєрі не ставав коричневим (~60 хв). Надлишок O_3 видаляли барботуванням N_2 протягом 10 хв. Додавали $NaBH_4$ (86.5 мг, 2.29 ммоль, 1 екв) при $-78^\circ C$, видаляли баню з сухим льодом та давали суміші нагрітися до к.т. протягом 1 год. Потім суміш обережно гасили водою (25 мл), шари розділяли, орг. шар сушили над $MgSO_4$ та концентрували при зниженому тиску.

25 Неочищену тверду речовину очищали за допомогою ФХ, із застосуванням CombiFlash (колонка 24 г SiO_2 ; градієнт від гепт./EA 2/1 до 100% EA протягом 20 хв) з отриманням зазначеної в заголовку проміжної сполуки як безбарвної твердої речовини. РХМС (А): $t_R = 0.84$ хв; $[M+H]^+ = 430.29$

30 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8.69 (s, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 5.29 (dd, $J^1 = 11.4$ Гц, $J^2 = 3.4$ Гц, 1 H), 4.80 (t, $J = 5.5$ Гц, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 4.24 (dd, $J^1 = 11.4$ Гц, $J^2 = 6.1$ Гц, 1 H), 3.96-4.07 (m, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 3.71 (dd, $J^1 = 12.7$ Гц, $J^2 = 1.4$ Гц, 1 H), 3.63 (ddd, $J^1 = 12.3$ Гц, $J^2 = 5.8$ Гц, $J^3 = 2.9$ Гц, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H)

35 Проміжна сполука 25а: ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил метансульфонат

Проміжну сполуку 24а (400 мг, 0.932 ммоль, 1 екв) розчиняли в ДХМ (8 мл) та охолоджували до $0^\circ C$. За цієї температури додавали $MsCl$ (0.0736 мл, 0.932 ммоль, 1 екв) та ДІПЕА (0.191 мл, 1.12 ммоль, 1.2 екв) і суміш перемішували при $0^\circ C$ протягом 30 хв. Додавали ще $MsCl$ (0.0144 мл, 0.186 ммоль, 0.2 екв) та суміш перемішували при $0^\circ C$ ще додаткові 30 хв. Суміш розбавляли ДХМ та промивали водою. Орг. шар сушили над фазовим сепаратором та концентрували при зниженому тиску. Неочищену піну очищали за допомогою ФХ, із застосуванням CombiFlash (колонка 12 г SiO_2 ; градієнт від гепт. до гепт./EA 1/2 протягом 16 хв) з отриманням бажаної проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): $t_R = 0.96$ хв; $[M+H]^+ = 508.14$

45 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8.72-8.74 (m, 1 H), 7.83-7.90 (m, 2 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 4.89-4.98 (m, 1 H), 4.75-4.84 (m, 1 H), 4.27-4.37 (m, 3 H), 4.06-4.09 (m, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.73 (dd, $J^1 = 12.9$ Гц, $J^2 = 1.5$ Гц, 1 H), 3.26 (d, $J = 6.1$ Гц, 6 H), 1.34 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)

50 Проміжна сполука 26а: 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол

До розчину проміжної сполуки 25а (409 мг, 0.806 ммоль, 1 екв) в сухому ДМФА (10 мл) під N_2 додавали азид натрію (62.9 мг, 0.967 ммоль, 1.2 екв). Реакційну суміш нагрівали при $70^\circ C$ протягом 5 годин. Температуру підвищували до $80^\circ C$ та суміш перемішували при цій температурі до завершення реакції. Суміші давали охолонути до к.т., розбавляли EA і водою та шари розділяли. Водн. шар екстрагували ще раз за допомогою EA. Об'єднані орг. шари двічі промивали водою, розсоллом, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищену безбарвну тверду речовину очищали ФХ із застосуванням CombiFlash (колонка 12 г SiO_2 ; градієнт: від гепт. до гепт./EA 1/1 протягом 17 хв) з отриманням бажаної проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

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

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

5 Проміжна сполука 27a: ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метанамін

До розчину проміжної сполуки 26a (500 мг, 1.1 ммоль, 1 екв) в ТГФ (7.5 мл) додавали PPh_3 (583 мг, 2.2 ммоль, 2 екв) та воду (1.5 мл). Отриману суміш потім нагрівали під N_2 при 60°C протягом 3 годин. Суміш розбавляли ЕА та потім екстрагували 10%-вою лимонною кислотою (3 рази) до видалення всього аміну з орг. фази. Комбіновані водн. шари ще раз екстрагували ЕА і потім підлучували водн. насич. $NaHCO_3$. Основний водн. шар екстрагували двічі за допомогою ЕА. Об'єднані орг. шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Використовували як таку.

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

15 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 8.42-8.90 (m, 1 H), 7.77-7.89 (m, 2 H), 5.09 (dd, $J^1 = 11.4$ Гц, $J^2 = 3.4$ Гц, 1 H), 4.27-4.31 (m, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 3.99-4.03 (m, 1 H), 3.74 (dd, $J^1 = 1.5$ Гц, $J^2 = 12.8$ Гц, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.11 (dd, $J^1 = 13.8$ Гц, $J^2 = 10.5$ Гц, 1 H), 2.67 (dd, $J^1 = 13.8$ Гц, $J^2 = 3.4$ Гц, 1 H), 1.32 (s, 3 H)

20 Всі додаткові аналоги проміжних сполук 3-27 з різними Ar^1 -замісниками були отримані за аналогією з описаними вище методиками, виходячи з відомих або комерційно доступних заміщених арил-ацетиленів.

Наступні найважливіші аналоги проміжних сполук 6, 8, 9, 26 та 27 отримували та застосовували у синтезі кінцевих прикладів:

Пром. спол.	Сполука	t_R [хв] (РХ-МС спосіб А)	Дані МС m/z $[M+H]^+$
6d	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.04	436.23
6e	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.06	456.16
6f	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-аліл-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	1.03	480.16
6g	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-аліл-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	1.05	500.07
6h	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.00	418.25
6i	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.06	436.25
6j	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.08	456.17
6k	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.06	500.10
6l	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.02	438.16
6m	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.02	440.20
6n	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-аліл-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл ацетат	1.05	464.20

Пром. спол.	Сполука	t _R [хв] (PX-МС спосіб А)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
6o	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.05	456.21
6p	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.04	436.21
6q	4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-2,6-дифторбензонітрил	1.03	447.22
6r	4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-2,3-дифторбензонітрил	1.03	452.24
6s	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(2,3-дифтор-4-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.01	452.24
8d	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	0.89	501.16
8e	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	0.89	497.11
8f	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	0.91	517.01
8g	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.81	421.12
8h	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.88	455.07
8i	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.85	439.10
8j	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.89	500.99
8k	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.89	453.18
8l	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.86	435.18
8m	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.93	473.19
8n	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.93	519.14
8o	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.92	473.12
8p	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.89	453.19

Пром. спол.	Сполука	t _R [хв] (PX-МС спосіб А)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
8q	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.89	455.19
8r	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл ацетат	0.91	481.21
8s	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.88	457.19
8t	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.92	473.18
8u	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.89	453.23
8v	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0.84	439.2
9c	4-(3-фторфеніл)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол	0.93	402.15
9d	4-(4-бром-3-фторфеніл)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол	1.00	482.00
9e	4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2	0.99	435.84
9f	4-(3,5-дифторфеніл)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол	0.96	419.89
9g	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-ол	0.90	424.17
9h	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	0.99	438.07
9i	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-ол	0.92	420.22
9j	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-ол	0.94	440.19
9k	4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол	1.04	453.89
9l	4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол	1.02	434.22
9m	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)-8-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-ол	0.88	424.19
9n	4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ін-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол	1.04	497.87

Пром. спол.	Сполука	t _R [хв] (PX-МС спосіб А)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
26с	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1.06	471.17
27b	((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метанамін	0.70	425.31
27с	((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метанамін	0.71	445.18

Отримання інших некомерційних проміжних сполук:

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методики проміжної сполуки 8a:

5

Проміжна сполука	Сполука	t _R [хв] (спосіб PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
31	оксим 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-метоксибензальдегіду	1.05 (A)	282.21
32	оксим 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбальдегіду	0.53 (A)	192.34
37	трет-бутил 4-((гідроксиіміно)метил)піперидин-1-карбоксилат	0.73 (A)	229.29

Проміжна сполука 33: 2-(4-етинілпіперидин-1-іл)оксазол

Гідрохлорид 4-етинілпіперидину (118 мг, 0.81 ммоль, 1 екв) та 2-бром-1,3-оксазол (126 мг, 0.81 ммоль, 1 екв) розчиняли в ДМФА (2 мл) та додавали Cs₂CO₃ (660 мг, 2.03 ммоль, 2.5 екв) при к.т. Суміш перемішували при к.т. протягом 2 год та при 100°C протягом 1 год. Суміш розбавляли водою та двічі екстрагували за допомогою ЕА. Орг. шари промивали розсолем, перш ніж вони будуть об'єднані, сушили над MgSO₄, фільтрували та упарювали. Продукт очищали за допомогою ФХ (колонка повторного використання CombiFlash, 4 г, 0-100% ЕА в гепт.) з отриманням бажаної проміжної сполуки у вигляді рожевого масла.

РХМС (A): t_R = 0.47 хв; [M+H]⁺ = 177.33

Проміжна сполука 34: 2-(4-етинілпіперидин-1-іл)бензо[d]тіазол

Цю проміжну сполуку отримували за аналогією з проміжною сполукою 33. РХМС (A): t_R = 0.78 хв; [M+H]⁺ = 243.12

Проміжна сполука 35: 2-(4-етинілпіперидин-1-іл)тіазол

Цю проміжну сполуку отримували за аналогією з проміжною сполукою 33. РХМС (A): t_R = 0.50 хв; [M+H]⁺ = 193.25

Проміжна сполука 36: бензил 4-азидопіперидин-1-карбоксилат

Цю проміжну сполуку отримували за аналогією з літературними методиками (WO 2017007689). РХМС (A): t_R = 0.96 хв; [M+H]⁺ = 261.15

Проміжна сполука 38: оксим 1-(ізопропіліміно)гексагідро-1H-тіопіран-4-карбальдегід 1-оксиду
Розчин тетрагідротіопіран-4-карбальдегіду (1 екв) в EtOH (1 мл/ммоль) та CSA (на кінчику шпателя) перемішували у герметичній колбі до завершення реакції.

Проміжну сполуку етилацеталь окисляли відповідно до загальної методики N.

Проміжну сполуку сульфоксид окисляли відповідно до загальної методики M.

Проміжну сполуку сульфоксидіну алкілували відповідно до загальної методики J.

3 ацеталь видаляли захист відповідно до загальної методики C.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 9.33-9.72 (m, 1 H), 3.44-3.62 (m, 2 H), 3.18-3.23 (m, 2 H), 3.02-3.08 (m, 1 H), 2.62-2.67 (m, 1 H), 2.16-2.20 (m, 2 H), 1.73-1.81 (m, 2 H), 1.05-1.07 (m, 6 H)

Альдегід перетворювали на зазначений в заголовку оксим за аналогією з проміжною сполукою 8a та використовували без очищення.

Проміжна сполука 39: етил 4-етинілпіперидин-1-карбоксилат

Цю проміжну сполуку отримували з гідрохлорид 4-етинілпіперидину відповідно до загальної методики G. РХМС (A): t_R = 0.80; [M+H]⁺ = 182.32.

Проміжна сполука 40: 4-етиніл-1-(N-ізопропілпропан-2-ілсульфонімідоіл)піперидин

До розчину діізопропілдісульфіду (1 екв) в оцтовій кислоті (2 екв), охолоджену до -40°C,

повільно додавали сульфурилхлорид (3 екв). Реакційну суміш перемішували при к.т. до завершення реакції, концентрували та використовували як таку на наступній стадії.

Сульфінамід отримували відповідно до загальної методики Н.

Сульфонідамід отримували відповідно до загальної методики М.

5 Сульфонідамід алкілували відповідно до загальної методики J. РХМС (А): $t_R = 0.67$; $[M+H]^+ = 257.24$.

Проміжна сполука 41: триметил(пропа-1,2-діен-1-іл)силан

Бажану проміжну сполуку отримували відповідно до описаних у літературі методик (OL 2009, 11, 5458)

10 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 0.13 (s, 11 H), 4.33 (d, $J = 7.1$ Гц, 2 H), 4.90 (t, $J = 7.1$ Гц, 1 H)

Проміжна сполука 42: 1-етинілциклопентан-1-карбонітрил

До розчину 1-формілциклопентан-1-карбонітрилу (1 екв) в MeOH (5 мл/ммоль) додавали K_2CO_3 (2 екв) та 1-діазо-1-диметоксифосфорил-пропан-2-он (1.1 екв). Суспензію перемішували при к.т. протягом 2 годин. Після водн. обробки (NaHCO_3 насич./пентан), неочищений продукт сушили та використовували без додаткового очищення.

15 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ : 1.70-1.88 (m, 4 H), 2.03-2.12 (m, 2 H), 2.17-2.32 (m, 2 H), 3.58-3.64 (m, 1 H)

Проміжна сполука 43: N-циклогексил-2,2-дигідроксиацетамід

Стадія 1: (2R,3R)-N1,N4-дициклогексил-2,3-дигідроксисукцинамід

20 (+)-Диметил L-тарtrat (1 екв) та циклогексиламін (2.5 екв) перемішували в герметично закритій колбі при 80°C протягом 1 год. Додавали TBME та фільтрували суспензію. Тверду речовину сушили. РХМС (А): $t_R = 0.71$; $[M+H]^+ = 313.28$.

Стадія 2: N-циклогексил-2,2-дигідроксиацетамід

25 Проміжна сполука стадії 1 (1 екв) розчиняли в діоксані/ H_2O 5:1 (5 мл/ммоль) та додавали (мета)періодат натрію (1,2 екв). Реакційну суміш перемішували при к.т. о/п. Суспензію фільтрували, тверду речовину промивали за допомогою EA та сушили. Використовували без очищення на наступній стадії. РХМС (А): $t_R = 0.45$; $[M+H]^+ = 174.25$

Проміжна сполука 44: N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-2,2-дигідроксиацетамід

30 За аналогією з проміжною сполукою 43, але з використанням 4-аміно N-ацетилпіперидину замість циклогексиламіну.

Проміжна сполука 45: 2,2-дигідрокси-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетамід

За аналогією з проміжною сполукою 43, але з використанням 4-амінотетрагідропірану замість циклогексиламіну.

Проміжна сполука 46: етил 4-(2,2-дигідроксиацетамідо)піперидин-1-карбоксилат

35 За аналогією з проміжною сполукою 43, але з використанням етил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату замість циклогексиламіну. РХМС (А): $t_R = 0.45$; $[M+H]^+ = 247.26$

Проміжна сполука 47: триметил(1-(нітрометил)циклобутокси)силан

Стадія 1: 1-(нітрометил)циклобутан-1-ол

40 Нітрометан (2.75 мл, 50 ммоль, 1 екв) обробляли 1,1,3,3-тетраметилгуанідином (0.35 мл, 2.76 ммоль, 0.05 екв), з наступним додаванням по краплям циклобутанону (3613 мг, 50 ммоль, 1 екв) протягом 1 год. Суміш перемішували при к.т. о/п, розводили EA та промивали водою (2 рази) та розсоллом, сушили над MgSO_4 та концентрували. Неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії.

Стадія 2: триметил(1-(нітрометил)циклобутокси)силан

45 Імідазол (1744 мг, 25.6 ммоль, 1.2 екв) розчиняли в ДМФА (5 мл) та додавали хлортриметилсилан (2.98 мл, 23.5 ммоль, 1.1 екв). Проміжну сполуку стадії 1 (2800 мг, 21.4 ммоль, 1 екв) додавали по краплям протягом 15 хв. Суміш перемішували при к.т. протягом 3 год та розподіляли між TBME та водою. Орг. фазу промивали водою та розсоллом, сушили над MgSO_4 та концентрували при зниженому тиску (100 мбар, 40°C) для отримання бажаної проміжної сполуки у вигляді рідини. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ : 4.71 (s, 2 H), 3.08 (s), 2.30 (m, 2 H), 2.16-2.23 (m, 2 H), 1.58-1.77 (m, 2 H), 1.11 (s), 0.11 (m, 9 H)

Проміжна сполука 48: 1-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)проп-2-ін-1-ол

Розчин триметилсилілацетилену (0.252 мл, 1.73 ммоль) в ТГФ (5 мл) охолоджували до 0°C та розчин nBuLi (2.5 M в гексанах) (0.676 мл, 1.18 екв) додавали по краплям в атмосфері аргону.

55 Прозорий розчин перемішували при 0°C протягом 1 год, після чого по краплям додавали розчин циклопропіл(2-піридил)метанону (250 мг, 1.65 ммоль) в ТГФ (1.5 мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 год. Суміш розділяли між водою та ДХМ. Органічну фазу сушили над MgSO_4 та концентрували. Неочищену проміжну сполуку розчиняли в MeOH (5 мл) та K_2CO_3 (342 мг, 1.94 ммоль) додавали при к.т. і перемішували до завершення реакції. Продукт, виділений преп.

60 ВЕРХ (I) (жовтувата піна)

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ: 8.53 (ddd, J¹ = 0.9 Гц, J² = 1.7 Гц, J³ = 4.9 Гц, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.35 (ddd, J¹ = 1.2 Гц, J² = 4.9 Гц, J³ = 7.4 Гц, 1 H), 2.98 (s, 1 H), 1.42 (tt, J¹ = 5.1 Гц, J² = 8.2 Гц, 1 H), 0.68-0.78 (m, 2 H), 0.48-0.53 (m, 2 H). РХМС (А): t_R = 0.42; [M+H]⁺ = 174.13.

Проміжна сполука 49: 3-бром-5-((3-етинілоксетан-3-іл)окси)піридин

Цю проміжну сполуку отримували за аналогією з J. Med. Chem. 2011, 54, 8471–8489 (отримання сполуки 22), починаючи з 3-етинілоксетан-3-олу та 3-бром-5-гідроксипіридину.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8.36 (d, J = 1.8 Гц, 1 H), 8.21 (d, J = 2.5 Гц, 1 H), 7.57 (dd, J¹ = 1.9 Гц, J² = 2.5 Гц, 1 H), 5.02 (dd, J¹ = 0.9 Гц, J² = 7.2 Гц, 2 H), 4.89-4.93 (m, 5 H), 3.58 (s, 1 H). РХМС (А): t_R = 0.79; [M+H]⁺ = 254.04

В- Отримання прикладів

Загальна методика А: Циклоприєднання нітрилоксидів з алкенами або алкінами:

Розчин проміжної сполуки оксиму (1 екв) та NCS (1.5 екв) в ДМФА (5 мл/ммоль) перемішували при к.т. до повного перетворення в гідроксимоїлхлорид. Додавали алкен або алкін (1-3 екв) та ДІПЕА або 2,6-лутидин (3-4 екв) та суміш перемішували при к.т. або 50°C до повного перетворення проміжної сполуки. Продукти виділяли після водної обробки (розвед. HCl/EA) та очищали, як описано у загальних способах. Реакції з алкенами приводили до утворення діастереомерів, які можна розділити хіральною препаративною ВЕРХ, як описано у загальних способах.

Загальна методика А': циклоприєднання в одnoreакторній методиці з альдегідів та алкінів або алкенів

Додавали K₂CO₃ (3 екв.) до розчину альдегіду (4 екв) та гідроксиламіну HCl (4 екв) в ДМФА (5 мл/ммоль) при к.т. Суміш перемішували при к.т. о/п. Додавали NCS (5 екв) та суміш додатково перемішували при к.т. протягом 2 годин. Додавали алкін або алкен (1 екв) та 2,6-лутидин (4 екв) та суміш перемішували при 55°C до завершення реакції. Продукти виділяли після водної обробки (розвед. HCl/EA) та очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика В: Каталізовані міддю циклоприєднання азидів до алкінів (клік - хімія)

Суміш азидів (1 екв), алкіну (1 екв), CuI (0.1 екв) та ДІПЕА (3 екв) в ДМФА або ТГФ (5 мл/ммоль) нагрівали при 50°C до повного перетворення. Продукти виділяли після водної обробки (розвед. HCl/EA) та очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика С: Видалення захисту з водн. AcOH

Захищену проміжну сполуку (ацеталь та/або силіл Pg) (1 екв) кип'ятили в AcOH/H₂O 1:1 або AcOH/H₂O/ТГФ або діоксані 1:1:1 (5 мл/ммоль) до завершення реакції. Продукти очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика D: Видалення захисту ацетату за допомогою K₂CO₃ в MeOH

Додавали K₂CO₃ (0.1 екв) до проміжної сполуки, захищеної ацетатом (1 екв) в MeOH (5 мл/ммоль) та перемішували при к.т. до завершення реакції. Продукти очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика E: Видалення захисту Вос за допомогою ТФОК

Додавали ТФОК (10-20 екв) до розчину Вос-захищеної проміжної сполуки (1 екв) в ДХМ (5 мл/ммоль). Суміш перемішували при к.т. до повного перетворення. Летючі речовини видаляли при зниженому тиску, а залишок розподіляли між ДХМ та розвед. NH₄OH розчином. Орг. фазу сушили над MgSO₄ та концентрували у вакуумі. За потреби продукт додатково очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика F: Видалення захисту Вос за допомогою HCl

Розчин Вос-захищеного аміну (1 екв) в діоксані (5 мл/ммоль) обробляли розчином HCl в діоксані (4 M, 10-20 екв) та отриману суміш перемішували при к.т. до завершення реакції. Летючі речовини видаляли при зниженому тиску, а неочищений продукт виділяли розтиранням з TBME.

Загальна методика G: Ацилювання Шотена-Баумана

Ацилхлорид або ангідрид (1.2 екв) додавали при 0°C до двофазної суміші аміну (1 екв) в ДХМ (5 мл/ммоль) та насич. NaHCO₃ розчин (5 мл/ммоль) при інтенсивному перемішуванні. Суміш додатково перемішували при к.т. до повного перетворення. Фази розділяли та орг. фазу сушили над MgSO₄ та концентрували. Продукт очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика H: дериватизація сульфонілхлоридами, хлорформіатами, ізоціанатами, сульфінілхлоридом, сульфоаміолхлоридом або карбамоілхлоридом

Електрофіл (сульфонілхлорид, хлорформіат, ізоціанат, сульфінілхлорид, сульфоаміолхлорид або карбамоілхлорид 1.1 екв) додавали до суміші вихідного аміну (1 екв, або у вигляді вільної основи, або у вигляді солі ТФОК або HCl) в ДХМ (5 мл/ммоль), з або без ДМФА (1 мл/ммоль) та основи (NEt₃ або ДІПЕА, 5 екв) при 0°C або к.т. Суміш перемішували при к.т. до завершення реакції. Продукт очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика I: стандартне амідне сполучення

До розчину кислоти ВВ (1.1 екв) та проміжної сполуки аміну (1 екв) в ДМФА (5 мл/ммоль) додавали ДІПЕА (3-5 екв) та реагент сполучення (NATU, DCC, EDC HCl, BOP/HOBt або T₃P (50% розчин в ЕА)) (1.5 екв) та суміш перемішували при к.т. до повного перетворення. Після водної обробки (ЕА/розвед. HCl) продукти очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика J: відновлювальне амінування

Суміш проміжної сполуки аміну (1 екв) та альдегіду ВВ або кетону (1-2 екв) в ДХМ обробляли NaBH(OAc)₃ (3 екв) та суміш перемішували при к.т. до повного перетворення. Після водної обробки (ДХМ/розвед. NH₄OH) бажані продукти виділяли, як описано у загальних способах.

Загальна методика K: захист ацеталю

Суміш діолу, 2,2-диметоксипропану (3 екв) та pTsOH або CSA (0.05 екв) в ТГФ перемішували при к.т. до завершення реакції. Після водної обробки (ЕА/насич. NaHCO₃), неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії.

Загальна методика L: O/N-алкілювання

До розчину проміжної сполуки гідрокси або аміну (1 екв) та алкілюючого агента (хлорид, бромід або мезилат) (1.2 екв) в ДМФА, охолодженого до 0°C, додавали гідрид натрію (1.2 екв). Суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин та при к.т. до завершення реакції. Після водної обробки (ЕА/насич. NH₄Cl), продукт очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика M: утворення сульфонідаміду або сульфоксіміну

Суміш діацетоксидбензолу (3 екв), карбамату амонію (4 екв) та похідної сірки (1 екв) в MeOH перемішували при к.т. до завершення реакції. Після водної обробки (ЕА/насич. NaHCO₃), неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії.

Загальна методика N: Окислення (утворення сульфоксиду)

Похідну сірки (1 екв) в MeOH та діоксані охолоджували до 0°C. По краплях додавали розчин перйодату натрію (1.1 екв) в H₂O та реакційну суміш перемішували при к.т. до завершення реакції. Після водної обробки (ЕА/H₂O), продукт очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика O: Окислення (утворення сульфону)

Суміш mCPBA (2.5 екв) та похідної сірки (1 екв) в ДХМ перемішували при к.т. до завершення реакції. Суміш використовували як таку на наступній стадії.

Загальна методика P: Видалення захисту Cbz

Захищену проміжну сполуку Cbz (1 екв) в MeOH (5 мл/ммоль) перемішували з Pd/C 10% (0.1 екв) в атмосфері водню (1 бар) до завершення реакції. Після фільтрування рідину концентрували при зниженому тиску та неочищений продукт використовували як такий на наступній стадії.

Загальна методика Q: Омилення

Складний ефір (1 екв) в ТГФ/H₂O 1:1 або ТГФ/MeOH/H₂O 3:2:1 (1 мл/ммоль) та LiOH·H₂O (1.5 – 3 екв) перемішували при к.т. до завершення реакції. Після водної обробки (ЕА/H₂O), продукт очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика R: Епоксидування

mCPBA (1.5 екв) в ДХМ (5 мл/ммоль) сушили над MgSO₄ та фільтрували. Алкен (1 екв) в ДХМ (5 мл/ммоль) охолоджували до 0°C та додавали розчин mCPBA. Реакційну суміш перемішували при к.т. до завершення реакції. Після водної обробки (ДХМ/H₂O або 10%. Na₂S₂O₃), неочищений продукт очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика S: Розкриття епоксидного циклу

В епоксид (1 екв) додавали амін (5 екв) в MeOH (5 мл/ммоль). Суміш перемішували при 70°C до завершення реакції. Після водної обробки (ЕА/насич. NH₄Cl), продукт очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика S': Розкриття епоксидного циклу

В епоксид (1 екв) додавали амін (1 екв) в ДМФА (5 мл/ммоль). Додавали розчин трет-бутоксиду літію 1М в ТГФ (1.5-2 екв) та суміш перемішували при к.т. до завершення реакції. Після водної обробки (ЕА/H₂O), продукт очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика T: Циклізація трифосгеном або дифосгеном

До 1,2-аміноспирту (1 екв) в ДХМ (5-10 мл/ммоль) при 0°C по краплям додавали ДІПЕА або NEt₃ (4-10 екв) та трифосген (0.4-0.8 екв) або 1М розчин біс(трихлорметил)карбонату (1 екв). Реакційну суміш перемішували при к.т. до завершення реакції. Після водної обробки (ДХМ/насич. NaHCO₃), продукт очищали, як описано у загальних способах.

Загальна методика U: Утворення нітрилоксиду при дегідратації нітропохідних (умови Мукаями) та циклоприсєднанні з алкінами (J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 20, 5339–5342)

До розчину похідної алкіну (1 екв) та похідної алкілнітро (3 екв) в толуолі (10 мл/ммоль)

додавали фенілізоціанат (2.5 екв), а потім 2,6-лутидин (3 екв) та NEt₃ (0.2 екв). Суміш перемішували при 50-55°C до завершення реакції. Після водної обробки (вода/EA), продукт очищали, як описано у загальних способах.

5 Сполуки прикладів 1.01 – 1.352, представлені в Таблиці 1 нижче, отримували шляхом застосування загальної методики А або А' до відповідних проміжних сполук з попереднього розділу або комерційно доступних структурних елементів з подальшим видаленням захисту відповідно до загальної методики С або D з отриманням ізоксазолів або ізоксазолінів.

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.01	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-(4-фторфеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.85 (A)	523.23
1.02	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.85 (A)	535.30
1.03	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((S)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.82 (A)	535.21
1.04	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((R)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.82 (A)	535.21
1.05	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.85 (A)	511.27
1.06	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((R)-3-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.85 (A)	511.31
1.07	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((S)-3-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.85 (A)	511.30
1.08	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((RS)-3-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.94 (A)	525.31
1.09	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((R)-3-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	525.32
1.10	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((S)-3-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	525.32
1.11	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-циклопентил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.81 (A)	497.24
1.12	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((RS)-3-циклопентил-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.91 (A)	511.27

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.13	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-(2-хлор-4-метоксифеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.87 (A)	569.17
1.14	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(піримідин-5-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.69 (A)	507.22
1.15	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(піримідин-5-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.80 (A)	521.25
1.16	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(піридин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.61 (A)	506.26
1.17	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(піридин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.69 (A)	520.26
1.18	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-(3-хлорфеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.88 (A)	539.28
1.19	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.80 (A)	527.40
1.20	6-(((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	0.84 (A)	576.31
1.21	6-(((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	0.74 (A)	562.34
1.22	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.70 (A)	513.36
1.23	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.79 (A)	536.15
1.24	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(2-метоксипіридин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.79 (A)	536.16
1.25	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.75 (A)	551.14
1.26	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-(1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.61 (A)	545.14

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.27	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-(1H-піразол-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.65 (A)	495.14
1.28	5-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензо[d]імідазол-2-он	0.73 (A)	575.11
1.29	6-((R)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	0.83 (A)	576.12
1.30	6-((S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	0.83 (A)	576.11
1.31	6-((R)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	0.74 (A)	562.10
1.32	6-((S)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он [1-(1,3-ди-деокси-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1-(3-(6-бензо[d]оксазол-2(3H)-оніл)-1H-(S)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)-метан]	0.73 (A)	562.07
1.33	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-(1H-індазол-6-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.77 (A)	545.13
1.34	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-(1H-індазол-5-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.75 (A)	545.16
1.35	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-5-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.87 (A)	511.23
1.36	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-5-бензил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.84 (A)	519.21
1.37	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((RS)-5-(4-метилтіазол-5-іл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.71 (A)	526.12
1.38	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-5-(2-гідроксиетил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.62 (A)	473.19
1.39	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.66 (A)	487.20

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.40	трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат [1-(1,3-ди-деокси-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1-(5-((1-трет-бутилоксикарбоніл)піперидин-4-іл)-1H-ізоксазол-3-іл)метан]	0.90 (A)	610.18
1.41	трет-бутил 4-((RS)-3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.86 (A)	611.97
1.42	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-5-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.67 (A)	501.22
1.43	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(гідроксиметил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.64 (A)	457.14
1.44	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-ацетокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.95 (A)	654.22
1.45	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.86 (A)	612.11
1.46	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.94 (A)	626.22
1.47	трет-бутил 4-((R)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.94 (A)	626.21
1.48	трет-бутил 4-((S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.94 (A)	626.21
1.49	трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-ацетокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.99 (A)	652.17
1.50	трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.99 (A)	624.20
1.51	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.85 (A)	483.13
1.52	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-циклопропілізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.78 (a)	467.08

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.53	трет-бутил 3-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)азетидин-1-карбоксилат	0.86 (A)	582.15
1.54	трет-бутил (RS)-3-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.91 (A)	610.18
1.55	трет-бутил (RS)-3-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піролідин-1-карбоксилат	0.88 (A)	596.14
1.56	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.91 (A)	509.21
1.57	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-циклопентилізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.87 (A)	495.22
1.58	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(1-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.75 (A)	511.18
1.59	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(3-гідроксиоксетан-3-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.65 (A)	499.14
1.60	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.75 (A)	511.17
1.61	трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат	0.82 (A)	626.16
1.62	трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.99 (A)	624.19
1.63	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	497.20
1.64	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	525.16
1.65	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.00 (A)	523.16
1.66	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((RS)-5-(трет-бутил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	499.23
1.67	трет-бутил 4-((RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.96 (A)	626.17

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.68	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.79 (A)	499.17
1.69	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(3-гідроксиоксетан-3-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.74 (A)	513.11
1.70	трет-бутил (RS)-3-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піролідин-1-карбоксилат	0.96 (A)	610.13
1.71	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклопентилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.97 (A)	509.15
1.72	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	525.11
1.73	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.88 (A)	539.10
1.74	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклобутилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.94 (A)	495.14
1.75	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.76 (A)	541.04
1.76	трет-бутил (RS)-4-гідрокси-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)азепан-1-карбоксилат	0.92 (A)	654.15
1.77	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.81 (A)	567.05
1.78	етил (1S,4s)-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-4-гідроксициклогексан-1-карбоксилат	0.79 (A9)	597.02
1.79	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4,4-дифторциклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.97 (A)	559.07
1.80	трет-бутил ((1R,4r)-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)циклогексил)карбамат	0.91 (A)	624.1
1.81	трет-бутил ((1S,4s)-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)циклогексил)карбамат 0.91 (A)	0.91 (A)	624.10

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.82	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-гідрокси-4,4-диметилциклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	567.08
1.83	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.89 (A)	575.03
1.84	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(оксетан-3-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.80 (A)	497.08
1.85	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(оксазол-2-іл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.67 (A)	577.02
1.86	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(1-(бензо[d]тіазол-2-іл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.82 (A)	643.02
1.87	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(тіазол-2-іл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.68 (A)	593.02
1.88 (Посил. Пр.)	(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.84 (A)	535.0
1.89	(RS)-4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-1-метилпіперидин-2-он	0.74 (A)	554.18
1.90	(RS)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-метилпіперидин-2-он	0.79 (A)	552.18
1.91	(RS)-4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-2-он	0.71 (A)	539.97
1.92	(RS)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-2-он	0.76 (A)	537.96
1.93	(RS)-4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піролідин-2-он	0.70 (A)	526.00
1.94	(RS)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піролідин-2-он	0.74 (A)	524.00
1.95	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.87 (A)	628.13

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.96	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.82 (A)	606.21
1.97	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.85 (A)	608.21
1.98	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(бензо[d]тіазол-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.76 (A)	615.16
1.99	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-фтор-3-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.83 (A)	590.21
1.100	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-ціано-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.81 (A)	601.20
1.101	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.88 (A)	628.14
1.102	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.87 (A)	628.15
1.103	трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.89 (A)	644.18
1.104	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(5-фторпіридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.73 (A)	577.19
1.105	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,5-дихлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.87 (A)	626.12
1.106	трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4,5-дифтор-2-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.85 (A)	624.20
1.107	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.88 (A)	626.11
1.108	трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.84 (A)	624.17

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.109	трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(бензо[d]тіазол-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.82 (A)	615.16
1.110	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.84 (A)	622.18
1.111	трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(5-фтор-2,4-диметоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.82 (A)	636.21
1.112	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-фтор-2-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.82 (A)	590.21
1.113	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.78 (A)	588.23
1.114	(RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-2-он	0.76 (A)	538.00
1.115	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.89 (A)	590.12
1.116	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.94 (A)	624.10
1.117	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.95 (A)	670.00
1.118	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.92 (A)	608.10
1.119	4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-1-метилпіридин-2(1H)-он	0.82 (A)	548.01
1.120	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-циклогексилізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.99 (A)	523.12
1.121	трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.99 (A)	622.17
1.122	трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.97 (A)	606.17

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.123	трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.94 (A)	588.12
1.124	трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.99 (A)	622.15
1.125	трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.99 (A)	666.06
1.126	трет-бутил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.96 (A)	606.16
1.127	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4-бромтіазол-2-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	602.00
1.128	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((R)-5-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.97 (A)	525.19
1.129	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((S)-5-циклогексил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.97 (A)	525.19
1.130	трет-бутил (4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)біцикло[2.2.2]октан-1-іл)карбамат	1.03 (A)	664.24
1.131	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4-амінобіцикло[2.2.2]октан-1-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт синтезу прикладу 1.130)	0.70 (A)	563.93
1.132	трет-бутил 4-гідрокси-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.91 (A)	640.20
1.133	4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-4-ол (побічний продукт синтезу прикладу 1.132)	0.64 (A)	540.12
1.134	трет-бутил ((1R,4r)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклогексил)карбамат	0.99 (A)	638.25
1.135	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.95 (A)	622.27

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.136	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.92 (A)	604.27
1.137	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.94 (A)	622.27
1.138	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-((S)-1-(N-метилпропан-2-ілсульфонімідоїл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.77 (A)	643.21
1.139	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-((R)-1-(N-метилпропан-2-ілсульфонімідоїл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.77 (A)	643.22
1.140	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.96 (A)	642.24
1.141	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.97 (A)	688.15
1.142	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт синтезу прикладу 1.141)	0.66 (A)	588.10
1.143	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.93 (A)	626.25
1.144	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт синтезу прикладу 1.143)	0.62 (A)	526.20
1.145	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.97 (A)	642.19
1.146	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-о (побічний продукт синтезу прикладу 1.145)	0.67 (A)	542.14
1.147	(1R,4r)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-(ізопропіліміно)гексагідро-1H-тіопіран 1-оксид	0.74 (A)	614.19
1.148	(1S,4s)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-(ізопропіліміно)гексагідро-1H-тіопіран 1-оксид	0.75 (A)	614.19

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.149	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.93 (A)	594.19
1.150	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.92 (A)	596.00
1.151	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.93 (A)	592.22
1.152	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	597.86
1.153	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.82 (A)	580.14
1.154	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.88 (A)	618.04
1.155	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.90 (A)	661.64
1.156	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	600.06
1.157	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.83 (A)	602.07
1.158	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.89 (A)	618.02
1.159	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	597.90
1.160	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	600.05
1.161	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.81 (A)	562.11

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.162	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.77 (A)	544.17
1.163	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.83 (A)	581.69
1.164	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.84 (A)	626.06
1.165	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.80 (A)	564.08
1.166	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.77 (A)	565.88
1.167	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.84 (A)	581.81
1.168	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.80 (A)	562.16
1.169	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.81 (A)	564.16
1.170	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.06 (A)	519.19
1.171	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.02 (A)	501.05
1.172	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.09 (A)	539.12
1.173	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.10 (A)	583.02
1.174	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.05 (A)	521.14
1.175	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.05 (A)	523.16
1.176	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.09 (A)	539.13

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.177	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.06 (A)	519.14
1.178	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.07 (A)	521.02
1.179	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	521.16
1.180	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.82 (A)	503.13
1.181	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.89 (A)	541.06
1.182	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.90 (A)	585.06
1.183	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	523.09
1.184	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.83 (A)	525.12
1.185	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.90 (A)	541.10
1.186	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	521.10
1.187	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	523.12
1.188	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.99 (A)	493.10
1.189	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	475.03
1.190	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.02 (A)	513.04
1.191	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.03 (A)	556.98
1.192	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.98 (A)	495.06
1.193	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.96 (A)	497.15
1.194	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.02 (A)	513.12

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.195	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.98 (A)	493.12
1.196	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.99 (A)	495.13
1.197	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(N-ізопропілпропан-2-ілсульфонімідоіл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш ізомерів сірки)	0.82 (A)	671.24
1.198	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.97 (A)	658.13
1.199	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.97 (A)	611.97
1.200	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.95 (A)	594.15
1.201	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.92 (A)	574.22
1.202	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.95 (A)	592.21
1.203	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.96 (A)	612.00
1.204	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат	0.96 (A)	521.23
1.205	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.86 (A)	479.22
1.206	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	497.25
1.207	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.82 (A)	513.23
1.208	етил 3-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-3-метилбутаноат	0.96 (A)	569.23
1.209	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метоксициклопентил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.94 (A)	539.22

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.210	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метоксициклогексил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.98 (A)	553.22
1.211	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(3-метилоксетан-3-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	511.20
1.212	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(3-етилоксетан-3-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.88 (A)	525.22
1.213	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-фторциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	499.20
1.214	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-(диформетил)циклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.94 (A)	531.19
1.215	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.93 (A)	495.22
1.216	трет-бутил 2-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)карбамат	0.95 (A)	598.04
1.217	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(2-амінопропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт синтезу прикладу 1.216)	0.66 (A)	498.23
1.218	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.04 (A)	539.17
1.219	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.86 (A)	582.17
1.220	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.96 (A)	612.19
1.221	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.98 (A)	513.02
1.222	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-циклопентилізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.97 (A)	509.22
1.223	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-ціано-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.94 (A)	633.32

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.224	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклобутилізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.94 (A)	491.23
1.225	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.81 (A)	511.19
1.226	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклобутилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.93 (A)	495.21
1.227	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-циклобутилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.96 (A)	511.15
1.228	трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.94 (A)	588.15
1.229	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(2,3,4-трифторфеніл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.02 (A)	567.16
1.230	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(2,3,4-трифторфеніл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.01 (A)	1141.44 [2M+1]
1.231	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(2,3,4-трифторфеніл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.04 (A)	587.09
1.232	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол [1-(1,3-ди-деокси-2-О-метил-3-[4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)1H-ізоксазол-3-іл)-метан]	0.77 (A)	499.19
1.233	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.86 (A)	539.19
1.234	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.83 (A)	525.19
1.235	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклопентилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.96 (A)	509.19
1.236	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.80 (A)	511.16
1.237	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.79 (A)	495.22
1.238	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(1-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.88 (A)	535.21

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.239	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(1-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	521.20
1.240	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклопентилізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.97 (A)	505.26
1.241	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(1-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.82 (A)	507.24
1.242	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.81 (A)	515.16
1.243	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(1-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.90 (A)	555.19
1.244	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(1-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	541.16
1.245	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-циклопентилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.99 (A)	525.16
1.246	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(1-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.84 (A)	527.16
1.247	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	493.28
1.248	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклогексилізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	1.01 (A)	519.28
1.249	трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	1.00 (A)	668.07
1.250	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.93 (A)	497.21
1.251	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.91 (A)	495.21
1.252	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(3-метилоксетан-3-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.81 (A)	511.06
1.253	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.81 (A)	513.24

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.254	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	493.25
1.255	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.93 (A)	491.23
1.256	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(3-метилоксетан-3-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол [1-(1,3-ди-деокси-2-О-метил-3-[4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-а-D-галактопіраноза)-1-(3-(3-метилоксетан-3-іл)1H-ізоксазол-5-іл)-метан]	0.83 (A)	507.07
1.257	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.82 (A)	509.25
1.258	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.97 (A)	513.20
1.259	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	511.18
1.260	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(3-метилоксетан-3-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	527.09
1.261	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.84 (A)	529.21
1.262	(RS)-(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-хлор-3-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт синтезу прикладу 1.252)	0.84 (A)	547.08
1.263	(RS)-(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-хлор-3-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт синтезу прикладу 1.256)	0.86 (A)	543.06
1.264	(RS)-(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-хлор-3-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт синтезу прикладу 1.260)	0.88 (A)	563.17
1.265	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((RS)-3-(трет-бутил)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.90 (A)	499.25

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.266	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((RS)-3-(трет-бутил)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.93 (A)	515.23
1.267	4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-2,3-дифторбензонітрил	0.95 (A)	504.26
1.268	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.89 (A)	539.23
1.269	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	539.22
1.270	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.89 (A)	535.26
1.271	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.91 (A)	555.18
1.272	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-метилциклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.01 (A)	523.23
1.273	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-метилциклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.00 (A)	523.24
1.274	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-метилциклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.01 (A)	519.26
1.275	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-метилциклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.03 (A)	539.15
1.276	1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)циклопентан-1-карбонітрил	0.95 (A)	533.89
1.277	1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)циклопентан-1-карбонітрил	0.92 (A)	533.79
1.278	1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)циклопентан-1-карбонітрил	0.94 (A)	530.07
1.279	1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)циклопентан-1-карбонітрил	0.97 (A)	549.69

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.280	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(((RS)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.80 (A)	531.17
1.281	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((RS)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.77 (A)	515.21
1.282	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.89 (A)	539.15
1.283	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	539.15
1.284	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.89 (A)	535.15
1.285	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.91 (A)	555.13
1.286	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метилциклопентил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.00 (A)	523.18
1.287	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метилциклопентил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.99 (A)	523.18
1.288	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метилциклопентил)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.00 (A)	519.21
1.289	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метилциклопентил)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.02 (A)	539.17
1.290	1-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклопентан-1-карбонітрил	0.94 (A)	534.06
1.291	1-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклопентан-1-карбонітрил	0.93 (A)	534.08
1.292	1-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклопентан-1-карбонітрил	0.94 (A)	530.20

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.293	1-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклопентан-1-карбонітрил	0.97 (A)	550.05
1.294	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	549.27
1.295	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(((RS)-3-(2,5-дихлорфеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.91 (A)	573.26
1.296	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(4-метоксифеніл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.88 (A)	533.13
1.298	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,6-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.78 (A)	594.17
1.299	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(2-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.79 (A)	626.96
1.300	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.79 (A)	588.22
1.301	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.87 (A)	626.18
1.302	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.86 (A)	497.07
1.303	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	533.08
1.304	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(нафталін-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.95 (A)	622.26
1.305	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(нафталін-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.93 (A)	622.25
1.306	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-метилізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.83 (A)	455.19
1.307	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-етилізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.88 (A)	469.20

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.308	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((3-ізопропілізоксазол-5-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.91 (A)	483.21
1.309	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(2-етоксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	527.20
1.310	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.87 (A)	572.32
1.311	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бромтіазол-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.88 (A)	657.13
1.312	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-гідроксициклопентил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.86 (A)	525.2
1.313	2-(1-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклопропіл)ацетонітрил	0.89 (A)	520.19
1.314	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	527.22
1.315	трет-бутил 2-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-2-метилпропіл)карбамат	0.98 (A)	612.22
1.316	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт в синтезі прикладу 1.315)	0.67 (A)	512.23
1.317	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-((RS)-циклопропіл(гідрокси)піридин-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.78 (A)	584.20
1.318	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((RS)-1-гідрокси-1-фенілетил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.91 (A)	557.20
1.319	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(1-гідроксициклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.80	493.20
1.320	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(3-метилоксетан-3-іл)ізоксазол-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.84 (A)	507.23
1.321	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((RS)-1-(2-фторфеніл)-1-гідроксиетил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	575.17

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.322	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(3-((5-бромпіридин-3-іл)окси)оксетан-3-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.94 (A)	666.05
1.323	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(3-гідроксипентан-3-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.88 (A)	523.23
1.324	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.80 (A)	507.22
1.325	етил 4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат	0.97 (A)	606.22
1.326	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-гідроксициклопентил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	521.23
1.327	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(2-етоксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	523.24
1.328	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.92 (A)	638.22
1.329	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.91 (A)	608.15
1.330	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	523.25
1.331	трет-бутил (2-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-2-метилпропіл)карбамат	0.99 (A)	608.22
1.332	2-(1-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклопропіл)ацетонітрил	0.89 (A)	516.22
1.333	(2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.82 (A)	477.23
1.334	(2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.72 (A)	495.23
1.335	(2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(3-метилоксетан-3-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.74 (A)	493.22

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.336	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт прикладу 1.331)	0.87 (A)	508.26
1.337	(RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)азепан-2-он	0.78 (A)	552.20
1.338	4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-2,3-дифторбензонітрил	0.93 (A)	504.24
1.339	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(1-гідрокси-1-фенілетил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол (діастереомер 1, хіральне розділення прикладу 1.318)	0.91 (A)	557.21
1.340	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(1-гідрокси-1-фенілетил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол (діастереомер 2, хіральне розділення прикладу 1.318)	0.90 (A)	557.19
1.341	5-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)-3-((RS)-1-фенілетил)ізоксазол	1.00 (A)	541.22
1.342	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((3-((RS)-1-фенілетил)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.00 (A)	541.20
1.343	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1RS,2RS)-2-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.80 (A)	507.23
1.344	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-((5-((1RS,2RS)-2-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат	0.83 (A)	549.08
1.345	(RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-метилазепан-2-он	0.81 (A)	562.22
1.346	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(2-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол (діастереомер 1, розділення прикладу 1.343)	0.80 (A)	507.23
1.347	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-(2-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол (діастереомер 2, розділення прикладу 1.343)	0.80 (A)	507.23
1.348	(RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)азепан-2-он	0.77 (A)	548.20
1.349	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1S,2R)-2-гідроксициклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.79 (A)	493.20

Таблиця 1

Пр.	Сполука	t _R [хв] (метод РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.350	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1R,2R)-2-гідроксициклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.79 (A)	493.21
1.351	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	479.23
1.352	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	509.24

Приклад 2.01: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(4-метоксифеніл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол

5 Стадія 1: До суміші (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(((RS)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діолу діацетату (проміжна сполука у синтезі прикладу 1.02, 270 мг, 0.409 ммоль, 1 екв) в сухому толуолі (8 мл) додавали оксид марганцю (IV) (632 мг, 6.54 ммоль, 16 екв) і отриману суспензію нагрівали до 100°C та перемішували при цій температурі о/п. Додавали додаткову кількість оксиду марганцю (IV) (355 мг, 4.09 ммоль, 10 екв) та суспензію чорного кольору перемішували при 100°C ще 24 год. Суспензію чорного кольору фільтрували, тверду речовину промивали ЕА та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою преп. ВЕРХ (РХМС III) з отриманням зазначеної у заголовку сполуки, захищеної ацетатом. РХМС (A): t_R = 1.09 хв; [M+H]⁺ = 659.20

15 Стадія 2: Видалення захисту відповідно до загальної методики D давало зазначену у заголовку сполуку. РХМС (A): t_R = 0.87 хв; [M+H]⁺ = 533.24

Приклад 2.02 5-(((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піридин-2(1H)-он

20 Стадія 1: До розчину (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(((RS)-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діолу діацетату (проміжна сполука у синтезі прикладу 1.23, 49 мг, 0.0741 ммоль, 1 екв) в сухому ацетонітрилі (1 мл) під N₂ додавали хлортриметилсилан (0.047 мл, 0.37 ммоль, 5 екв) та йодид натрію (55.5 мг, 0.37 ммоль, 5 екв) та отриману суспензію жовтого кольору перемішували при 80°C протягом 2 годин. Суспензію розбавляли ЕА та двічі промивали 10% водним розчином Na₂S₂O₃ один раз водою та один раз розсоллом. Орг. шар сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. РХМС (A): t_R = 0.90 хв; [M+H]⁺ = 648.11

25 Стадія 2: Видалення захисту відповідно до загальної методики D давало зазначену у заголовку сполуку. РХМС (A): t_R = 0.64 хв; [M+H]⁺ = 522.15

30 Приклад 2.03: 4-(((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піридин-2(1H)-он

Стадія 1: 4-(((RS)-5-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-гідрокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піридин-2(1H)-он

35 Цю проміжну сполуку отримували за аналогією з прикладом 2.02, стадія 1, починаючи з проміжної сполуки прикладу 1.24. РХМС (A): t_R = 0.83 хв; [M+H]⁺ = 561.91

Стадія 2: Видалення захисту відповідно до загальної методики C давало зазначену у заголовку сполуку.

РХМС (A): t_R = 0.65 хв; [M+H]⁺ = 522.15

40 Приклад 2.04. та 2.05:

Діастереомери сполуки прикладу 2.03 розділяли на хіральній ВЕРХ (хіральна преп. ВЕРХ (III)). Перша елюйована сполука: S-ізомер. Друга елюйована сполука: R-ізомер.

З обох сполук видаляли захист відповідно до загальної методики C, з отриманням

45 Приклад 2.04 4-(((R)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-

іл)піридин-2(1H)-он

РХМС (А): $t_R = 0.65$ хв; $[M+H]^+ = 522.15$

1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.54-11.71 (m, 1 H), 8.56-8.85 (m, 1 H), 7.83-7.87 (m, 2 H), 7.34-7.44 (m, 1 H), 6.37-6.61 (m, 2 H), 5.10-5.35 (m, 2 H), 4.83-5.04 (m, 2 H), 4.49-4.65 (m, 2 H), 4.05-4.26 (m, 1 H), 3.82-3.92 (m, 2 H), 3.41-3.48 (m, 3 H), 3.16-3.21 (m, 1 H), 2.39-2.43 (m, 1 H), 1.74-2.02 (m, 1 H)

Приклад 2.05: 4-((S)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піридин-2(1H)-он

10 РХМС (А): $t_R = 0.66$ хв; $[M+H]^+ = 522.14$

1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.58-11.68 (m, 1 H), 8.72-8.76 (m, 1 H), 7.84 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 6.28-6.67 (m, 2 H), 5.28 (m, 2 H), 4.85-4.93 (m, 2 H), 4.71 (t, J = 5.8 Гц, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 4.23 (ddd, J₁ = 11.7 Гц, J₂ = 6.1 Гц, J₃ = 2.4 Гц, 1 H), 3.81-3.90 (m, 2 H), 3.45-3.55 (m, 3 H), 3.12 (dd, J₁ = 17.3 Гц, J₂ = 7.9 Гц, 1 H), 2.25-2.31 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H)

15 Приклад 2.06: 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піридин-2(1H)-он

Зазначений в заголовку приклад отримували за аналогією з прикладом 2.03. РХМС (А): $t_R = 0.75$ хв; $[M+H]^+ = 536.14$

20 Приклад 2.07а: 4-((S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піридин-2(1H)-он

Зазначений в заголовку приклад отримували за допомогою хірального розділення прикладу 2.06.

25 РХМС (А): $t_R = 0.75$ хв; $[M+H]^+ = 536.17$

1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11.57-11.70 (m, 1 H), 8.72-8.90 (m, 1 H), 7.73-7.94 (m, 2 H), 7.35-7.41 (m, 1 H), 6.46-6.53 (m, 2 H), 5.24-5.36 (m, 1 H), 4.84-5.04 (m, 2 H), 4.74 (m, 1 H), 4.45-4.61 (m, 1 H), 4.25-4.31 (m, 1 H), 3.74-3.96 (m, 2 H), 3.45-3.56 (m, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 3.14 (dd, J¹ = 17.3 Гц, J² = 8.2 Гц, 1 H), 2.37 (m, 2 H), 1.75-1.81 (m, 1 H)

30 Приклад 2.07b: 4-((R)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піридин-2(1H)-он

Зазначений в заголовку приклад отримували за допомогою хірального розділення прикладу 2.06.

35 РХМС (А): $t_R = 0.75$ хв; $[M+H]^+ = 536.15$

Приклад 2.08: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-((RS)-піролідін-3-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

З проміжної сполуки прикладу 1.70 видаляли захист, використовуючи загальну методику Е.

40 РХМС (А): $t_R = 0.66$ хв; $[M+H]^+ = 510.14$

Приклад 2.09: 1-((RS)-3-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піролідін-1-іл)етан-1-он

Приклад 2.08 ацилювали оцтовим ангідридом відповідно до загальної методики G. РХМС (А): $t_R = 0.79$ хв; $[M+H]^+ = 552.08$

45 Приклад 2.10: 1-((RS)-4-гідрокси-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)азепан-1-іл)етан-1-он

Зазначений в заголовку приклад отримували починаючи з проміжної сполуки прикладу 1.76 та відповідно до загальних методик Е та G. РХМС (А): $t_R = 0.76$ хв; $[M+H]^+ = 596.11$

50 Приклад 2.11: (1S,4s)-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-4-гідроксициклогексан-1-карбонова кислота

Приклад 1.78 омиляли відповідно до загальної методики Q.

55 РХМС (А): $t_R = 0.63$ хв; $[M+H]^+ = 569.01$

Приклад 2.12: 4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)циклогексан-1-он

Зі сполуки прикладу 1.77 видаляли захист, використовуючи загальну методику С. РХМС (А):

60 $t_R = 0.76$ хв; $[M+H]^+ = 523.04$

Приклад 2.13: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(4-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол (цис/транс суміш 1:1)

Розчин прикладу 2.12 (25 мг, 0.0478 ммоль, 1 екв) в MeOH (1.5 мл) обробляли боргідридом натрію (1.83 мг, 0.0478 ммоль, 1 екв) та суміш перемішували при к.т. протягом 20 хв. Продукт відновлювали після водної обробки як суміш ізомерів.

РХМС (A): $t_R = 0.72/0.73$ хв; $[M+H]^+ = 525.05$

Приклад 2.14: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол

Приклад 2.13 додатково очищали преп. ВЕРХ (преп. РХ-МС III) з отриманням чистої транс-конфігурованої сполуки. РХМС (A): $t_R = 0.72$ хв; $[M+H]^+ = 525.05$

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ : 8.76 (s, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 6.34 (d, 1 H), 5.47 (d, J = 5.5 Гц, 1 H), 5.26 (d, J = 6.4 Гц, 1 H), 5.02 (dd, J¹ = 11.4 Гц, J² = 2.9 Гц, 1 H), 4.71 (t, J = 5.5 Гц, 1 H), 4.62 (d, J = 4.4 Гц, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.17 (ddd, J¹ = 11.9 Гц, J² = 6.0 Гц, J³ = 2.6 Гц, 1 H), 3.93-3.98 (m, 2 H), 3.39-3.51 (m, 3 H), 3.27 (dd, J¹ = 15.2 Гц, J² = 12.0 Гц, 1 H), 2.93 (dd, J¹ = 15.2 Гц, J² = 2.6 Гц, 1 H), 2.65-2.72 (m, 1 H), 1.98-2.01 (m, 2 H), 1.90 (dd, J¹ = 12.9 Гц, J² = 3.3 Гц, 2 H), 1.37-1.45 (m, 2 H), 1.28 (m, 3 H)

Приклад 2.15: трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(пропіонілокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Стадія 1: трет-бутил 4-(3-(((4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-ацетокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Проміжну сполуку 8b та 1-Вос-4-етинілпіперидин сполучали відповідно до загальної методики А. РХМС (A): $t_R = 1.12$ хв; $[M+H]^+ = 692.20$

Стадія 2: трет-бутил 4-(3-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-гідрокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Ацетатну групу проміжної сполуки стадії 1 видаляли відповідно до загальної методики D.

РХМС (A): $t_R = 1.05$ хв; $[M+H]^+ = 650.19$

Стадія 3: трет-бутил 4-(3-(((4aR,6R,7R,8S,8aR)-2,2-диметил-7-(пропіонілокси)-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Додавали піридин (0.17 мл, 0.215 ммоль, 4 екв), DMAP (3.32 мг, 0.5 екв) та пропіонілхлорид (0.0057 мл, 1.2 екв) до розчину проміжної сполуки стадії 2 (35 мг, 0.0539 ммоль, 1 екв) в ДХМ (1 мл) та суміш перемішували при к.т. протягом 2 днів. Суміш розподіляли між ДХМ та водою та водн. фазу екстрагували ще двічі за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали розсолем, сушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску.

РХМС (A): $t_R = 1.14$ хв; $[M+H]^+ = 706.21$

Стадія 4: трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(пропіонілокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

3 проміжної сполуки стадії 3 видаляли захист відповідно до загальної методики С. РХМС (A): $t_R = 1.01$ хв; $[M+H]^+ = 666.17$

Приклад 2.16: (2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілпропіонат

Зазначену в заголовку сполуку отримували у незначних кількостях під час синтезу прикладу 2.15, стадія 4

РХМС (A): $t_R = 0.71$ хв; $[M+H]^+ = 566.16$

Приклад 2.17: трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-етокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Стадія 1: трет-бутил 4-(3-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-етокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Проміжну сполуку прикладу 2.15, стадія 2, алкілювали відповідно до загальної методики L. РХМС (A): $t_R = 1.14$ хв; $[M+H]^+ = 678.23$

Стадія 2: 3 проміжної сполуки стадії 1 видаляли захист відповідно до загальної процедури С. РХМС (A): $t_R = 1.01$ хв; $[M+H]^+ = 638.17$

Приклад 2.18: (2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-

3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілпропіонат
Зазначену в заголовку сполуку отримували у незначних кількостях під час синтезу прикладу 2.17, стадія 2

PXMC (A): $t_R = 0.71$ хв; $[M+H]^+ = 538.18$

5 Приклад 2.19: трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-пропокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.17 з використанням 1-йодпропану замість йодетану.

10 PXMC (A): $t_R = 1.04$ хв; $[M+H]^+ = 652.20$

Приклад 2.20: трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-бутоксид-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

15 Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.17, з використанням 1-йодбутану замість йодетану. PXMC (A): $t_R = 1.06$ хв; $[M+H]^+ = 666.23$

Приклад 2.21: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота

20 Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.17, з використанням йодоцтової кислоти замість йодетану. PXMC (A): $t_R = 0.89$ хв; $[M+H]^+ = 668.13$

Приклад 2.22: трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(ізобутирилокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

25 Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.15, стадії 3-4, з використанням ізобутирилхлориду замість пропіонілхлориду.

PXMC (A): $t_R = 1.04$ хв; $[M+H]^+ = 680.19$

Приклад 2.23: трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-ізопропокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

30 Стадія 1: трет-бутил 4-(3-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-гідрокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Приклад 1.40 захищений відповідно до загальної методики K. PXMC (A): $t_R = 1.05$ хв; $[M+H]^+ = 650.18$

35 Стадія 2: трет-бутил 4-(3-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-ізопропокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Проміжну сполуку стадії 1 алкілювали відповідно до загальної методики L, з використанням 2-йодпропану. PXMC (A): $t_R = 1.16$ хв; $[M+H]^+ = 692.30$

40 Стадія 3: Видалення захисту відповідно до загальної методики C давало зазначену у заголовку сполуку. PXMC (A): $t_R = 1.03$ хв; $[M+H]^+ = 652.17$

Приклад 2.24: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-ізопропокси-6-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

45 Зазначену в заголовку сполуку отримували у незначних кількостях під час синтезу прикладу 2.23, стадія 3. PXMC (A): $t_R = 0.73$ хв; $[M+H]^+ = 552.16$.

Приклад 2.25: трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-(2,2-дифторетокси)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

50 Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.23, з використанням 2,2-дифторетилтрифторметансульфонової кислоти.

PXMC (A): $t_R = 1.00$ хв; $[M+H]^+ = 673.94$

Приклад 2.26: (2R,3R,4S,5R,6R)-5-(2,2-дифторетокси)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

55 Зазначену в заголовку сполуку отримували у незначних кількостях під час синтезу прикладу 2.25, стадія 3. PXMC (A): $t_R = 0.72$ хв; $[M+H]^+ = 574.15$.

Приклад 2.27: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота

60

Стадія 1: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-ол

Гідроліз ацетатної захисної групи захищеного ацеталем прикладу 1.204 проводили відповідно до загальної методики D. PXMC (A): $t_R = 1.04$ хв; $[M+H]^+ = 519.29$

5 Стадія 2: метил 2-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл)окси)ацетат

Алкілювання проміжної сполуки стадії 1 проводили за допомогою метилхлорацетату відповідно до загальної методики L. PXMC (A): $t_R = 1.11$ хв; $[M+H]^+ = 591.25$

10 Стадія 3: 2-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл)окси)оцтова кислота

Гідроліз складного ефіру проводили відповідно до загальної методики Q. PXMC (A): $t_R = 1.01$ хв; $[M+H]^+ = 577.22$

15 Стадія 4: Видалення захисту відповідно до загальної методики C давало зазначену у заголовку сполуку. PXMC (A): $t_R = 0.84$ хв; $[M+H]^+ = 537.22$

Приклад 2.28: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-морфоліноетан-1-он

20 Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.27, стадії 2, та 4, з використанням 4-(хлорацетил)морфоліну замість метилхлорацетату. PXMC (A): $t_R = 0.86$ хв; $[M+H]^+ = 610.247$

Приклад 2.29: трет-бутил ((S)-1-(((1R,4S)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклогексил)аміно)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

25 Стадія 1: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(((1R,4R)-4-аміноциклогексил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

З прикладу 1.134 видаляли захист відповідно до загальної методики E. PXMC (A): $t_R = 0.69$ хв; $[M+H]^+ = 538.22$

30 Стадія 2: трет-бутил ((S)-1-(((1R,4S)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклогексил)аміно)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат

Проміжну сполуку стадії 2 сполучали з Boc-Val-OH з HATU відповідно до загальної методики I. PXMC (A): $t_R = 0.98$ хв; $[M+H]^+ = 737.38$

35 Приклад 2.30: (S)-2-аміно-N-(((1R,4S)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклогексил)-3-метилбутанамід

З Boc групи з прикладу 2.29 видаляли захист відповідно до загальної методики E. PXMC (A): $t_R = 0.74$ хв; $[M+H]^+ = 637.30$

40 Приклад 2.31: трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-етокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат

Стадія 1: трет-бутил 4-((RS)-5-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-гідрокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат

45 Проміжні сполуки 5a та проміжну сполуку 37 сполучають відповідно до загальної методики A. PXMC (A): $t_R = 1.01$ хв; $[M+H]^+ = 652.27$

Стадія 2: трет-бутил 4-((RS)-5-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-етокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат

50 Проміжну сполуку стадії 1 алкілювали етильйодидом відповідно до загальної методики L. PXMC (A): $t_R = 1.12$ хв; $[M+H]^+ = 680.30$

Стадія 3: Видалення захисту відповідно до загальної методики C давало зазначену у заголовку сполуку. PXMC (A): $t_R = 0.98$ хв; $[M+H]^+ = 640.30$

55 Приклад 2.32: трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-(2,2-дифторетокси)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат

Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.31, з використанням 2,2-дифторетил трифторметансульфонату замість етильйодиду. PXMC (A): $t_R = 0.97$ хв; $[M+H]^+ = 676.20$

60 Приклад 2.33: трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(2-

метокси-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат

Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.31, з використанням метилбромацетату замість етильїодиду. PXMC (A): $t_R = 0.95$ хв; $[M+H]^+ = 684.30$

5 Приклад 2.34: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((RS)-3-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота

Стадія 1: трет-бутил 4-((RS)-5-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-(2-метокси-2-оксоетокси)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат

10 Цю проміжну сполуку отримували за аналогією з прикладом 2.31, стадії 1 та 2. PXMC (A): $t_R = 1.09$ хв; $[M+H]^+ = 724.26$

Стадія 2: 2-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(((RS)-3-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл)окси)оцтова кислота

15 Проміжну сполуку стадії 1 омилювали відповідно до загальної методики Q. PXMC (A): $t_R = 1.02$ хв; $[M+H]^+ = 710.33$

Стадія 3: Видалення захисту відповідно до загальної методики C давало зазначену у заголовку сполуку. PXMC (A): $t_R = 0.86$ хв; $[M+H]^+ = 670.29$

20 Приклад 2.35: трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(2-(метиламіно)-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат

Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.31, з використанням 2-бром-N-метилацетаміну замість етильїодиду. PXMC (A): $t_R = 0.87$ хв; $[M+H]^+ = 683.32$

25 Приклад 2.36: трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(2-морфоліно-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат

Цей приклад отримували за аналогією з прикладом 2.31, з використанням 4-(хлорацетил)-морфоліну замість етильїодиду. PXMC (A): $t_R = 0.88$ хв; $[M+H]^+ = 739.35$

30 Приклад 2.37: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 2.34, стадії 1, 2 та 3, починаючи з проміжної сполуки 9g та оксиму півалальдегіду. PXMC (A): $t_R = 0.83$ хв; $[M+H]^+ = 541.19$

35 Приклад 2.38: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-N-метилацетамід

Цей продукт отримували, починаючи з проміжної сполуки 8b за аналогією з прикладом 2.27, з використанням 2-бром-N-метилацетаміду. PXMC (A): $t_R = 0.85$ хв; $[M+H]^+ = 554.23$

40 Приклад 2.39: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)етан-1-он

Стадія 1: 2-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл)окси)оцтова кислота

45 Цю проміжну сполуку отримували, починаючи з проміжної сполуки 8b за аналогією з прикладом 2.27. PXMC (A): $t_R = 1.00$ хв; $[M+H]^+ = 581.16$.

Стадія 2: 2-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл)окси)-1-((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)етан-1-он

50 Проміжну сполуку стадії 1 сполучали з (R)-3-піролідином відповідно до загальної методики I. PXMC (A): $t_R = 0.98$ хв; $[M+H]^+ = 650.30$

Стадія 3: Видалення захисту відповідно до загальної методики C давало зазначену у заголовку сполуку. PXMC (A): $t_R = 0.80$ хв; $[M+H]^+ = 610.24$

55 Приклад 2.40: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-(3-гідроксизетидин-1-іл)етан-1-он

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 2.39 з використанням азетидин-3-олу. PXMC (A): $t_R = 0.79$ хв; $[M+H]^+ = 596.24$.

60 Приклад 2.41: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-

(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етан-1-он

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 2.39 з використанням гідроксипіперидину. РХМС (А): $t_R = 0.81$ хв; $[M+H]^+ = 624.25$.

5 Приклад 2.42: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)етан-1-он

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 2.39 з використанням (S)-3-піролідинолу. РХМС (А): $t_R = 0.80$ хв; $[M+H]^+ = 610.26$.

10 Приклад 2.43: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота

Цей продукт отримували, починаючи з проміжної сполуки 9h, відповідно до загальної методики А', з використанням триметилацетальдегіду з наступним алкілюванням за допомогою етилбромацетату (загальна методика L), омиленням (загальна методика Q) та видаленням захисту (загальна методика C). РХМС (А): $t_R = 0.82$ хв; $[M+H]^+ = 541.23$.

Приклад 2.44: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота

20 Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 2.43, починаючи з проміжної сполуки 9h та 1-метилциклопропан-1-карбальдегіду. РХМС (А): $t_R = 0.80$ хв; $[M+H]^+ = 539.14$.

Приклад 2.45: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамат

25 Стадія 1: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-ол

Проміжну сполуку 9i і триметилацетальдегід сполучали відповідно до загальної методики А'. РХМС (А): $t_R = 1.04$ хв; $[M+H]^+ = 519.30$.

30 Стадія 2: Проміжну сполуку стадії 1 і трихлорацетилізоціанат сполучали та захист видаляли з використанням загальної методики H, D та C. РХМС (А): $t_R = 0.83$ хв; $[M+H]^+ = 522.19$.

Приклад 2.46: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-2-((3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота

35 Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 2.43, починаючи з проміжної сполуки 9h і 3-гідрокси-2,2-диметилпропаналу. РХМС (А): $t_R = 0.70$ хв; $[M+H]^+ = 557.14$.

Приклад 2.47: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(4-етиніл-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол

40 Стадія 1: До суміші прикладу 1.191 (1 екв), CuI (0.1 екв) та біс(трифенілфосфін)паладію (0.1 екв) в 1,4-діоксані (5 мл/ммоль) додавали NEt_3 (5 екв) і триметилсилілацетилен (5 екв). Отриману суміш нагрівали до 80°C та перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Додавали ще триметилсилілацетилен (5 екв), CuI (0.1 екв) та біс(трифенілфосфін)паладію (0.1 екв) та суміш перемішували при 80°C о/п. Додавали EA і суспензію фільтрували, фільтрат промивали водою. Орг. шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт використовували без додаткового очищення. РХМС (А): $t_R = 1.13$ хв; $[M+H]^+ = 575.25$

45 Стадія 2: Видалення захисту (група TMS) відповідно до загальної методики D давало зазначену у заголовку сполуку. РХМС (А): $t_R = 0.97$ хв; $[M+H]^+ = 503.25$.

Приклад 2.48: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол

50 Стадія 1: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-4-азидо-6-(проп-2-ін-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Проміжну сполуку 1 (1 екв) розчиняли в MeOH та охолоджували до 0°C. Додавали проміжну сполуку 41 (2 екв) з наступним додаванням BF_3OEt_2 (3 екв) та триметилсиліл трифторметансульфонату (2 екв). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 год та при к.т. протягом 2 год. Після водної обробки ($NaHCO_3$ насич./EA), неочищений продукт очищали, як описано у загальних способах.

60 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO$) δ : 1.99-2.01 (m, 3 H), 2.09-2.11 (m, 6 H), 2.58 (m, 1 H), 2.73 (ddd, $J_1 = 17.4$ Гц, $J_2 = 9.4$ Гц, $J_3 = 2.6$ Гц, 1 H), 2.90 (t, $J = 2.6$ Гц, 1 H), 3.99-4.07 (m, 4 H), 4.23 (m, 1 H), 4.40 (dd, $J_1 = 10.5$ Гц, $J_2 = 3.4$ Гц, 1 H), 5.02 (dd, $J_1 = 10.5$ Гц, $J_2 = 5.6$ Гц, 1 H), 5.29 (dd, $J_1 = 3.4$ Гц, $J_2 = 1.6$ Гц, 1 H)

Стадія 2: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-4-азидо-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Проміжну сполуку стадії 1 сполучали с триметилацетальдегідом з використанням загальної методики А'. РХМС (А): $t_R = 1.00$ хв; $[M+H]^+ = 453.22$.

5 Стадія 3: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Проміжну сполуку стадії 2 сполучали з 3,4,5-трифторфенілацетиленом з використанням загальної методики В. РХМС (А): $t_R = 1.10$ хв; $[M+H]^+ = 609.02$.

10 Стадія 4: Видалення захисту відповідно до загальної методики D давало зазначену у заголовку сполуку. РХМС (А): $t_R = 0.84$ хв; $[M+H]^+ = 483.18$.

Приклад 2.49: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 2.48 з використанням 2,3,4-трифторфенілацетилену. РХМС (А): $t_R = 0.83$ хв; $[M+H]^+ = 483.19$.

15 Приклад 2.50: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 2.48 з використанням 1-етиніл-2,3-дифтор-4-метилбензолу. РХМС (А): $t_R = 0.85$ хв; $[M+H]^+ = 479.21$.

20 Приклад 2.51: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілетилкарбамат

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 2.45 з використанням етилізоціанату на стадії 2. РХМС (А): $t_R = 0.90$ хв; $[M+H]^+ = 550.15$.

25 Приклад 2.52: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-((1-метил-1H-імідазол-2-іл)метокси)тетрагідро-2H-піран-3-ол

Цей продукт отримували, починаючи з прикладу 2.45, стадія 1 і 2-(хлорметил)-1-метил-1H-імідазолу, відповідно до загальної методики L (алкілювання), з наступним видаленням захисту (загальна методика С). $t_R = 0.69$ хв; $[M+H]^+ = 573.22$.

30 Приклад 2.53: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-(тіазол-2-ілметокси)тетрагідро-2H-піран-3-ол

Цей продукт отримували, починаючи з прикладу 2.45, стадія 1 і 2-(бромметил)тіазолу, відповідно до загальної методики L (алкілювання), з наступним видаленням захисту (загальна методика С). $t_R = 0.94$ хв; $[M+H]^+ = 576.18$.

35 Приклад 2.54: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-(тіазол-4-ілметокси)тетрагідро-2H-піран-3-ол

40 Цей продукт отримували, починаючи з прикладу 2.45, стадія 1 і 4-(хлорметил)тіазолу відповідно до загальної методики L (алкілювання), з наступним видаленням захисту (загальна методика С). $t_R = 0.94$ хв; $[M+H]^+ = 576.18$.

Приклад 2.55: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-(оксазол-5-ілметокси)тетрагідро-2H-піран-3-ол

45 Цей продукт отримували, починаючи з прикладу 2.45, стадії 1 і 5-(бромметил)оксазолу відповідно до загальної методики L (алкілювання), з наступним видаленням захисту (загальна методика С). $t_R = 0.92$ хв; $[M+H]^+ = 560.23$.

Приклад 2.56: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

50 Цей продукт отримували, починаючи з проміжних сполук 9a та 47 та відповідно до загальної методики U. Видалення захисту виконували відповідно до загальної методики С. $t_R = 0.83$ хв; $[M+H]^+ = 511.20$.

55 Приклад 2.57: (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол
[1-(1,3-ди-деокси-2-О-метил-3-[4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-а-D-галактопіраноза)-1-(3-(1-гідроксициклобутил)1H-ізоксазол-5-іл)-метан]

60 Цей продукт отримували, починаючи з проміжних сполук 9h та 47 та відповідно до загальної методики U. Видалення захисту виконували відповідно до загальної методики С. $t_R = 0.81$ хв; $[M+H]^+ = 511.19$.

Приклад 2.58: (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол

Цей продукт отримували, починаючи з проміжних сполук 9l та 47 та відповідно до загальної методики U. Видалення захисту виконували відповідно до загальної методики C. $t_R = 0.83$ хв; $[M+H]^+ = 507.22$

Приклад 2.59: (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол

Цей продукт отримували, починаючи з проміжних сполук 9k та 47 та відповідно до загальної методики U. Видалення захисту виконували відповідно до загальної методики C. $t_R = 0.85$ хв; $[M+H]^+ = 527.13$

Приклад 2.60: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

Цей продукт отримували, починаючи з триметил((2-метил-1-нітропропан-2-іл)окси)силану та відповідно до загальної методики U. Видалення захисту виконували відповідно до загальної методики C. $t_R = 0.80$ хв; $[M+H]^+ = 499.20$

Приклад 2.61: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

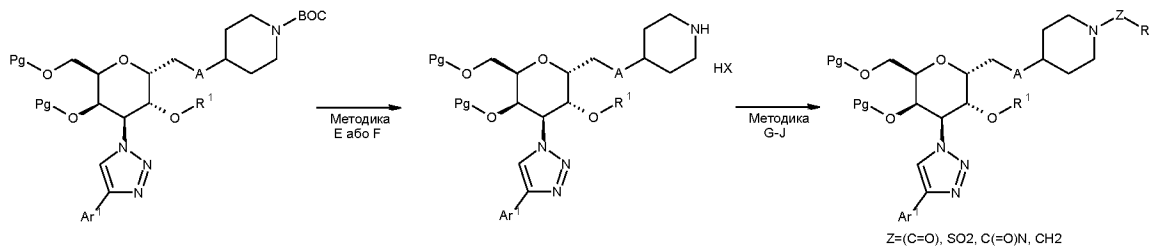
Цей продукт отримували, починаючи з проміжної сполуки 9h і триметил((2-метил-1-нітропропан-2-іл)окси)силану та відповідно до загальної методики U. Видалення захисту виконували відповідно до загальної методики C. $t_R = 0.78$ хв; $[M+H]^+ = 499.21$

Приклад 2.62: (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол

Цей продукт отримували, починаючи з проміжної сполуки 9l та триметил((2-метил-1-нітропропан-2-іл)окси)силану відповідно до загальної методики U. Видалення захисту виконували відповідно до загальної методики C. $t_R = 0.80$ хв; $[M+H]^+ = 495.22$

Приклад 2.63: (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол

Цей продукт отримували, починаючи з проміжної сполуки 9k та триметил((2-метил-1-нітропропан-2-іл)окси)силану відповідно до загальної методики U. Видалення захисту виконували відповідно до загальної методики C. $t_R = 0.82$ хв; $[M+H]^+ = 515.17$.



Сполуки прикладів 3.01-3.70, перелічені в таблиці 2 нижче, отримували шляхом застосування будь-якої з вищезгаданих методик E або F до Boc-захисених проміжних сполук прикладів з Таблиці 1 з подальшою дериватизацією електрофілами з використанням методик G, H, I, J та/або M.

Таблиця 2

Пр.	Сполука	t_R [хв] (PX- MC)	Дані MC m/z $[M+H]^+$
3.01	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.56 (A)	512.24

Таблиця 2

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX- МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
3.02	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.57 (A)	526.22
3.03	1-(4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.68 (A)	554.15
3.04	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.63 (A)	526.22
3.05	1-(4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.78 (A)	568.16
3.06	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((S)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (хіральне розділення прикладу 3.04)	0.63 (A)	526.22
3.07	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((R)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (хіральне розділення прикладу 3.04)	0.63 (A)	526.22
3.08	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.59 (A)	510.20
3.09	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-5-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.57 (A)	512.22
3.10	1-(4-((R)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он (хіральне розділення прикладу 3.05)	0.68 (A)	554.17
3.11	1-(4-((S)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он (хіральне розділення прикладу 3.05)	0.68 (A)	554.16
3.12	1-(4-((S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он (хіральне розділення прикладу 3.03)	0.78 (A)	568.18
3.13	1-(4-((R)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он (хіральне розділення прикладу 3.03)	0.78 (A)	568.16
3.14	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-(((RS)-3-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат	0.65 (A)	554.18

Таблиця 2

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX- МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
3.15	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат	0.67 (A)	552.15
3.16	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.67 (A)	524.17
3.17	1-(4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.73 (A)	522.13
3.18	1-(4-((RS)-3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.69 (A)	554.16
3.19	1-(4-((R)-3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он (хіральне розділення прикладу 3.18)	0.69 (A)	554.16
3.20	1-(4-((S)-3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он (хіральне розділення прикладу 3.18)	0.69 (A)	554.16
3.21	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.83 (A)	565.90
3.22	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(1-ацетилпіперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат [1-(1,3-ди-деокси-2-О-ацетил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1-(5-((1-ацетил)піперидин-4-іл)-1H-ізоксазол-3-іл)-метан]	0.83 (A)	594.12
3.23	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((RS)-5-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат	0.80 (A)	596.12
3.24	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-5-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат (хіральне розділення прикладу 3.23)	0.80 (A)	596.16
3.25	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-5-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат [1-(1,3-ди-деокси-2-О-ацетил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1-((S)-5-((1-ацетил)піперидин-4-іл)-1H-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-метан] (хіральне розділення прикладу 3.23)	0.80 (A)	596.16
3.26	етил 4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.83 (A)	581.90

Таблиця 2

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX- МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
3.27	4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N-етилпіперидин-1-карбоксамід [1-(1,3-ди-деокси-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1-(5-((1-етиламінокарбоніл)піперидин-4-іл)-1H-ізоксазол-3-іл)-метан]	0.74 (A)	581.01
3.28	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.76 (A)	588.10
3.29	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-метилпіперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0.60 (A)	524.16
3.30	1-(4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)-2,2-диметилпропан-1-он	0.84 (A)	594.16
3.31	етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.93 (A)	596.14
3.32	метил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.90 (A)	582.12
3.33	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)-2-метилпропан-1-он	0.89 (A)	593.99
3.34	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)-2,2-диметилпропан-1-он	0.93 (A)	608.17
3.35	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)бутан-1-он	0.89 (A)	593.97
3.36	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((RS)-5-(піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.64/0.65 (A)	526.12
3.37	N-етил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксамід	0.84 (A)	595.13
3.38	4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N-ізопропілпіперидин-1-карбоксамід	0.87 (A)	609.14
3.39	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-метилпіперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.67 (A)	538.13

Таблиця 2

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX- MC)	Дані MS m/z [M+H] ⁺
3.40	1-(4-((RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.79 (A)	568.14
3.41	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-ізобутилпіперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.74 (A)	580.16
3.42	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-(3,3-диметилбутил)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.80 (A)	608.17
3.43	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-(циклопропілметил)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.73 (A)	577.90
3.44	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(оксетан-3-ілметил)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.68 (A)	593.92
3.45	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.86 (A)	602.05
3.46	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(пропілсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.93 (A)	629.85
3.47	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	629.85
3.48	1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)-3-метилбутан-1-он	0.92 (A)	608.12
3.49	циклопентил(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)метанон	0.94 (A)	620.11
3.50	циклобутил(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)метанон	0.91 (A)	606.11
3.51	3,3,3-трифтор-1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)пропан-1-он	0.90 (A)	634.06
3.52	N-(трет-бутил)-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксамід	0.92 (A)	623.16
3.53	(RS)-1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)-2-метилбутан-1-он	0.92 (A)	608.15

Таблиця 2

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX- МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
3.54	(S)-2-аміно-1-(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)-3-метилбутан-1-он	0.72 (A)	623.12
3.55	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-((RS)-трет-бутилсульфініл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	628.03
3.56	(RS)-(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(2-метилпропан-2-ілсульфонімідоїл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.81 (A)	643.02
3.57	(RS)-(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(N-метилпропан-2-ілсульфонімідоїл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.78 (A)	643.08
3.58	4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N,N-диметилпіперидин-1-сульфонамід	0.92 (A)	631.07
3.59	N-циклопропіл-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксамід	0.84 (A)	607.14
3.60	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((R)-3-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	632.17
3.61	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((S)-3-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	632.20
3.62	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(морфоліносульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	673.25
3.63	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(піперидин-1-ілсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.00 (A)	671.26
3.64	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(піролідин-1-ілсульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.96 (A)	657.26
3.65	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1.00 (A)	707.26
3.66	4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)(піперидин-1-іл)метанон	0.96 (A)	635.35
3.67	4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)(піролідин-1-іл)метанон	0.91 (A)	621.30

Таблиця 2

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX- MC)	Дані MS m/z [M+H] ⁺
3.68	N-етил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N-метилпіперидин-1-карбоксамід	0.91 (A)	609.32
3.69	4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід	0.88 (A)	595.27
3.70	(4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон	0.69 (A)	650.35

Сполуки прикладів 4.01 - 4.55, представлені в Таблиці 3 нижче, отримували шляхом застосування загальної методики В (клік-хімія) до відповідних азидних та алкінових структурних елементів (або наявних у продажу, або описаних як проміжні сполуки). Потім з триазолів видаляли захист (загальні методики С, D, E, F або Р) та/або дериватизували відповідно до загальних методик G, H, I, J, M, N та/або O.

Таблиця 3

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX- MC)	Дані MS m/z [M+H] ⁺
4.01	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	535.26
4.02	6-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он	0.82 (A)	574.08
4.03	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.76 (A)	525.17
4.04	1-(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.76 (A)	566.15
4.05	трет-бутил 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.91 (A)	624.16
4.06	1-(4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он [1-(1,3-ди-деокси-2-O-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1-(1-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метан]	0.74 (A)	565.81
4.07	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.78 (A)	602.00

Таблиця 3

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
4.08	N-(трет-бутил)-4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксамід	0.84 (A)	623.11
4.09	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(пропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	629.82
4.10	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((1-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.84 (A)	629.82
4.11 (Посил. Пр.)	трет-бутил 4-(4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.91 (A)	624.16
4.12 (Посил. Пр.)	1-(4-(4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-іл)етан-1-он	0.74 (A)	565.86
4.13	бензил 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.93 (A)	658.01
4.14	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.84 (A)	540.97
4.15	4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-тіопіран 1-оксид (суміш цис/транс ізомерів)	0.69 (A)	556.98
4.16	4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-тіопіран 1,1-діоксид	0.71 (A)	572.99
4.17	4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1-іміногексагідро-1H-тіопіран 1-оксид (суміш цис/транс ізомерів)	0.66 (A)	572.00
4.18	4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1-(метиліміно)гексагідро-1H-тіопіран 1-оксид (суміш цис/транс ізомерів)	0.66 (A)	586.03
4.19	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(RS-трет-бутилсульфініл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.84 (A)	628.06
4.20	бензил 4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.95 (A)	658.06

Таблиця 3

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
4.21	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(2-метилпропан-2-ілсульфонімідоїл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш ізомерів)	0.75 (A)	643.10
4.22	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((4-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.86 (A)	629.80
4.23	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-тозилпіперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.95 (A)	677.85
4.24	1-(етиліміно)-4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідро-1H-тіопіран 1-оксид (суміш цис/транс ізомерів)	0.68 (A)	600.09
4.25	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-(N-метилпропан-2-ілсульфонімідоїл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш ізомерів)	0.73 (A)	643.11
4.26	4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-N,N-диметилпіперидин-1-сульфонамід	0.85 (A)	631.07
4.27	N-(трет-бутил)-4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)піперидин-1-карбоксамід	0.86 (A)	623.14
4.28	1-(бензиліміно)-4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідро-1H-тіопіран 1-оксид (суміш цис/транс ізомерів)	0.80 (A)	661.94
4.29	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклогексил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	523.13
4.30	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-циклогексил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.89 (A)	523.10
4.31	4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1-(ізопропіліміно)гексагідро-1H-тіопіран 1-оксид (суміш цис/транс ізомерів)	0.70 (A)	613.87
4.32	N-циклопропіл-4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)піперидин-1-карбоксамід	0.78 (A)	607.16

Таблиця 3

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
4.33	1-((4,4-дифторциклогексил)іміно)-4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідро-1H-тіопіран 1-оксид (суміш цис/транс ізомерів)	0.81 (A)	690.15
4.34	бензил 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.92 (A)	656.14
4.35	бензил 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.88 (A)	622.16
4.36	бензил 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.93 (A)	702.20
4.37	бензил 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.90 (A)	640.30
4.38	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.86 (A)	497.22
4.39	етил 4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.86 (A)	596.25
4.40	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.78 (A)	525.26
4.41	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гідроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.78 (A)	525.24
4.42	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(циклопент-1-ен-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (побічний продукт синтезу прикладу 4.41)	0.90 (A)	507.27
4.43	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гідроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.76 (A)	511.16
4.44	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.73 (A)	499.25
4.45	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.83 (A)	497.26

Таблиця 3

Пр.	Сполука	t_R [хв] (PX-МС)	Дані МС m/z $[M+H]^+$
4.46	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.81 (A)	497.27
4.47	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гідроксициклогексил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.82 (A)	539.25
4.48	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.89 (A)	509.25
4.49	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.92 (A)	523.24
4.50	1-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)циклопентан-1-карбонітрил	0.88 (A)	534.25
4.51	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((4-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0.81 (A)	539.24
4.52	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.83 (A)	493.29
4.53	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.85 (A)	513.22
4.54	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0.87 (A)	493.25
4.55	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол [1-(1,3-ди-деокси-2-О-метил-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-а-D-галактопіраноза)-1-(4-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метан]	0.89 (A)	512.99

5 Сполуки прикладів 5.01-5.26, наведені нижче в Таблиці 4, отримували шляхом застосування загальної методики R до проміжної сполуки 6. Потім епоксиди додатково розкривали відповідними амінами (або наявними у продажу, або описаними як проміжні сполуки) відповідно до загальних методик S або S' та циклізували відповідно до T. Потім з гетероциклів додатково знімали захист (загальні методики C, F) та/або дериватизували відповідно до загальних методик G, H або O.

Таблиця 4

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
5.01	(RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(4-метоксифеніл)оксазолідин-2-он	0.90 (A)	565.11
5.02	(RS)-3-(4-(диформметокси)феніл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он	0.95 (A)	601.11
5.03	(RS)-3-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он	0.75 (A)	584.11
5.04	(RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)оксазолідин-2-он	0.78 (A)	620.09.
5.05	(R)-3-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он (хіральне розділення прикладу 5.03)	0.74 (A)	584.10
5.06	(S)-3-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он (хіральне розділення прикладу 5.03)	0.74 (A)	584.10
5.07	(S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)оксазолідин-2-он (хіральне розділення прикладу 5.04)	0.78 (A)	620.07
5.08	(R)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)оксазолідин-2-он (хіральне розділення прикладу 5.04)	0.78 (A)	620.07
5.09	трет-бутил 4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	0.90 (A)	641.96
5.10	(RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-ізобутирилпіперидин-4-іл)оксазолідин-2-он	0.80 (A)	612.15
5.11	4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід	0.79 (A)	612.98
5.12	(S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-ізобутирилпіперидин-4-іл)оксазолідин-2-он (хіральне розділення прикладу 5.10)	0.80 (A)	612.15

Таблиця 4

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
5.13	(R)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-ізобутирилпіперидин-4-іл)оксазолідин-2-он (хіральне розділення прикладу 5.10)	0.80 (A)	612.15
5.14	трет-бутил 4-((S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (хіральне розділення прикладу 5.09)	0.92 (A)	642.17
5.15	трет-бутил 4-((R)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (хіральне розділення прикладу 5.09)	0.91 (A)	642.17
5.16	трет-бутил 4-(((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)піперидин-1-карбоксилат	0.92 (A)	656.16
5.17	(RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)оксазолідин-2-он	0.77 (A)	542.99
5.18	(RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-(ізобутилсульфоніл)піперидин-4-іл)оксазолідин-2-он	0.89 (A)	662.12
5.19	(RS)-3-(1-(3,3-диметилбутаноїл)піперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он	0.87 (A)	640.19
5.20	(RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-(трифторметил)сульфоніл)піперидин-4-іл)оксазолідин-2-он	0.93 (A)	673.84
5.21	(RS)-3-((RS)-1-(трет-бутилсульфініл)піперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он (суміш 4 ізомерів)	0.84 (A)	646.14
5.22	(RS)-3-(1-(трет-бутилсульфоніл)піперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он	0.87 (A)	662.15
5.23	(RS)-3-циклогексил-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он	0.90 (A)	541.17
5.25	(RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-((1r,4R)-4-метоксициклогексил)оксазолідин-2-он	0.82 (A)	571.18

Таблиця 4

Пр.	Сполука	t _R [хв] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
5.26	(RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-((1s,4S)-4-метоксициклогексил)оксазолідин-2-он	0.85 (A)	571.18

Приклад 5.24: трет-бутил 4-((RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2-оксооксазолідин-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

5 Цей продукт отримували, починаючи з проміжної сполуки 27а, з використанням загальних методик S, T та C. PXMC (A): t_R = 0.93 хв; [M+H]⁺ = 642.26.

Приклад 6.01: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4,4-дифторциклогексил)ізотіазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

10 Стадія 1: 4-(4,4-дифторциклогексил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)бут-3-ін-2-ол 4-етиніл-1,1-дифторциклогексан (1.1 екв) в ТГФ (5 мл/ммоль) охолоджували до -78°C. Додавали nBuLi 1.6M в гексанах (1.1 екв) по краплям в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 1 год додавали 7а (1 екв) в ТГФ (5 мл/ммоль) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин. Після водної обробки (EA/NH₄Cl насич.), неочищений продукт використовували без додаткового очищення. PXMC (A): t_R = 1.04 хв; [M+H]⁺ = 586.15.

Стадія 2: 4-(4,4-дифторциклогексил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)бут-3-ін-2-он

20 До розчину проміжної сполуки стадії 1 (1 екв) в ацетоні (5 мл/ммоль) 8 разів додавали MnO₂ (5 екв). Реакційну суміш перемішували при кт до завершення реакції. Після фільтрування фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою ФХ (гептан/EA 7:3) з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини. PXMC (A): t_R = 1.10 хв; [M+H]⁺ = 584.10.

25 Стадія 3: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4,4-дифторциклогексил)ізотіазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

30 До розчину проміжної сполуки стадії 2 (1 екв) в H₂O (5 мл/ммоль) охолодженого до 0°C додавали гідроксиамін-О-сульфо кислоту (1 екв). Суміш перемішували при к.т. о/п. Двічі додавали NaHCO₃ (1 екв) та гідросульфід натрію (1.1 екв) та суміш перемішували до завершення реакції. Після водної обробки (TBME/H₂O), продукт очищали, як описано у загальних способах. PXMC (A): t_R = 0.98 хв; [M+H]⁺ = 574.86.

Приклад 6.02: трет-бутил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізотіазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

35 Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 6.01 з використанням трет-бутил 4-етинілпіперидин-1-карбоксилату замість 4-етиніл-1,1-дифторциклогексану. PXMC (A): t_R = 1.01 хв; [M+H]⁺ = 639.92.

Приклад 6.03: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(піперидин-4-іл)ізотіазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

40 З Вос групи прикладу 6.02 знімали захист на стадії 3. PXMC (A): t_R = 0.68 хв; [M+H]⁺ = 539.83.

Приклад 6.04: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(трет-бутил)-1H-імідазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол

45 До розчину проміжної сполуки 27а в толуолі (5 мл/ммоль) додавали 1-бромпінаколон (1 екв), параформальдегід (1 екв) та ацетат амонію (1.5 екв). Реакційну суміш перемішували при 110°C до завершення реакції. Після водної обробки (EA/H₂O), неочищений продукт очищали, як описано у загальних способах. PXMC (A): t_R = 0.73 хв; [M+H]⁺ = 496.30.

50 Приклад 6.05: 5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-фенілоксазол-2(3H)-он

Стадія 1: 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(3-бромпроп-2-ін-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол

До розчину проміжної сполуки 9a (1 екв) в ацетоні (5 мл/ммоль) додавали NBS (1.3 екв) та нітрат срібла (0.05 екв). Реакційну суміш перемішували при к.т. до завершення реакції. Після водної обробки (EA, H₂O), неочищений продукт використовували без додаткового очищення. РХМС (А): t_R = 1.06 хв; [M+H]⁺ = 517.67.

5 Стадія 2: трет-бутил (3-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)проп-1-ін-1-іл) (феніл)карбамат

До розчину проміжної сполуки стадії 1 (1.2 екв) та трет-бутил фенілкарбамату (1 екв) в толуолі (5 мл/ммоль) додавали CuSO₄ (0.3 екв), фосфат калію (2.6 екв) та 1,10-фенантролін моногідрат (0.66 екв). Реакційну суміш перемішували при 85°C до завершення реакції. Після водної обробки (EA/H₂O), неочищений продукт очищали, як описано у загальних способах. РХМС (А): t_R = 1.18 хв; [M+H]⁺ = 629.09.

10 Стадія 3: 5-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)-3-фенілоксазол-2(3H)-он

15 До розчину проміжної сполуки стадії 2 (1 екв) в ДХМ (5 мл/ммоль) додавали хлор(трифенілфосфін)золота (I) (0.08 екв) та гексафторантимонат срібла (V) (0.08 екв). Реакційну суміш перемішували при 40°C о/н. Після водної обробки (ДХМ/H₂O), неочищений продукт використовували без додаткового очищення. РХМС (А): t_R = 1.06 хв; [M+H]⁺ = 573.13.

20 Стадія 4: 5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-фенілоксазол-2(3H)-он

Проміжну сполуку стадії 3 (1 екв) в ТГФ/H₂O 1:2 (5 мл/ммоль) перемішували з ТФОК о/н. Неочищену суміш очищали, як описано у загальних способах. РХМС (А): t_R = 0.91 хв; [M+H]⁺ = 533.13.

25 Приклад 6.06: 3-циклогексил-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)імідазолідин-4-он

Стадія 1: N-циклогексил-2-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)аміно)ацетамід

30 До розчину проміжної сполуки 27b (1 екв) та проміжної сполуки 43 (1.5 екв) в AcOH (2 екв) та ДХМ/MeOH 4:1 (5 мл/ммоль) додавали ціаноборгідрид натрію (1.5 екв). Суміш перемішували при к.т. протягом 1.5 годин. Після водної обробки (ДХМ/NH₄OH насич.), неочищений продукт очищали за допомогою ФХ (ДХМ/MeOH 19:1). РХМС (А): t_R = 0.82 хв; [M+H]⁺ = 564.29.

35 Стадія 2: 3-циклогексил-1-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)імідазолідин-4-он

40 До розчину проміжної сполуки стадії 1 (1 екв) в EtOH (5 мл/ммоль) додавали розчин формальдегіду (37% у воді, 10 екв). Суміш перемішували при 80°C до завершення реакції. Після водної обробки (EA/H₂O), неочищений продукт очищали за допомогою ФХ (ДХМ/MeOH 9:1). РХМС (А): t_R = 0.93 хв; [M+H]⁺ = 576.23.

Стадія 3: Видалення захисту відповідно до загальної методики С давало зазначену у заголовку сполуку. РХМС (А): t_R = 0.77 хв; [M+H]⁺ = 536.27.

45 Приклад 6.07: 1-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)імідазолідин-4-он

Стадія 1: 2-хлор-N-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)ацетамід

Цей проміжний продукт отримували, починаючи з проміжної сполуки 27a, відповідно до загальної методики G. РХМС (А): t_R = 0.92 хв; [M+H]⁺ = 505.13.

50 Стадія 2: 2-(((1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно)-N-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)ацетамід

55 Проміжну сполуку стадії 1 (1 екв) розчиняли в ДМФА (5 мл /ммоль). Додавали 1-ацетилпіперидин-4-амін (1.1 екв) та ДІПЕА (5 екв) та реакційну суміш перемішували при 50°C до завершення реакції. Після водної обробки (EA/H₂O), неочищений продукт очищали ФХ (ДХМ/MeOH 9:1). РХМС (А): t_R = 0.73 хв; [M+H]⁺ = 611.11.

Стадія 3: Зазначену в заголовку сполуку отримували відповідно до стадій 2 та 3 прикладу 6.06. РХМС (А): t_R = 0.66 хв; [M+H]⁺ = 583.18.

60 Приклад 6.08: 3-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-

іл)метил)імідазолідин-4-он

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 6.06, починаючи з проміжної сполуки 27а та проміжної сполуки 44. РХМС (А): $t_R = 0.67$ хв; $[M+H]^+ = 583.21$.

Приклад 6.09: 3-циклогексил-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)імідазолідин-4-он

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 6.06, починаючи з проміжної сполуки 27а та проміжної сполуки 43. РХМС (А): $t_R = 0.78$ хв; $[M+H]^+ = 540.21$.

Приклад 6.10: 1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазолідин-4-он

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 6.06, починаючи з проміжної сполуки 27а та проміжної сполуки 45. РХМС (А): $t_R = 0.68$ хв; $[M+H]^+ = 542.21$.

Приклад 6.11: етил 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-5-оксоімідазолідин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

Цей продукт отримували за аналогією з прикладом 6.06, починаючи з проміжної сполуки 27а та проміжної сполуки 46. РХМС (А): $t_R = 0.76$ хв; $[M+H]^+ = 613.11$.

II. Біологічні аналізи

Визначення інгібуючої активності сполук (IC_{50})

Інгібуючу активність сполук визначали в аналізах конкурентного зв'язування. Цей спектрофотометричний аналіз забезпечує вимірювання зв'язування біотинільованого Gal-3 людини (hGal-3) або Gal-1 людини (hGal-1), відповідно, з адсорбованим на мікропланшеті глікопротеїном, асialogлікопротеїном (ASF) (Proc Natl Acad Sci USA., 26 березня 2013 р.; 110(13):5052-7.). Альтернативно, та переважно, можна використовувати версію Gal-1 людини, в якій всі шість цистеїнів замінені на серини.

Коротко, сполуки послідовно розводили в ДМСО (робочі розведення). 384-лункові планшети з ASF-покриттям доповнювали 22.8 мкл/лунку біотинільованого hGal-3 або hGal-1 у буфері для аналізу (тобто 300-1000 нг/мл біотинільованого hGal-3 або hGal-1), та до суміші додавали 1.2 мкл робочих розведень сполуки та перемішували.

Планшети інкубували протягом 3 годин при 4°C, потім промивали холодним буфером для аналізу (3х50 мкл) та інкубували протягом 1 години з 25 мкл/лунку розчину стрептавідин-пероксидази (розбавленого в буфері для аналізу до 80 нг/мл) при 4°C з наступними додатковими стадіями промивання буфером для аналізу (3х50 мкл). На закінчення, додавали 25 мкл/лунку субстрату ABTS. Через 30 - 45 хвилин реєстрували ОГ (410 нм) та розраховували значення IC_{50} .

Розраховані значення IC_{50} можуть коливатись залежно від дня проведення аналізу. Коливання такого роду відомі фахівцям у цій галузі техніки. Значення IC_{50} з кількох вимірювань наведені у вигляді середніх значень.

Активність на hGal-3 (IC_{50} в мкМ)

Таблиця 5

Пр.	Gal-3 IC_{50}	Пр.	Gal-3 IC_{50}	Пр.	Gal-3 IC_{50}	Пр.	Gal-3 IC_{50}
1.01	0.70	1.02	0.49	1.03	0.31	1.04	0.58
1.05	0.48	1.06	1.80	1.07	0.52	1.08	1.08
1.09	2.15	1.10	0.56	1.11	0.51	1.12	0.67
1.13	1.11	1.14	0.68	1.15	0.65	1.16	0.43
1.17	0.70	1.18	0.97	1.19	0.53	1.20	0.24
1.21	0.15	1.22	0.43	1.23	0.70	1.24	0.80
1.25	0.67	1.26	1.15	1.27	0.41	1.28	0.47
1.29	2.14	1.30	0.33	1.31	1.13	1.32	0.053
1.33	0.80	1.34	0.88	1.35	1.00	1.36	2.54
1.37	0.44	1.38	1.42	1.39	0.71	1.40	0.043
1.41	0.45	1.42	1.06	1.43	1.90	1.44	0.065
1.45	0.11	1.46	0.29	1.47	0.66	1.48	0.089
1.49	0.078	1.50	0.063	1.51	0.15	1.52	0.50
1.53	0.35	1.54	0.29	1.55	0.66	1.56	0.34
1.57	0.40	1.58	0.49	1.59	0.40	1.60	0.29
1.61	0.036	1.62	0.076	1.63	0.34	1.64	0.27
1.65	0.56	1.66	1.08	1.67	0.43	1.68	0.47

Таблица 5

Пр.	Gal-3 IC ₅₀	Пр.	Gal-3 IC ₅₀	Пр.	Gal-3 IC ₅₀	Пр.	Gal-3 IC ₅₀
1.69	0.45	1.70	1.98	1.71	0.23	1.72	0.36
1.73	0.19	1.74	0.18	1.75	0.40	1.76	4.62
1.77	0.71	1.78	1.00	1.79	0.27	1.80	0.11
1.81	0.20	1.82	1.35	1.83	0.40	1.84	0.35
1.85	0.047	1.86	0.089	1.87	0.080	1.88 (Посил. Пр.)	6.23
1.89	0.99	1.90	0.26	1.91	0.48	1.92	0.26
1.93	0.55	1.94	0.14	1.95	0.19	1.96	1.74
1.97	0.031	1.98	1.56	1.99	0.40	1.100	0.65
1.101	0.18	1.102	0.082	1.103	0.45	1.104	1.84
1.105	1.68	1.106	0.49	1.107	0.11	1.108	0.18
1.109	1.60	1.110	0.25	1.111	1.66	1.112	1.00
1.113	1.06	1.114	0.075	1.115	0.44	1.116	0.17
1.117	0.33	1.118	0.33	1.119	0.26	1.120	0.29
1.121	0.082	1.122	0.14	1.123	0.14	1.124	0.031
1.125	0.14	1.126	0.081	1.127	0.30	1.128	0.87
1.129	0.27	1.130	0.26	1.131	0.14	1.132	0.069
1.133	0.23	1.134	0.084	1.135	0.10	1.136	0.112
1.137	0.048	1.138	0.13	1.139	0.042	1.140	0.049
1.141	0.097	1.142	0.071	1.143	0.10	1.144	0.18
1.145	0.17	1.146	0.24	1.147	0.17	1.148	0.059
1.149	0.084	1.150	0.023	1.151	0.019	1.152	0.039
1.153	0.067	1.154	0.033	1.155	0.022	1.156	0.031
1.157	0.030	1.158	0.066	1.159	0.057	1.160	0.078
1.161	0.034	1.162	0.037	1.163	0.043	1.164	0.038
1.165	0.059	1.166	0.026	1.167	0.040	1.168	0.029
1.169	0.154	1.170	0.40	1.171	0.44	1.172	0.26
1.173	0.44	1.174	0.90	1.175	0.31	1.176	0.87
1.177	0.18	1.178	0.98	1.179	0.15	1.180	0.18
1.181	0.056	1.182	0.082	1.183	0.28	1.184	0.13
1.185	0.19	1.186	0.085	1.187	0.45	1.188	0.18
1.189	0.17	1.190	0.071	1.191	0.15	1.192	0.20
1.193	0.12	1.194	0.18	1.195	0.060	1.196	0.40
1.197	0.11	1.198	0.047	1.199	0.052	1.200	0.12
1.201	0.067	1.202	0.033	1.203	0.026	1.204	0.041
1.205	0.041	1.206	0.083	1.207	0.11	1.208	0.13
1.209	0.26	1.210	0.29	1.211	0.094	1.212	0.16
1.213	0.16	1.214	0.13	1.215	0.10	1.216	0.34
1.217	0.18	1.218	0.42	1.219	0.023	1.220	0.035
1.221	0.16	1.222	0.11	1.223	0.38	1.224	0.070
1.225	0.53	1.226	0.13	1.227	0.077	1.228	0.20
1.229	0.53	1.230	0.54	1.231	0.91	1.232	0.10
1.233	0.088	1.234	0.057	1.235	0.10	1.236	0.057
1.237	0.075	1.238	0.045	1.239	0.072	1.240	0.10
1.241	0.079	1.242	0.068	1.243	0.042	1.244	0.11
1.245	0.067	1.246	0.073	1.247	0.21	1.248	0.70
1.249	0.15	1.250	0.057	1.251	0.044	1.252	0.069
1.253	0.058	1.254	0.031	1.255	0.032	1.256	0.055
1.257	0.044	1.258	0.037	1.259	0.033	1.260	0.063
1.261	0.042	1.262	0.070	1.263	0.058	1.264	0.071
1.265	0.25	1.266	0.091	1.267	0.16	1.268	0.11
1.269	0.049	1.270	0.038	1.271	0.049	1.272	0.25
1.273	0.066	1.274	0.11	1.275	0.11	1.276	0.097
1.277	0.140	1.278	0.093	1.279	0.12	1.280	0.30

Таблица 5

Пр.	Gal-3 IC ₅₀	Пр.	Gal-3 IC ₅₀	Пр.	Gal-3 IC ₅₀	Пр.	Gal-3 IC ₅₀
1.281	0.53	1.282	0.11	1.283	0.049	1.284	0.15
1.285	0.051	1.286	0.23	1.287	0.069	1.288	0.063
1.289	0.059	1.290	0.27	1.291	0.14	1.292	0.051
1.293	0.093	1.294	1.54	1.295	1.80	1.296	1.41
		1.298	2.50	1.299	4.04	1.300	1.41
1.301	2.70	1.302	0.036	1.303	0.14	1.304	1.62
1.305	1.86	1.306	1.22	1.307	0.67	1.308	0.18
1.309	0.69	1.310	3.62	1.311	2.38	1.312	0.14
1.313	0.13	1.314	0.13	1.315	0.27	1.316	0.19
1.317	0.31	1.318	0.16	1.319	0.14	1.320	0.075
1.321	0.40	1.322	0.31	1.323	0.62	1.324	0.14
1.325	0.017	1.326	0.057	1.327	0.076	1.328	0.077
1.329	0.069	1.330	0.061	1.331	0.058	1.332	0.043
1.333	0.010	1.334	0.024	1.335	0.026	1.336	0.023
1.337	0.055	1.338	0.15	1.339	0.28	1.340	0.33
1.341	0.20	1.342	0.55	1.343	0.093	1.344	0.040
1.345	0.044	1.346	0.10	1.347	0.11	1.348	0.068
1.349	0.18	1.350	0.27	1.351	0.18	1.352	0.10
2.01	0.84	2.02	0.25	2.03	0.30	2.04	0.91
2.05	0.19	2.06	0.24	2.07a	0.26	2.07b	1.70
2.08	0.65	2.09	0.66	2.10	0.45	2.11	2.54
2.12	0.19	2.13	0.21	2.14	0.19	2.15	0.095
2.16	0.16	2.17	0.13	2.18	0.22	2.19	0.17
2.20	0.39	2.21	0.022	2.22	0.20	2.23	0.22
2.24	0.99	2.25	0.17	2.26	0.20	2.27	0.024
2.28	0.11	2.29	0.017	2.30	0.072	2.31	0.30
2.32	0.35	2.33	0.31	2.34	0.068	2.35	0.14
2.36	0.12	2.37	0.071	2.38	0.19	2.39	0.11
2.40	0.13	2.41	0.10	2.42	0.18	2.43	0.047
2.44	0.040	2.45	0.022	2.46	0.029	2.47	0.23
2.48	0.098	2.49	0.053	2.50	0.13	2.51	0.046
2.52	0.078	2.53	0.053	2.54	0.052	2.55	0.12
2.56	0.49	2.57	0.081	2.58	0.060	2.59	0.084
2.60	0.40	2.61	0.11	2.62	0.036	2.63	0.074
3.01	0.30	3.02	0.34	3.03	0.15	3.04	0.55
3.05	0.29	3.06	0.28	3.07	1.86	3.08	0.29
3.09	0.84	3.10	0.62	3.11	0.15	3.12	0.070
3.13	0.67	3.14	0.32	3.15	0.14	3.16	0.22
3.17	0.046	3.18	0.18	3.19	0.43	3.20	0.24
3.21	0.046	3.22	0.028	3.23	0.23	3.24	0.34
3.25	0.17	3.26	0.068	3.27	0.032	3.28	0.038
3.29	0.27	3.30	0.16	3.31	0.073	3.32	0.046
3.33	0.065	3.34	0.12	3.35	0.048	3.36	1.16
3.37	0.097	3.38	0.043	3.39	0.26	3.40	0.31
3.41	0.23	3.42	0.14	3.43	0.13	3.44	0.56
3.45	0.037	3.46	0.044	3.47	0.050	3.48	0.041
3.49	0.057	3.50	0.045	3.51	0.071	3.52	0.031
3.53	0.19	3.54	0.44	3.55	0.090	3.56	0.020
3.57	0.097	3.58	0.061	3.59	0.042	3.60	0.37
3.61	0.072	3.62	0.045	3.63	0.069	3.64	0.025
3.65	0.045	3.66	0.14	3.67	0.069	3.68	0.11
3.69	0.17	3.70	0.084				
4.01	1.24	4.02	0.69	4.03	0.076	4.04	0.044
4.05	0.035	4.06	0.052	4.07	0.012	4.08	0.010
4.09	0.013	4.10	0.025	4.11	1.20	4.12	0.70

Таблиця 5

Пр.	Gal-3 IC ₅₀	Пр.	Gal-3 IC ₅₀	Пр.	Gal-3 IC ₅₀	Пр.	Gal-3 IC ₅₀
				(Посил. Пр.)		(Посил. Пр.)	
4.13	0.017	4.14	0.036	4.15	0.21	4.16	0.035
4.17	0.025	4.18	0.057	4.19	0.034	4.20	0.021
4.21	0.019	4.22	0.045	4.23	0.038	4.24	0.054
4.25	0.12	4.26	0.061	4.27	0.034	4.28	0.013
4.29	0.31	4.30	0.085	4.31	0.027	4.32	0.065
4.33	0.071	4.34	0.025	4.35	0.040	4.36	0.019
4.37	0.015	4.38	0.093	4.39	0.044	4.40	0.16
4.41	0.34	4.42	0.79	4.43	0.30	4.44	0.24
4.45	0.085	4.46	0.045	4.47	0.33	4.48	0.25
4.49	0.24	4.50	0.33	4.51	0.16	4.52	0.053
4.53	0.034	4.54	0.046	4.55	0.031		
5.01	1.57	5.02	1.56	5.03	0.12	5.04	0.18
5.05	0.33	5.06	0.096	5.07	0.28	5.08	0.018
5.09	0.083	5.10	0.19	5.11	0.26	5.12	0.13
5.13	0.59	5.14	0.34	5.15	0.050	5.16	0.63
5.17	0.19	5.18	0.035	5.19	0.10	5.20	0.14
5.21	0.35	5.22	0.067	5.23	0.14	5.24	0.29
5.25	0.74	5.26	1.24				
6.01	0.56	6.02	0.11	6.03	0.22	6.04	0.18
6.05	0.25	6.06	0.042	6.07	0.15	6.08	0.022
6.09	0.059	6.10	0.037	6.11	0.026		

Активності на hGal-1 IC₅₀ (мкМ)

Таблиця 6

Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀
1.01	6.16	1.02	53.9	1.03	5.45	1.04	>100
1.05	7.18	1.06	22.2	1.07	4.9	1.08	8.74
1.09	27.5	1.10	5.39	1.11	5.61	1.12	3.55
1.13	6.34	1.14	2.27	1.15	3.20	1.16	6.62
1.17	8.79	1.18	14.1	1.19	5.58	1.20	4.27
1.21	4.77	1.22	4.48	1.23	6.80	1.24	13.3
1.25	4.97	1.26	17.5	1.27	6.54	1.28	18.9
1.29	>100	1.30	3.09	1.31	13.5	1.32	1.15
1.33	7.94	1.34	10.6	1.35	5.58	1.36	10.9
1.37	7.70	1.38	15.9	1.39	9.94	1.40	0.74
1.41	6.29	1.42	3.61	1.43	15.8	1.44	1.71
1.45	1.02	1.46	1.00	1.47	6.54	1.48	0.56
1.49	2.45	1.50	0.57	1.51	2.50	1.52	7.98
1.53	2.87	1.54	6.48	1.55	41.9	1.56	15.2
1.57	12.5	1.58	13.6	1.59	6.31	1.60	6.97
1.61	0.62	1.62	0.45	1.63	2.54	1.64	8.51
1.65	14.1	1.66	3.76	1.67	3.08	1.68	5.09
1.69	6.73	1.70	12.6	1.71	5.26	1.72	5.11
1.73	3.12	1.74	3.16	1.75	3.55	1.76	13.3
1.77	6.82	1.78	9.64	1.79	4.24	1.80	43.8
1.81	14.5	1.82	28.4	1.83	8.21	1.84	3.01
1.85	1.14	1.86	>100	1.87	1.97	1.88 (Посил. Пр.)	22.2
1.89	4.11	1.90	1.78	1.91	11.8	1.92	4.91
1.93	16.0	1.94	4.76	1.95	1.21	1.96	8.65
1.97	3.25	1.98	1.84	1.99	0.471	1.100	4.90

Таблица 6

Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀
1.101	4.10	1.102	2.37	1.103	9.82	1.104	0.45
1.105	2.34	1.106	1.53	1.107	0.40	1.108	1.69
1.109	0.21	1.110	2.24	1.111	11.5	1.112	0.77
1.113	0.64	1.114	1.36	1.115	0.94	1.116	1.75
1.117	1.14	1.118	1.47	1.119	4.17	1.120	10.6
1.121	1.09	1.122	0.72	1.123	0.14	1.124	0.80
1.125	1.00	1.126	0.44	1.127	9.84	1.128	15.4
1.129	14.7	1.130	18.1	1.131	7.44	1.132	0.76
1.133	10.7	1.134	10.8	1.135	9.00	1.136	4.77
1.137	1.88	1.138	15.3	1.139	1.13	1.140	0.69
1.141	0.79	1.142	1.32	1.143	0.19	1.144	0.74
1.145	1.56	1.146	4.66	1.147	2.96	1.148	0.63
1.149	0.47	1.150	0.14	1.151	1.02	1.152	1.51
1.153	1.60	1.154	0.36	1.155	1.05	1.156	0.94
1.157	0.094	1.158	1.52	1.159	1.53	1.160	0.73
1.161	1.66	1.162	0.74	1.163	0.71	1.164	1.07
1.165	0.68	1.166	0.26	1.167	0.91	1.168	0.93
1.169	0.47	1.170	> 100	1.171	13.2	1.172	57
1.173	47.8	1.174	18.8	1.175	4.76	1.176	> 100
1.177	64.8	1.178	10.3	1.179	11.0	1.180	4.93
1.181	8.04	1.182	4.73	1.183	5.29	1.184	1.18
1.185	1.45	1.186	6.20	1.187	5.98	1.188	7.62
1.189	5.43	1.190	4.61	1.191	3.65	1.192	1.88
1.193	1.25	1.194	3.51	1.195	3.33	1.196	2.43
1.197	2.19	1.198	3.59	1.199	5.99	1.200	1.51
1.201	2.94	1.202	3.95	1.203	1.78	1.204	17.3
1.205	9.01	1.206	1.34	1.207	1.16	1.208	1.64
1.209	3.66	1.210	2.73	1.211	0.45	1.212	1.60
1.213	1.55	1.214	0.92	1.215	0.61	1.216	3.97
1.217	2.03	1.218	10.6	1.219	0.43	1.220	0.57
1.221	0.98	1.222	8.00	1.223	16.7	1.224	14.1
1.225	4.85	1.226	1.19	1.227	16.6	1.228	0.79
1.229	> 100	1.230	> 100	1.231	> 100	1.232	0.97
1.233	1.33	1.234	1.27	1.235	1.33	1.236	0.96
1.237	4.22	1.238	3.74	1.239	6.44	1.240	13.91
1.241	2.58	1.242	2.90	1.243	1.33	1.244	3.29
1.245	1.86	1.246	1.72	1.247	2.29	1.248	> 100
1.249	1.78	1.250	0.25	1.251	0.36	1.252	0.28
1.253	0.28	1.254	1.11	1.255	2.06	1.256	1.56
1.257	1.78	1.258	0.98	1.259	0.62	1.260	1.41
1.261	1.05	1.262	0.33	1.263	1.03	1.264	1.61
1.265	2.58	1.266	1.56	1.267	6.10	1.268	2.49
1.269	0.90	1.270	3.55	1.271	1.66	1.272	3.49
1.273	0.72	1.274	5.54	1.275	3.30	1.276	5.10
1.277	1.47	1.278	6.70	1.279	3.21	1.280	1.82
1.281	2.55	1.282	1.77	1.283	0.38	1.284	5.85
1.285	1.10	1.286	3.08	1.287	0.59	1.288	5.75
1.289	1.77	1.290	2.12	1.291	0.94	1.292	3.54
1.293	2.92	1.294	14.0	1.295	17.1	1.296	52.2
		1.298	0.99	1.299	3.84	1.300	2.27
1.301	2.89	1.302	1.00	1.303	0.55	1.304	3.91
1.305	1.18	1.306	6.19	1.307	7.22	1.308	2.37
1.309	2.74	1.310	0.48	1.311	0.065	1.312	4.24
1.313	2.94	1.314	1.38	1.315	2.21	1.316	2.20
1.317	9.69	1.318	8.87	1.319	7.16	1.320	2.62

Таблица 6

Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀
1.321	9.17	1.322	>100	1.323	5.08	1.324	3.57
1.325	0.60	1.326	2.87	1.327	4.17	1.328	0.96
1.329	0.44	1.330	4.36	1.331	1.99	1.332	0.98
1.333	6.99	1.334	3.31	1.335	3.78	1.336	1.88
1.337	0.42	1.338	1.98	1.339	10.0	1.340	10.4
1.341	15.7	1.342	33.0	1.343	9.19	1.344	17.0
1.345	0.72	1.346	11.7	1.347	8.21	1.348	0.25
1.349	7.02	1.350	6.78	1.351	1.05	1.352	1.17
2.01	8.36	2.02	5.08	2.03	0.55	2.04	12.3
2.05	0.39	2.06	0.26	2.07a	0.31	2.07b	11.7
2.08	4.50	2.09	8.38	2.10	4.47	2.11	13.7
2.12	3.65	2.13	1.99	2.14	4.58	2.15	2.14
2.16	11.6	2.17	0.78	2.18	6.30	2.19	1.05
2.20	2.03	2.21	0.69	2.22	27.3	2.23	2.05
2.24	9.61	2.25	1.28	2.26	4.49	2.27	5.28
2.28	2.18	2.29	2.33	2.30	1.98	2.31	1.29
2.32	2.96	2.33	2.45	2.34	1.19	2.35	2.62
2.36	2.77	2.37	1.74	2.38	1.99	2.39	6.68
2.40	4.58	2.41	5.84	2.42	3.27	2.43	0.55
2.44	0.51	2.45	2.42	2.46	0.89	2.47	4.40
2.48	1.04	2.49	0.64	2.50	6.81	2.51	> 100
2.52	5.13	2.53	1.05	2.54	0.59	2.55	2.72
2.56	1.77	2.57	1.45	2.58	1.46	2.59	2.30
2.60	7.39	2.61	0.78	2.62	2.28	2.63	1.73
3.01	5.71	3.02	4.62	3.03	2.49	3.04	5.65
3.05	1.86	3.06	2.09	3.07	15.1	3.08	12.5
3.09	13.3	3.10	5.50	3.11	1.38	3.12	0.52
3.13	4.02	3.14	6.84	3.15	13.6	3.16	5.19
3.17	0.96	3.18	2.22	3.19	4.72	3.20	1.85
3.21	0.59	3.22	1.87	3.23	3.99	3.24	9.19
3.25	2.47	3.26	0.93	3.27	0.87	3.28	1.23
3.29	15.8	3.30	3.62	3.31	0.85	3.32	0.61
3.33	1.08	3.34	1.51	3.35	0.93	3.36	8.14
3.37	1.09	3.38	0.45	3.39	5.09	3.40	1.21
3.41	2.96	3.42	5.90	3.43	2.83	3.44	5.32
3.45	0.49	3.46	0.58	3.47	0.76	3.48	0.47
3.49	0.53	3.50	0.59	3.51	0.132	3.52	0.23
3.53	2.51	3.54	1.51	3.55	2.99	3.56	0.61
3.57	1.40	3.58	1.87	3.59	0.98	3.60	5.10
3.61	1.12	3.62	1.35	3.63	0.56	3.64	0.76
3.65	1.88	3.66	3.59	3.67	0.92	3.68	2.46
3.69	2.47	3.70	0.82				
4.01	13.5	4.02	20.3	4.03	1.76	4.04	0.70
4.05	0.14	4.06	0.16	4.07	0.10	4.08	0.067
4.09	0.10	4.10	0.27	4.11 (Посил. Пр.)	3.03	4.12 (Посил. Пр.)	3.04
4.13	0.34	4.14	3.88	4.15	4.90	4.16	0.67
4.17	0.17	4.18	0.24	4.19	1.00	4.20	0.52
4.21	0.086	4.22	0.77	4.23	1.23	4.24	0.31
4.25	1.57	4.26	1.24	4.27	0.38	4.28	0.12
4.29	2.74	4.30	2.92	4.31	0.32	4.32	0.884
4.33	0.22	4.34	0.43	4.35	0.15	4.36	0.57
4.37	0.17	4.38	1.81	4.39	0.52	4.40	3.92
4.41	2.49	4.42	2.62	4.43	4.43	4.44	15.0

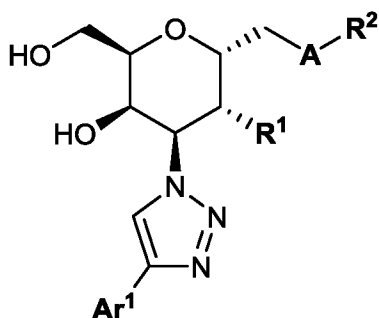
Таблиця 6

Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀	Пр.	Gal-1 IC ₅₀
4.45	1.12	4.46	0.31	4.47	3.06	4.48	2.86
4.49	3.93	4.50	4.29	4.51	1.60	4.52	0.73
4.53	0.75	4.54	1.50	4.55	0.95		
5.01	5.28	5.02	3.55	5.03	0.65	5.04	0.79
5.05	0.30	5.06	0.27	5.07	7.57	5.08	0.16
5.09	0.46	5.10	0.28	5.11	1.50	5.12	1.00
5.13	4.73	5.14	6.41	5.15	0.21	5.16	42.1
5.17	9.07	5.18	0.64	5.19	1.37	5.20	2.31
5.21	8.68	5.22	0.76	5.23	6.74	5.24	1.81
5.25	12.7	5.26	11.8				
6.01	6.38	6.02	1.97	6.03	4.16	6.04	2.38
6.05	8.19	6.06	1.63	6.07	0.91	6.08	0.073
6.09	6.72	6.10	0.89	6.11	0.092		

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I):

5



, Формула (I)

де

Ar¹ являє собою:

10 арил, який є незаміщеним або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщеним, де замісники незалежно вибрані з галогену, метилу, ціано, метокси, трифторметилу, трифторметокси та етинілу;

15 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибрані з галогену, метилу, ціано та метокси; або

9- або 10-членний гетероарил, де зазначений 9- або 10-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщеним метилом;

R¹ являє собою:

гідрокси;

20 C₁₋₄-алкокси;-O-CO-C₁₋₃-алкіл;O-CO-NH-R^{N11}, де R^{N11} являє собою водень або C₁₋₃-алкіл;-O-CH₂-C₁-фторалкіл;

25 -O-CH₂-HET¹, де HET¹ являє собою 5-членний гетероарил, де зазначений 5-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщеним метилом; або

-O-CH₂-CO-R^{1X}, де R^{1X} являє собою:

-гідрокси;

C₁₋₃-алкокси;

морфолін-4-іл; або

30 -NR^{N21}R^{N22}, де R^{N21} та R^{N22} обидва незалежно являють собою водень або метил; або R^{N21} та R^{N22} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний гетероциклоалкіл, вибраний з азетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу та піперидин-1-ілу, де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл монозаміщеним гідрокси;

A являє собою 5-членний гетероциклоалкілен або 5-членний гетероарилен; де зазначений 5-

членний гетероциклоалкілен вибраний з 4,5-дигідроізоксазол-3,5-діїлу, імідазолідин-4-он-1,3-діїлу, оксазол-2-он-3,5-діїлу та оксазолідин-2-он-3,5-діїлу; та зазначений 5-членний гетероарилен вибраний з 1,2,3-триазол-1,4-діїлу, ізоксазол-3,5-діїлу, імідазол-1,4-діїлу та ізотіазол-3,5-діїлу; і

5 R^2 являє собою:

C_{1-6} -алкіл;

C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл монозаміщений C_{1-3} -алкокси, $-CO-C_{1-4}$ -алкокси, $-NH_2$ або $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

C_{1-4} -фторалкіл;

10 C_{3-6} -циклоалкіл, де зазначений C_{3-6} -циклоалкіл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибрані з оксо, фтору, $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкокси, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкокси, C_1 -фторалкілу, ціано, $-CH_2-CN$ та $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкілу, де зазначений C_{1-4} -алкіл монозаміщений $-NH_2$ або $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкокси; або зазначений C_{3-6} -циклоалкіл разом з 1,3-діоксолан-2,2-діїлом утворюють спіробициклічний фрагмент;

15 4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом кисню та де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщеним C_{1-4} -алкілом;

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом сірки, де зазначений атом сірки є незаміщеним або монозаміщеним оксо ($=O$); або зазначений атом сірки є дизаміщеним, де один замісник являє собою оксо ($=O$), а інший замісник вибраний з оксо ($=O$), імідо ($=NH$), C_{1-3} -алкілімідо ($=N-C_{1-3}$ -алкіл), 4,4-дифторциклогексилімідо та бензилімідо ($=N$ -бензил);

4-7-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним

25 C_{1-6} -алкілом;

$-CO-C_{1-6}$ -алкілом; $-CO-C_{4-6}$ -циклоалкілом; $-CO-C_{1-3}$ -фторалкілом; $-CO-C_{1-4}$ -алкокси; $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілом;

$-SO_2-C_{1-4}$ -алкілом; $-SO_2-NH-C_{1-4}$ -алкілом;

$-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілом;

30 $-CO-C_{1-6}$ -алкілом, де C_{1-6} -алкіл монозаміщений аміно;

$-CH_2$ -оксетанілом;

тіазол-2-ілом; оксазол-2-ілом; бензо[d]тіазол-2-ілом;

$-CO$ -бензилокси;

$-CO-NH_2$; $-CO-NH-C_{3-6}$ -циклоалкілом;

35 $-CO-NR^{N31}R^{N32}$, де R^{N31} та R^{N32} обидва незалежно являють собою C_{1-3} -алкіл;

$-CO-NR^{N41}R^{N42}$, де R^{N41} та R^{N42} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений 5-6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщеним C_{1-3} -алкілом;

$-SO-C_{1-6}$ -алкілом;

40 $-SO_2-C_{1-3}$ -фторалкілом; $-SO_2-NH_2$;

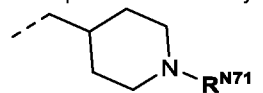
$-SO_2-NR^{N51}R^{N52}$, де R^{N51} та R^{N52} обидва незалежно являють собою C_{1-3} -алкіл;

$-SO_2-NR^{N61}R^{N62}$, де R^{N61} та R^{N62} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або дизаміщеним фтором;

45 $-SO_2$ -фенілом, де зазначений феніл є незаміщеним або монозаміщеним метилом;

$-SO(NH)-C_{1-6}$ -алкілом; або $-SO(N-C_{1-3}-алкіл)-C_{1-6}$ -алкілом; і

де зазначений 4-7-членний гетероциклоалкіл не несе жодного додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту або несе один додатковий замісник, який являє собою C_{1-4} -алкіл (де при цьому мається на увазі, що такий C_{1-4} -алкіл приєднаний до кільцевого атома вуглецю);



де R^{N71} являє собою водень або $-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

циклопентеніл;

$L-OH$, де L являє собою

55 C_{1-6} -алкілен;

хлор- C_{2-6} -алкілен;

1-фенілетан-1,1-діїл або 1-(2-фторфеніл)етан-1,1-діїл;

(циклопропіл)-(піридин-2-іл)-метилен;

C₄₋₆-циклоалкілен, де зазначений C₄₋₆-циклоалкілен незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою метил, фтор або -CO-R^{O2}, де R^{O2} являє собою гідрокси або C₁₋₄-алкокси;

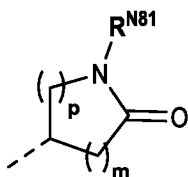
циклопропілен-(CH₂)_n*, де n являє собою ціле число 0 або 1, та де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -OH;

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом кисню; або

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщений -CO-C₁₋₄-алкілом, або -CO-C₁₋₄-алкокси;

5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщеним, де замісники незалежно являють собою C₁₋₄-алкіл, C₁₋₃-фторалкіл, галоген, C₁₋₄-алкокси, або C₁₋₄-фторалкокси;

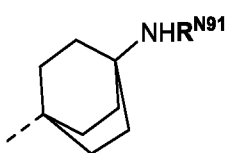
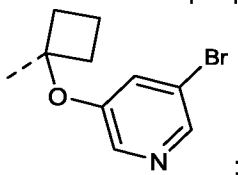
2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл, 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл або 1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл;



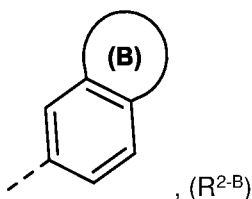
де m та p незалежно являють собою ціле число 1 або 2; та R^{N81} являє собою водень або C₁₋₄-алкіл;

C₀₋₃-алкіленфеніл; де феніл незалежно є незаміщеним, моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно являють собою C₁₋₄-алкіл, C₁₋₃-фторалкіл, галоген, гідрокси, C₁₋₄-алкокси, або C₁₋₄-фторалкокси;

9-членний гетероарил;



де R^{N91} являє собою водень або -CO-C₁₋₄-алкокси; або R² являє собою групу структури (R^{2-B}):



де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є моно- або дизаміщеним, де один із зазначених замісників являє собою оксо, а інший замісник, якщо він присутній, являє собою C₁₋₃-алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

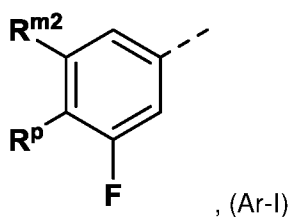
2. Сполука за п. 1, де Ar¹ являє собою феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибрані з галогену, метилу, ціано, метокси, трифторметилу та етинілу; де щонайменше один із зазначених замісників приєднаний в мета- та/або пароположенні зазначеного фенілу,

де замісник в пара-положенні, якщо він присутній, переважно вибраний з галогену, метилу, ціано, метокси, трифторметилу та етинілу; і

де замісник в мета-положенні, якщо він присутній, переважно являє собою галоген;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, де Ar^1 являє собою фенільну групу структури:



5

де

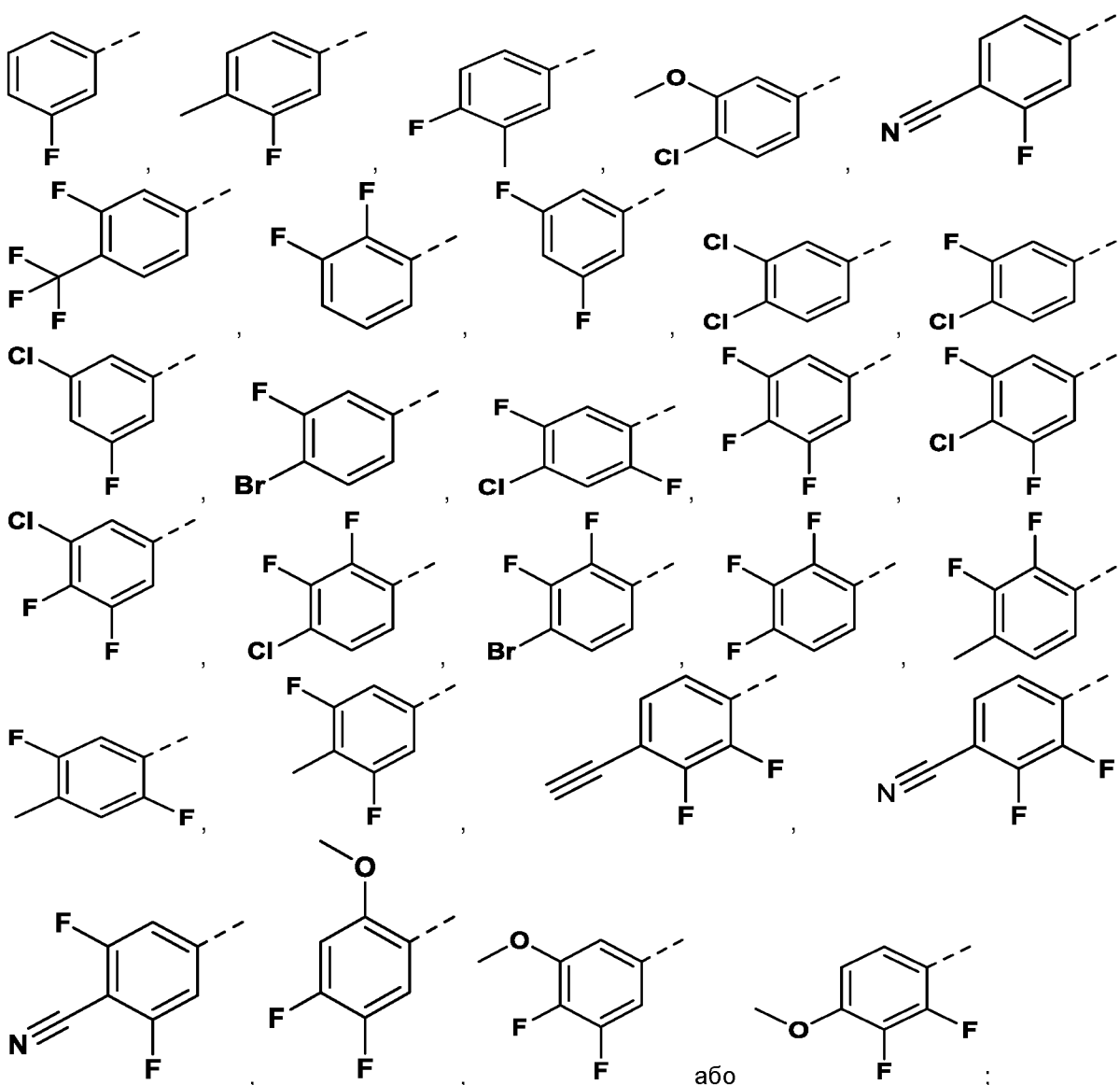
R^{m2} являє собою галоген; і

R^p являє собою водень, галоген, метил, ціано або метокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10

4. Сполука за п. 1, де Ar^1 являє собою:



15

або її фармацевтично прийнятна сіль.

20

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R^1 являє собою метокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де A являє собою 1,2,3-триазол-1,4-дііл або ізоксазол-3,5-дііл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R^2 являє собою:

C_{1-6} -алкіл;

C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл монозаміщений C_{1-3} -алкокси, $-CO-C_{1-4}$ -алкокси, $-NH_2$ або $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

5 C_{1-4} -фторалкіл;

C_{3-6} -циклоалкіл, де зазначений C_{3-6} -циклоалкіл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибрані з оксо, фтору, $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкокси, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкокси, C_{1-4} -фторалкілу, ціано, $-CH_2-CN$ та $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкілу, де зазначений C_{1-4} -алкіл монозаміщений $-NH_2$ або $-NH-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

10 4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом кисню та де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або монозаміщений C_{1-4} -алкілом;

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом сірки, де зазначений атом сірки є незаміщеним або монозаміщений оксо ($=O$); або зазначений атом сірки є дизаміщеним, де один замісник являє собою оксо ($=O$), а інший замісник вибраний з оксо ($=O$), імідо ($=NH$), C_{1-3} -алкілімідо ($=N-C_{1-3}$ -алкілу), 4,4-дифторциклогексилімідо та бензилімідо ($=N$ -бензил);

15 4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщений C_{1-6} -алкілом;

20 $-CO-C_{1-6}$ -алкілом; $-CO-C_{4-6}$ -циклоалкілом; $-CO-C_{1-3}$ -фторалкілом; $-CO-C_{1-4}$ -алкокси; $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілом;

$-SO_2-C_{1-4}$ -алкілом;

$-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілом;

тіазол-2-ілом; оксазол-2-ілом; бензо[d]тіазол-2-ілом;

25 $-CO$ -бензилокси;

$-CO-NH-C_{3-6}$ -циклоалкілом;

$-CO-NR^{N31}R^{N32}$, де R^{N31} та R^{N32} обидва незалежно являють собою C_{1-3} -алкіл;

$-CO-NR^{N41}R^{N42}$, де R^{N41} та R^{N42} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений 5-6-членний гетероциклоалкіл незалежно є

30 незаміщеним або монозаміщений C_{1-3} -алкілом;

$-SO-C_{1-6}$ -алкілом;

$-SO_2-C_{1-3}$ -фторалкілом;

$-SO_2-NR^{N51}R^{N52}$, де R^{N51} та R^{N52} обидва незалежно являють собою C_{1-3} -алкіл;

35 $-SO_2-NR^{N61}R^{N62}$, де R^{N61} та R^{N62} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений 5- або 6-членний гетероциклоалкіл незалежно є незаміщеним або дизаміщеним фтором;

$-SO_2$ -фенілом, де зазначений феніл монозаміщений метилом;

$-SO(NH)-C_{1-6}$ -алкілом; або $-SO(N-C_{1-3}-алкіл)-C_{1-6}$ -алкілом; і

40 де зазначений 4-6-членний гетероциклоалкіл не несе жодного додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту або несе один додатковий замісник, який являє собою C_{1-4} -алкіл (де при цьому мається на увазі, що такий C_{1-4} -алкіл приєднаний до кільцевого атома вуглецю);

$L-OH$, де L являє собою

C_{1-6} -алкілен;

45 хлор- C_{2-6} -алкілен;

1-фенілетан-1,1-дііл або 1-(2-фторфеніл)етан-1,1-дііл;

C_{4-6} -циклоалкілен, де зазначений C_{4-6} -циклоалкілен незалежно є незаміщеним або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою метил або фтор;

циклопропілен- $(CH_2)_n^*$, де n являє собою ціле число 0 або 1, та де зірочка вказує на зв'язок,

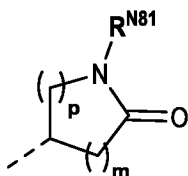
50 який приєднаний до групи $-OH$;

4-6-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом кисню; або

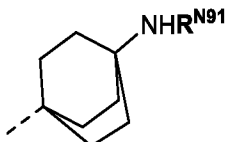
4-6-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщений $-CO-C_{1-4}$ -алкілом, або

55 $-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл, 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл або 1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл;

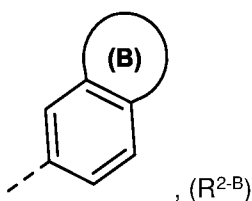


де m та p незалежно являють собою ціле число 1 або 2; та R^{N81} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл;
-CH(CH₃)-феніл);



5

де R^{N91} являє собою водень або -CO- C_{1-4} -алкокси;
або R^2 являє собою групу структури (R^{2-B}):



10

де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є моно- або дизаміщеним, де один із зазначених замісників являє собою оксо, а інший замісник, якщо він присутній, являє собою C_{1-3} -алкіл;

15

або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6; де R^2 являє собою:

C_{1-6} -алкіл;

C_{1-6} -алкіл, де зазначений C_{1-6} -алкіл монозаміщений C_{1-3} -алкокси;

C_{1-4} -фторалкіл; або

20

L-OH, де L являє собою

C_{1-6} -алкілен;

C_{4-6} -циклоалкілен, де зазначений C_{4-6} -циклоалкілен незалежно є незаміщеним; або циклопропілен-(CH₂)_n*, де n являє собою ціле число 0 або 1, та де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до групи -OH;

25

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R^2 являє собою:

C_{1-6} -алкіл;

циклобутил або циклопентил;

циклогексил, який є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою оксо, фтор

30

або -NH-CO- C_{1-4} -алкокси;

4-6-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом кисню;

4-7-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщений C_{1-6} -алкілом, -CO- C_{1-6} -алкілом, -CO- C_{4-6} -циклоалкілом, -CO- C_{1-3} -фторалкілом, -CO- C_{1-4} -алкокси, -CO-NH- C_{1-4} -алкілом, -SO₂- C_{1-4} -алкілом, -SO₂-NH- C_{1-4} -алкілом, -CH₂- C_{3-6} -циклоалкілом, -CO- C_{1-6} -алкілом, де C_{1-6} -алкіл монозаміщений аміно, -CH₂-оксетанілом, тiazол-2-ілом, оксазол-2-ілом або бензо[d]tiazол-2-ілом;

35

L-OH, де L являє собою:

40

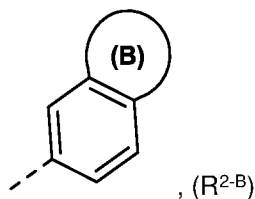
C_{4-6} -циклоалкілен, де зазначений C_{4-6} -циклоалкілен незалежно є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно являють собою метил або фтор;

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом кисню; або

45

4-7-членний гетероциклоалкілен, де зазначений гетероциклоалкілен містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщений -CO- C_{1-4} -алкілом або -

CO-C₁₋₄-алкокси;
або R² являє собою групу структури (R^{2-B}):



5

де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить два гетероатоми, незалежно вибраних з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є моно- або дизаміщеним, де один із зазначених замісників являє собою оксо, а інший замісник, якщо він присутній, являє собою C₁₋₃-алкіл;

10 або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 1, де зазначена сполука являє собою:

6-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

15 6-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-((S)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

20 трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;
трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-ацетокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

25 трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

30 трет-бутил-4-((S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-ацетокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

40 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;

трет-бутил-(RS)-3-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;

45 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;

трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат;

50 трет-бутил-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

55 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклопентилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-

(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-діроксизиклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-
метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-циклобутилізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-
5 трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(4,4-дифторциклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-
метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
трет-бутил-((1R,4R)-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-
10 іл)циклогексил)карбамат;
трет-бутил-((1S,4S)-4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-
іл)циклогексил)карбамат;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(оксазол-2-іл)пінеридин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-
15 (4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пінеридин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-6-
(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(1-(тіазол-2-іл)пінеридин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-
(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
20 5-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-
1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)пінеридин-2(1H)-он;
4-((S)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-
триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)пінеридин-2(1H)-он;
4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
25 1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)пінеридин-2(1H)-
он;
4-((S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)пінеридин-2(1H)-
он;
30 4-(3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-
триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)циклогексан-1-он;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-(4-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-
(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((5-((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-
35 4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(пропіонілокси)-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)пінеридин-1-
карбоксилат;
(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((5-(пінеридин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-
40 (3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілпропіонат;
трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-етокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)пінеридин-1-
карбоксилат;
(2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((5-(пінеридин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-
45 (3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ілпропіонат;
трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-пропокси-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)пінеридин-1-
карбоксилат;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(1-(трет-бутоксикарбоніл)пінеридин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-5-
50 гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-
3-іл)оксі)оцтова кислота;
трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(ізобутирилокси)-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)пінеридин-1-
карбоксилат;
55 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((RS)-3-(пінеридин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-
4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
1-(4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-
1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)пінеридин-1-іл)етан-
1-он;
60 1-(4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((3-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
трет-бутил-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-2-метилпропіл)карбамат;
10 2-(1-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклопропіл)ацетонітрил;
(2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
15 (2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-((3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(3-метилоксетан-3-іл)ізоксазол-5-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;
20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
(RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)азепан-2-он;
4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-2,3-дифторбензонітрил;
25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((R)-1-гідрокси-1-фенілетил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
5-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)-3-((RS)-1-фенілетил)ізоксазол;
30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1RS,2RS)-2-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-((5-((1RS,2RS)-2-гідроксициклопентил)ізоксазол-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілацетат;
35 (RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-метилазепан-2-он;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1S,2S)-2-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1R,2R)-2-гідроксициклобутил)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
40 (RS)-5-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)азепан-2-он;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1S,2R)-2-гідроксициклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
45 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((5-((1R,2R)-2-гідроксициклопропіл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
50 (RS)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)-1-метилпіперидин-2-он;
(RS)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піперидин-2-он;
55 (RS)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)піролідин-2-он;
трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
60 трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-

- 3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-ізопропокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;
трет-бутил-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-(2,2-дифторетокси)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат;
(2R,3R,4S,5R,6R)-5-(2,2-дифторетокси)-2-(гідроксиметил)-6-((5-(піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-морфоліноетан-1-он;
трет-бутил-((S)-1-(((1R,4S)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклогексил)аміно)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат;
(S)-2-аміно-N-((1R,4S)-4-(5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)ізоксазол-3-іл)циклогексил)-3-метилбутанамід;
трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3-етокси-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((RS)-3-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(2-(метиламіно)-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
трет-бутил-4-((RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-(2-морфоліно-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)піперидин-1-карбоксилат;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-N-метилацетамід;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)етан-1-он;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-(3-гідроксиазетидин-1-іл)етан-1-он;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етан-1-он;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)етан-1-он;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-2-((3-(1-метилциклопропіл)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамат;
2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-2-((3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(4-етиніл-2,3-дифторфеніл)-1H-

- 1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(2,3,4-
5 трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1Н-
1,2,3-триазол-1-іл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-3,5-діол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1Н-
1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піран-3-ілетилкарбамат;
10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1Н-
1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-((1-метил-1Н-імідазол-2-іл)метокси)тетрагідро-2Н-піран-
3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1Н-
1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-(тіазол-2-ілметокси)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1Н-
1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-(тіазол-4-ілметокси)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((3-(трет-бутил)ізоксазол-5-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1Н-
1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-(оксазол-5-ілметокси)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-
20 гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-
гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-6-((3-(1-
гідроксициклобутил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
25 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((3-(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-
метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-
(2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((3-
30 (2-гідроксипропан-2-іл)ізоксазол-5-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-((S)-трет-бутилсульфініл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-2-
(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-
3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(2-метилпропан-2-
35 ілсульфонімідоіл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-
триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(N-метилпропан-2-
ілсульфонімідоіл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-
триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
40 4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-
1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)-N,N-диметилпіперидин-1-
сульфонамід;
N-циклопропіл-4-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-
трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-іл)метил)ізоксазол-5-іл)піперидин-1-
45 карбоксамід;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((S)-3-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-4,5-
дигідроізоксазол-5-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-
іл)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(морфоліносульфоніл)піперидин-4-
50 іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-
ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(піперидин-1-ілсульфоніл)піперидин-4-
іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-
ол;
55 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((5-(1-(піролідин-1-ілсульфоніл)піперидин-4-
іл)ізоксазол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-3-
ол;
(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-(1-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл)піперидин-4-іл)ізоксазол-3-
іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1Н-1,2,3-триазол-1-
60 іл)тетрагідро-2Н-піран-3-ол;

[illegible]

- іл)гексагідро-1І6-тіопіран-1-оксид;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-циклогексил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-
 (4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-
 5 1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1-
 (ізопропіліміно)гексагідро-1І6-тіопіран-1-оксид;
 N-циклопропіл-4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-
 трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-
 іл)піперидин-1-карбоксамід;
 10 1-((4,4-дифторциклогексил)іміно)-4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-
 метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-
 1,2,3-триазол-1-іл)гексагідро-1І6-тіопіран-1-оксид;
 бензил-4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-
 (гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-
 15 карбоксилат;
 бензил-4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-
 (гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-
 карбоксилат;
 бензил-4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-
 (гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-
 20 карбоксилат;
 бензил-4-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-
 (гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-
 карбоксилат;
 25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-
 (4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 етил-4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-
 1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)піперидин-1-
 карбоксилат;
 30 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-
 1-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-5-
 метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-
 35 (4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-
 (4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-
 4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 40 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-
 іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((4-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-1,2,3-
 триазол-1-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-
 45 метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-
 дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-
 метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
 50 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-
 дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;
 (RS)-3-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-
 (4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он;
 (RS)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-
 55 1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-
 іл)оксазолідин-2-он;
 (S)-3-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-
 (3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)оксазолідин-2-он;
 (S)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-
 60 1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-

[illegible]

або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарський засіб.

10 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для запобігання або лікування фіброзу органів; захворювань та порушень печінки; серцево-судинних захворювань та порушень; клітинно-проліферативних захворювань та злоякісних новоутворень; запальних та аутоімунних захворювань та порушень; захворювань та порушень шлунково-кишкового тракту; захворювань та порушень підшлункової залози; захворювань та порушень, асоційованих з аномальним ангіогенезом; захворювань та порушень головного мозку; невропатичного болю та периферичної невропатії; очних захворювань та порушень;

15 гострого ниркового ушкодження та хронічного захворювання нирок; інтерстиціальних захворювань та порушень легень; або відторгнення трансплантата.

20 15. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у приготуванні лікарського засобу для запобігання або лікування фіброзу органів; захворювань та порушень печінки; серцево-судинних захворювань та порушень; клітинно-проліферативних захворювань та злоякісних новоутворень; запальних та аутоімунних захворювань та порушень; захворювань та порушень шлунково-кишкового тракту; захворювань та порушень підшлункової залози; захворювань та порушень, асоційованих з аномальним ангіогенезом; захворювань та порушень головного мозку; невропатичного болю та периферичної невропатії; очних захворювань та порушень;

25 гострого ниркового ушкодження та хронічного захворювання нирок; інтерстиціальних захворювань та порушень легень; або відторгнення трансплантата.