



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128909** (13) **C2**  
(51) МПК (2024.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

A61P 29/00

**A61K 31/4192** (2006.01)

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

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

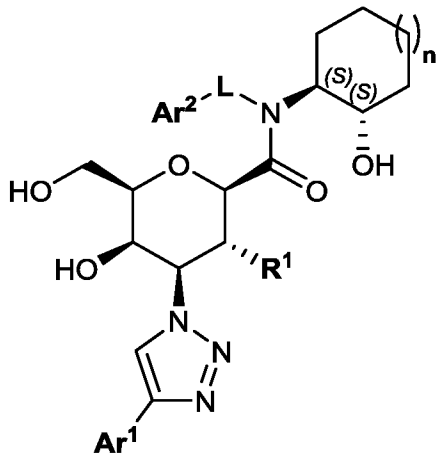
<p>(21) Номер заявки: <b>a 2022 00939</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>14.08.2020</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>21.11.2024</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>PCT/EP2019/071921</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>15.08.2019</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>04.05.2022, Бюл.№ 18</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>20.11.2024, Бюл.№ 47</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2020/072865, 14.08.2020</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Боллі Мартін (CH), Гатфілд Джон (CH), Гріссостомі Корінна (CH), Ремен Любош (CH), Сагер Крістоф (CH), Цумбрунн Корнелія (CH)</b></p> <p>(73) Володільць (володільці): <b>ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ЛТД, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (CH)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2018/209276 A1, 15.11.2018 WO 2005/113569 A1, 01.12.2005 WO 2016/120403 A1, 04.08.2016 WO 2019/067702 A1, 04.04.2019</b></p>
---	---

**(54) 2-ГІДРОКСИЦИКЛОАЛКАН-1-КАРБАМОЇЛЬНІ ПОХІДНІ**

(57) Реферат:

Даний винахід належить до сполук Формули (I)

**UA 128909 C2**



, Формула (I)

де Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, L, n та R<sup>1</sup> є такими, як описано у описі, їх одержання, до їх фармацевтично прийнятних солей, та до їх застосування як лікарські засоби, до фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька сполук Формули (I), та, зокрема, до їх застосування як інгібітори галектину-3.

Даний винахід відноситься до сполук Формули (I), які є інгібіторами галектину-3, та їх застосування для запобігання/профілактики або лікування захворювань та розладів, 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 інгібітори галектину-3. Сполуки Формули (I), особливо, можна застосовувати як окремі засоби або у комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами.

Галектини визначають як сімейство білків на основі консервативних  $\beta$ -галактозид-зв'язуючих сайтів, виявлених у 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 та галектин-подібних білків у одному геномі ссавця (Leffler H. та ін., Glycosonj. 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 та гліцин коротких ділянок, злитих з CRD; та галектини типу тандемних повторів, що містять два окремі CRD у тандемі, 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 та 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 у організмі, але рівень експресії різниться у різних органах. Залежно від його позаклітинної або внутрішньоклітинної локалізації, він може виявляти широкий спектр біологічних функцій, включаючи імуномодуляцію, взаємодію хазяїн-патоген, ангиогенез, міграцію клітин, загоєння ран та апоптоз (Sundblad V. та ін., Histol Histopathol 2011; 26: 24 265). Gal-3 експресується на високому рівні у багатьох пухлинах та 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 у регуляцію запальних та фіброзуючих 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 білку Gal-3 підвищуюче регулюються при певних патологічних станах, таких як новоутворення та запалення (Chiariotti L. та ін., Glycoconjugate Journal 2004 19, 441-449; Farhad M. та ін., OncoImmunology 2018, 7:6, e1434467).

Існує декілька ліній доказів, які 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), ендометриоз (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 ін., Cell 2016; 167:973-984). Нещодавно було виявлено, що Gal-3 є ключовим елементом хронічного запалення та розвитку фіброгенезу у 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), серці (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 із шкірними ущільненнями 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, які 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

(СКД) нирковою недостатністю, та, особливо, у пацієнтів, які страждають на діабет. Цікаво, що дані, отримані від цієї популяції пацієнтів, показали кореляцію між підвищуючою регуляцією Gal-3 у клубочках та спостережуваним виділенням білку з сечею (Kikuchi Y. та ін. *Nephrol Dial Transplant.* 2004, 19(3): 602-7). Крім того, нещодавнє проспективне дослідження, яке проводили з 2018 р., продемонструвало, що більш високі рівні Gal-3 у плазмі асоційовані з підвищеним ризиком розвинення СКД, особливо у популяції, яка страждає на гіпертонію (Rebholz SM. 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; DeRoos EP. та ін., *Blood.* 2015, 125(11): 1813-21). Концентрація Gal-3 у крові підвищена у пацієнтів з ожирінням та діабетом та асоційована з більш високим ризиком мікро- та макросудинних ускладнень (таких як серцева недостатність, нефропатія/ретинопатія, периферична артеріальна хвороба, цереброваскулярний розлад або інфаркт міокарда) (Qi-hui-Jin та ін. *Chin Med J (Англ.)*. 2013, 126(11): 2109-15). Gal-3 робить вплив на онкогенез, прогресування зл�якісного новоутворення та метастазування (Vuong L. та ін., *Cancer Res* 2019 (79) (7) 1480-1492), та було показано, що він грає роль пропυхлинного фактору, діючи у межах мікросередовища пухлини для пригнічення 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 зл�якісних новоутворень, які експресують високий рівень Gal-3, виявлені рак щитовидної залози, центральної нервової системи, язика, молочної залози, шлунку, плоскоклїтинний рак голови та шиї, рак підшлункової залози, сечового міхуру, нирки, печінки, паразитовидної залози, слинних залоз, а також лімфома, карцинома, недрїбноклїтинний рак легенї, меланома та нейробластома (Sciacchitano S. та ін. *Int J Mol Sci*, 26 січня 2018 р., 19(2):379).

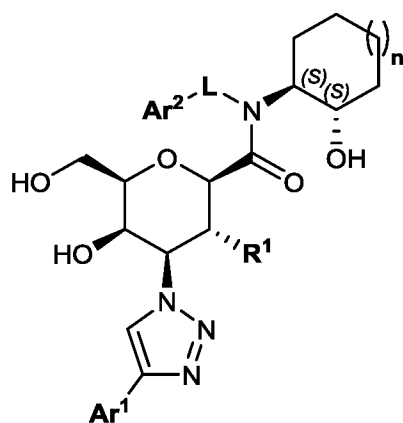
Окрїм цього, мається на увазі, що інгїбування Gal-3 корисне при лікуванні COVID-19 (Caniglia JL та ін. *PeerJ* 2020, 8:e9392) та грипу H5N1 (Chen YJ та ін. *Am. J. Pathol.* 2018, 188(4), 1031-1042), можливо, завдяки протизапальній дії.

Нещодавно було показано, що інгїбітори Gal-3 роблять позитивні ефекти при застосуванні у комбїнованій імунотерапїї (Galectin Therapeutics. Press Release, 7 лютого 2017 р.) та при ідіопатичному пυльмональному фїброзі (Galecto Biotech. Press Release, 10 березня 2017 р.), а також при NASH цирозї (05 грудня 2017 р.). WO 20180209276, WO 2018209255 та WO 20190890080 розкривають сполуки, які мають певну афїнність зв'язування з галектиновими білками, для лікування системних розладів резистентності до інсуліну. Таким чином, інгїбітори Gal-3, окремо або у комбїнації з іншими видами терапїї, можуть бути корисними для запобїгання або лікування захворювань або розладів, таких як фїброз органів, серцево-судинні захворювання та розлади, гостре ниркове ушкодження та хронїчне захворювання нирок, захворювання та розлади печінки, інтерстиціальні захворювання та розлади легень, очні захворювання та розлади, клїтинно-проліферативні захворювання та зл�якісні новоутворення, запальні та аутоїмунні захворювання та розлади, захворювання та розлади шлунково-кишкового тракту, захворювання та розлади підшлункової залози, захворювання та розлади, асоційованї з аномальним ангіогенезом, захворювання та розлади головного мозку, невропатичний біль та периферична невропатія, та/або відторгнення трансплантату.

Декілька публікацій та заявок на патент описують синтетичні інгїбітори Gal-3, які досліджуються у якості антифїбротичних агентів (див., наприклад, WO 2005113568, WO 2005113569, WO 2014067986, WO 2016120403, US 20140099319, WO 2019067702, WO 2019075045, WO 2014078655, WO 2020078807 та WO 2020078808).

Даний винахід забезпечує новї сполуки Формули (I), які є інгїбіторами галектину-3. Сполуки даного винаходу, таким чином, можуть бути корисними для запобїгання/профїлактики або лікування захворювань та розладів, при яких показана модуляція зв'язування Gal-3 з його природними вуглеводними лігандами.

1) У першому варїанті здїйснення, винахід вїдноситься до сполуки Формули (I)



Формула (I),

де

n являє собою ціле число 1 або 2 (зокрема, n означає 1);

Ar<sup>1</sup> являє собою

5 арил (зокрема, феніл), який є моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщеним (зокрема, моно-, ди- або тризаміщеним), де замісники незалежно вибирають з галогену; метилу; ціано; метокси; трифторметилу; трифторметокси; NR<sup>N11</sup>R<sup>N12</sup>, де R<sup>N11</sup> являє собою водень та R<sup>N12</sup> являє собою гідрокси-С<sub>2-3</sub>-алкіл (зокрема, 3-гідроксипроп-1-іл), або R<sup>N11</sup> та R<sup>N12</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний гетероцикліл, вибраний з морфолін-4-ілу, азетидин-1-ілу, піролідин-1-ілу та піперидин-1-ілу (зокрема, морфолін-4-ілу), де зазначений 4-6-членний гетероцикліл незаміщений або монозаміщений гідрокси (зокрема, вибирають з галогену, метилу, ціано та метокси);

10 [де, зокрема, щонайменше, один із зазначених замісників приєднаний у мета- або у пара-положенні зазначеного фенілу; де, якщо присутній, такий замісник у пара-положенні переважно вибирають з галогену, метилу, ціано та метокси; та, якщо присутній, такий замісник у мета-положенні переважно означає галоген];

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

20 9- або 10-членний гетероарил (зокрема, бензотіазоліл), де зазначений 9- або 10-членний гетероарил незалежно незаміщений або монозаміщений метилом;

R<sup>1</sup> являє собою

гідрокси;

С<sub>1-3</sub>-алкокси (зокрема, метокси);-O-CO-C<sub>1-3</sub>-алкіл;-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; або-O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>1X</sup>, де R<sup>1X</sup> являє собою

- гідрокси;

- морфолін-4-іл; або

30 -NR<sup>N21</sup>R<sup>N22</sup>, де R<sup>N21</sup> та R<sup>N22</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний гетероцикліл, вибраний з азетидин-1-ілу, піролідин-1-ілу та піперидин-1-ілу, де зазначений 4-6-членний гетероцикліл монозаміщений гідрокси;

L являє собою прямий зв'язок, метилен або етилен (зокрема, прямий зв'язок або метилен);

та

Ar<sup>2</sup> являє собою

35 феніл або 5- або 6-членний гетероарил (зокрема, фураніл, тіофеніл, піроліл, тіазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, імідазоліл, піридиніл або піримідиніл), де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним, або моно-, ди- або тризаміщеним (зокрема, моно- або дизаміщеним), де замісники незалежно вибирають з С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, -CH<sub>2</sub>-С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, С<sub>1-3</sub>-фторалкілу, С<sub>1-3</sub>-фторалкокси, С<sub>1-3</sub>-алкокси, галогену, морфолін-4-ілу, аміно, етинілу та ціано;

40 9-членний біциклічний гетероарил (зокрема, індоліл або бензотіофеніл, бензотіазоліл або бензоімідазоліл) або 10-членний біциклічний гетероарил (зокрема, хінолініл або хіноксалініл), де зазначений 9- або 10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з метилу, метокси та галогену (зокрема, фтору, хлору); або

нафтил.

Сполуки Формули (I) містять п'ять стереогенних або асиметричних центрів, які розташовані на тетрагідропірановому фрагменті, та два стереогенні або асиметричні центри, які розташовані на циклоалкановому фрагменті та які знаходяться у абсолютній (S, S)-конфігурації, як зображено для Формули (I). Крім того, сполуки Формули (I) можуть містити ще один і, можливо,

більше стереогенних або асиметричних центрів, таких як один або декілька додаткових асиметричних атомів вуглецю. Таким чином, сполуки Формули (I) можуть бути присутніми у вигляді сумішей стереоізомерів або, переважно, у вигляді чистих стереоізомерів. Суміші стереоізомерів можуть бути розділені за допомогою способу, відомого фахівцю у даній галузі техніки.

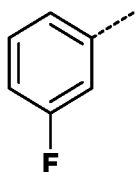
У випадку, коли окрема сполука (або родова структура) позначається як така, що знаходиться у певній абсолютній конфігурації, наприклад, у вигляді (R)- або (S)-енантіомеру, таке позначення слід розуміти як те, що відноситься до відповідної сполуки (або родової структури) у збагаченій, зокрема, по суті чистій енантіомерній формі. Подібним чином, у випадку, коли конкретний асиметричний центр у сполуці позначають як такий, що знаходиться у (R)- або (S)-конфігурації, або як такий, що знаходиться у певній відносній конфігурації, таке позначення слід розуміти як таке, що відноситься до сполуки, що знаходиться у збагаченій, зокрема, по суті чистій формі, що стосується відповідної конфігурації зазначеного асиметричного центру. За аналогією, два стереогенні центри, наприклад, у циклічній групі, можуть бути присутніми у певній відносній конфігурації. Відповідно, цис- або транс-позначення (або (R\*,R\*) позначення, використовувані, наприклад, для певних проміжних сполук для отримання сполук даного винаходу) слід розуміти як такі, що відносяться до відповідного стереоізомеру відповідної відносної конфігурації у збагаченій формі, зокрема, у по суті чистій формі. Таким чином, для наведеної молекули або групи, позначення (R\*,R\*), якщо явно не вказано інше, включає відповідний (R, R)-енантіомер, (S, S)-енантіомер, та будь-яку суміш цих двох енантіомерів, включаючи рацемат.

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

Термін "по суті чистий", при використанні у контексті стереоізомерів, слід розуміти у межах цього винаходу у значенні, що відповідний стереоізомер присутній з чистотою щонайменше 95 мас. %, зокрема, щонайменше 99 мас. %, по відношенню до відповідного іншого стереоізомеру/сукупності відповідних інших стереоізомерів.

Даний винахід також включає ізотопно-мічені, зокрема,  $^2\text{H}$  (дейтерій) мічені сполуки Формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 36), причому такі сполуки є ідентичними сполукам Формули (I) за винятком того, що один або кожен з більшого числа атомів замінений на атом, що має той же атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що зазвичай зустрічається у природі. Ізотопно-мічені, зокрема,  $^2\text{H}$  (дейтерій) мічені сполуки Формул (I), (II) та (III) та їх солі включені у обсяг даного винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом  $^2\text{H}$  (дейтерій) може призвести до більшої метаболічної стабільності, що приводить, наприклад, до підвищеного *in-vivo* періоду напіввиведення або зниженого необхідного дозування, або може призвести до зниженого інгібування ферментів цитохрому P450, у результаті чого, наприклад, покращується профіль безпеки. У 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 у даній заявці далі, але з використанням підходящого ізотопного варіанту придатних реагентів або вихідних речовин.

У даній заявці на патент, зв'язок, накреслений у вигляді пунктирної лінії, показує точку приєднання зображеного радикалу. Наприклад, зображений нижче радикал



являє собою 3-фторфенільну групу.

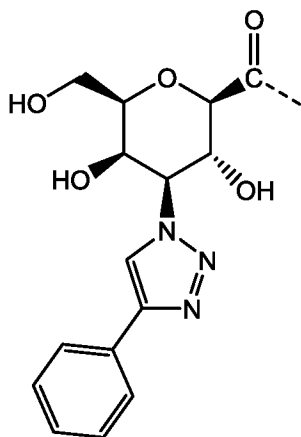
Якщо для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань тощо використовується форма множини, тоді мається на увазі також одна єдина сполука, сіль або т. п.

Будь-яке посилання на сполуки Формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 20) слід розуміти як таке, що відноситься також до солей (і, зокрема, 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 довідкову інформацію 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, подані у цій заявці, призначені для застосування так само як до сполук Формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 18), 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 ясно, що визначення або переважне визначення терміну визначає і може замінити відповідний термін незалежно від (та у комбінації з) будь-якого(-им) визначення(-ям) або переважного(-им) визначення(-ям) 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 та з використанням тривіальної номенклатури вуглеводів. Таким чином, фрагмент:



може бути названий (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоніл або, альтернативно, 1,3-дидезокси-3-[4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-β-D-галактопіранозид-1-карбоніл, де абсолютна конфігурація атому вуглецю, що несе карбонільну групу, яка є точкою приєднання до решти молекули, відповідає (2R)-, відповідно, бета-конфігурації. Наприклад, сполуку (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-пірол-2-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід слід розуміти як таку, що також відноситься до 1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-N-((1-метил-1H-пірол-2-іл)метил)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-β-D-галактопіраноза-1-карбоксаміду.

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 у цьому випадку усі 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 у ароматичному кільці, які мають вільну валентність) заміщені воднем за необхідності. Подібним чином, якщо термін "необов'язково" використовується у контексті (кільцевого) гетероатому(-ів), термін означає, що або відповідний(-і) необов'язковий(-і) гетероатом(-и), або т. п., відсутній(-і) (тобто певний фрагмент не містить гетероатом(-и)/являє собою карбоцикл/або т. п.), або відповідний(-і) необов'язковий(-і) гетероатом(-и), або т. п., присутній(-і), як це визначено явним чином. Якщо явно не зазначено інше у відповідному варіанті здійснення або Формулі винаходу, групи, визначені у цій заявці, є незаміщеними.

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

Термін "алкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до насиченої вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю. Термін "C<sub>x-y</sub>-алкіл" (x та у кожен являє собою ціле число), відноситься до

алкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Наприклад,  $C_{1-6}$ -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. Кращим є метил. Для уникнення неправильного тлумачення слід відмітити, що у випадку, якщо група називається, наприклад, пропіл або бутил, тоді мається на увазі  $n$ -пропіл, відповідно  $n$ -бутил. У випадку замісника для  $Ar^2$  (що є фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом), що являє собою " $C_{1-6}$ -алкіл", термін, зокрема, відноситься до метилу, етилу або ізопропілу; зокрема, до метилу.

Термін " $C_{x-y}$ -алкілен-", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної алкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Термін " $C_{0-y}$ -алкілен-" відноситься до прямого зв'язку, або до  $-(C_{1-y})$ -алкілену- відповідно до приведеного вище визначення. Переважно, точки приєднання  $C_{1-y}$ -алкіленової групи відповідають 1,1-діільній, або 1,2-діільній, або 1,3-діільній схемі. Переважно, точки приєднання  $C_{2-y}$ -алкіленової групи відповідають 1,2-діільній або 1,3-діільній схемі. У випадку, якщо  $C_{0-y}$ -алкіленова група використовується у 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  $C_{0-y}$ -алкіленова група являє собою прямий зв'язок, що приєднує зазначений замісник до решти молекули). Алкіленова група  $-C_2H_4-$  (або етилен) відноситься до  $-CH_2-CH_2-$ , якщо явно не зазначено інше.

Термін "алкеніл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводного ланцюгу, 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 відповідно до приведеного вище визначення, що містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Наприклад,  $C_{2-5}$ -алкенільна група містить від двох до п'яти атомів вуглецю.

Термін "фторалкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до алкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо усі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " $C_{x-y}$ -фторалкіл" ( $x$  та  $y$  кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Наприклад,  $C_{1-3}$ -фторалкільна група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та у ній від одного до семи атомів водню замінені на фтор. Репрезентативні приклади фторалкільних груп включають трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил та 2,2,2-трифторетил. Кращим є трифторметил.

Термін "фторалкокси", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до алкокси групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо усі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " $C_{x-y}$ -фторалкокси" ( $x$  та  $y$  кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкокси групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Наприклад,  $C_{1-3}$ -фторалкокси група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та у 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.

Термін "циклоалкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься, зокрема, до насиченого моноциклічного, або до конденсованого, місткового або спіробіциклічного вуглеводного кільця, що містить від трьох до восьми атомів вуглецю. Термін " $C_{x-y}$ -циклоалкіл" ( $x$  та  $y$  кожен являє собою ціле число), відноситься до циклоалкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Наприклад,  $C_{3-6}$ -циклоалкільна група містить від трьох до шести атомів вуглецю. Прикладами циклоалкільних груп є циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. Кращим є циклопропіл.

Термін "алкокси", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до групи алкіл- $O$ -, де алкільна група відповідає приведеному вище визначенню. Термін " $C_{x-y}$ -алкокси" ( $x$  та  $y$  кожен являє собою ціле число) відноситься до алкокси групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від  $x$  до  $y$  атомів вуглецю. Кращими є етокси та, зокрема, метокси. У випадку, якщо  $R^1$  являє собою " $C_{1-3}$ -алкокси", термін, зокрема, відноситься до метокси. У випадку замісника для  $Ar^2$  (що є фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом), що являє собою " $C_{1-3}$ -алкокси", термін, зокрема, відноситься до метокси.

Термін "гетероцикліл", використовуваний окремо або у комбінації, та якщо він явно не визначений більш широким або більш вузьким чином, відноситься до насиченого або ненасиченого неароматичного моноциклічного вуглеводного кільця, що містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, сірки та кисню (зокрема, один атом кисню, один атом сірки, один атом азоту, два атоми азоту, два атоми кисню, один атом азоту та один

атом кисню). Термін "C<sub>x-y</sub>-гетероциклілі" відноситься до такого гетероциклу, що містить від x до y кільцевих атомів. Гетероциклілі групи є незаміщеними або заміщеними, як це визначено явним чином.

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

10 Термін "гетероарил", використовуваний окремо або у комбінації, та якщо він явно не визначений більш широким або більш вузьким чином, означає 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке 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, тіенопіридиніл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл, циннолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, піразолопіримідиніл, піролопіразиніл, імідазопіридиніл, імідазопіридазиніл та імідазотіазоліл. Вищезгадані гетероарильні групи є незаміщеними або заміщеними, як це визначено явним чином. У випадку замісника Ar<sup>2</sup>, що являє собою "5- або 6-членний гетероарил", термін, зокрема, означає фураніл, тіофеніл, піроліл, тіазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, імідазоліл, піридиніл або піримідиніл; зокрема, фуран-2-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 1H-пірол-2-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, ізотіазол-4-іл, ізотіазол-5-іл, ізоксазол-4-іл, 1H-піразол-3-іл, 1H-піразол-5-іл, 1H-імідазол-2-іл, 1H-імідазол-4-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл або піримідин-5-іл. У випадку замісника Ar<sup>2</sup>, що являє собою "9-членний біциклічний гетероарил", термін, зокрема, означає індоліл; або, на додаток до цього, бензотіофеніл, бензотіазоліл або бензоімідазоліл; зокрема, 1H-індол-2-іл; або, на додаток до цього, бензотіофен-6-іл, бензотіазол-6-іл, бензотіазол-5-іл або бензоімідазол-6-іл; де зазначений 9-членний біциклічний гетероарил є незаміщеним або заміщеним, як це визначено явним чином; окремим прикладом є 1-метил-1H-індол-2-іл. У випадку замісника Ar<sup>2</sup>, що являє собою "10-членний біциклічний гетероарил", термін, зокрема, означає хінолініл або хіноксалініл; зокрема, хінолін-2-іл або хіноксалін-5-іл.

Термін "ціано" відноситься до групи -CN.

35 У випадках, коли для опису області числових значень застосовують слово "між", тоді його слід розуміти таким, що значить те, що кінцеві точки зазначеного діапазону явно включені у такий діапазон. Наприклад: якщо температурний діапазон описується між 40 °C та 80 °C, тоді це означає, що кінцеві точки 40 °C та 80 °C включені у діапазон; або якщо змінна визначена як ціле число між 1 та 4, це означає, що перемінна являє собою ціле число 1, 2, 3 або 4.

40 Якщо не використовують у відношенні температур, тоді термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X" у 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. У окремому випадку у відношенні температур термін "приблизно", що знаходиться перед температурою "Y" у 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 до 5 °C до Y плюс 5 °C. Крім того, термін "кімнатна температура", як використовується у цій заявці, відноситься до температури приблизно 25 °C.

45 У окремому випадку, що стосується температур, термін "приблизно", що знаходиться перед температурою "Y" у 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 у цій заявці, відноситься до температури приблизно 25 °C.

Додаткові варіанти здійснення винаходу представлені нижче:

2) Другий варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з галогену, метилу, ціано та метокси;

де щонайменше один із зазначених замісників приєднаний у мета- або у пара-положенні зазначеного фенілу,

- де, якщо присутній, замісник у пара-положенні переважно вибирають з галогену, метилу, ціано та метокси; та

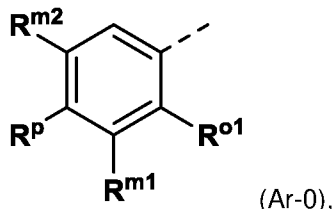
60 - де, якщо присутній, замісник у мета-положенні переважно означає галоген.

3) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним, де

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

- один із зазначених замісників приєднаний у пара-положенні зазначеного фенілу, де зазначений замісник незалежно вибирають з метилу, ціано та метокси; та інший(і) замісник(и), якщо присутній(-і), означає(-ють) галоген (зокрема, фтор).

4) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де Ar<sup>1</sup> являє собою фенільну групу структури



де

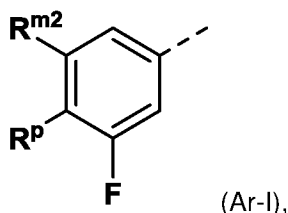
- R<sup>o1</sup> являє собою водень, фтор, метил, метокси або трифторметил;

- R<sup>m1</sup> являє собою водень або галоген;

- R<sup>p</sup> являє собою водень, галоген, метил, ціано, 3-гідроксипроп-1-іл або морфолін-4-іл; та

- R<sup>m2</sup> являє собою водень, галоген, метил, метокси або трифторметокси.

5) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де Ar<sup>1</sup> являє собою фенільну групу структури



де

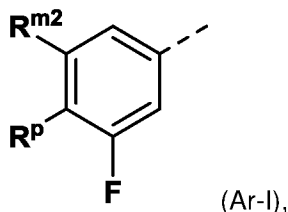
- R<sup>m2</sup> являє собою водень або фтор; та

R<sup>p</sup> являє собою незалежно галоген (зокрема, фтор або хлор), метил, ціано або метокси (зокрема, R<sup>p</sup> являє собою фтор, хлор або метил); або

- R<sup>m2</sup> являє собою водень або фтор; та

R<sup>p</sup> являє собою водень.

6) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де Ar<sup>1</sup> являє собою фенільну групу структури



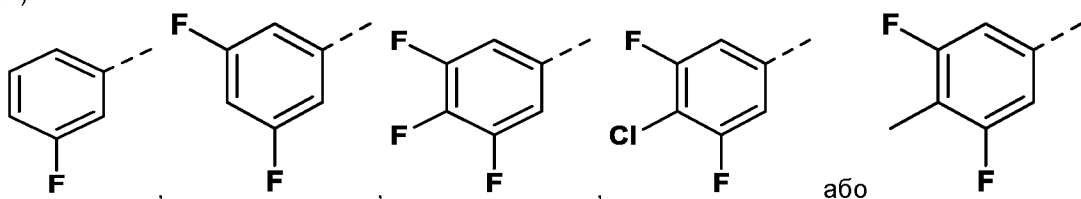
де

- R<sup>m2</sup> являє собою галоген (зокрема, фтор); та

- R<sup>p</sup> являє собою водень, галоген (зокрема, фтор або хлор), метил, ціано або метокси (зокрема, R<sup>p</sup> являє собою фтор, хлор або метил).

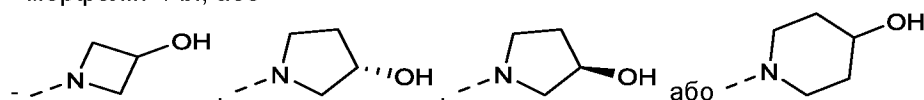
7) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де Ar<sup>1</sup> являє собою

A)





гідрокси;  
 метокси; або  
 $-O-CH_2-CO-R^{1X}$ , де  $R^{1X}$  являє собою  
 - гідрокси;  
 5 - морфолін-4-іл; або



9) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 7), де  $R^1$  являє собою гідрокси.

10) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 7), де  $R^1$  являє собою метокси.

11) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 10), де L являє собою метилен.

12) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 10), де L являє собою прямий зв'язок.

13) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 12), де  $Ar^2$  являє собою

феніл, який є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з  $C_{1-4}$ -алкілу (зокрема, метилу),  $C_{1-3}$ -фторалкілу (зокрема, трифторметилу),  $C_{1-3}$ -алкокси (зокрема, метокси), галогену (зокрема, фтору або хлору), етинілу та ціано; або

20 5- або 6-членний гетероарил (зокрема, фураніл, тіофеніл, піроліл, тiazоліл, ізотiazоліл, ізоксазоліл, піразоліл, імідазоліл, піридиніл або піримідиніл), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з  $C_{1-4}$ -алкілу (зокрема, метилу),  $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілу (зокрема,  $-CH_2$ -циклопропілу),  $C_{1-3}$ -фторалкілу (зокрема, трифторметилу),  $C_{1-3}$ -алкокси (зокрема, метокси), галогену (зокрема, фтору або хлору), морфолін-4-ілу та аміно.

25 14) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 12), де  $Ar^2$  являє собою:

феніл, який є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з  $C_{1-4}$ -алкілу (зокрема, метилу),  $C_{1-3}$ -фторалкілу (зокрема, трифторметилу),  $C_{1-3}$ -алкокси (зокрема, метокси), галогену (зокрема, фтору або хлору) та ціано; або

30 5- або 6-членний гетероарил (зокрема, тіофеніл, піроліл, ізотiazоліл, піразоліл, піридиніл або піримідиніл), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з  $C_{1-4}$ -алкілу (зокрема, метилу),  $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкілу (зокрема,  $-CH_2$ -циклопропілу),  $C_{1-3}$ -фторалкілу (зокрема, трифторметилу),  $C_{1-3}$ -алкокси (зокрема, метокси), галогену (зокрема, фтору або хлору) та морфолін-4-ілу.

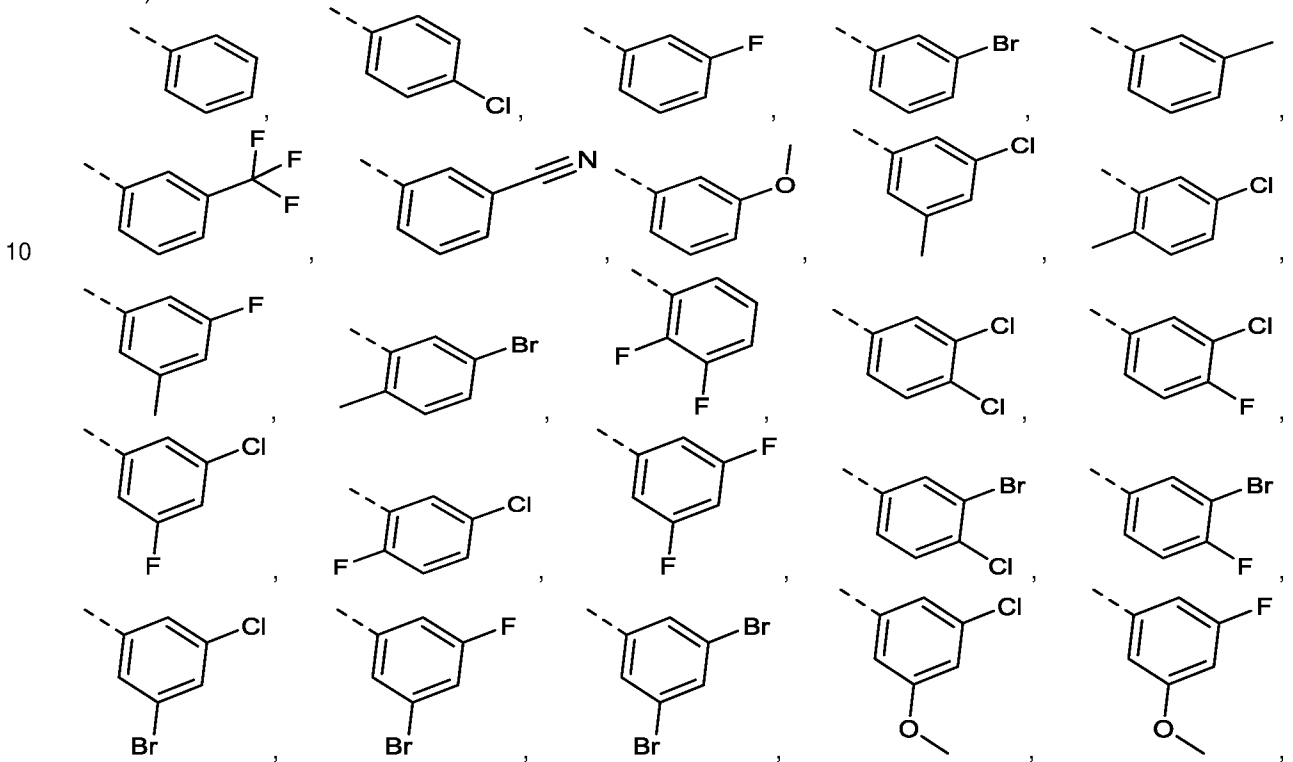
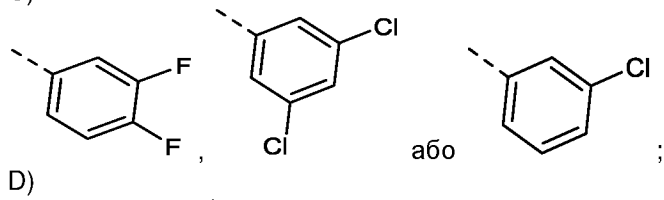
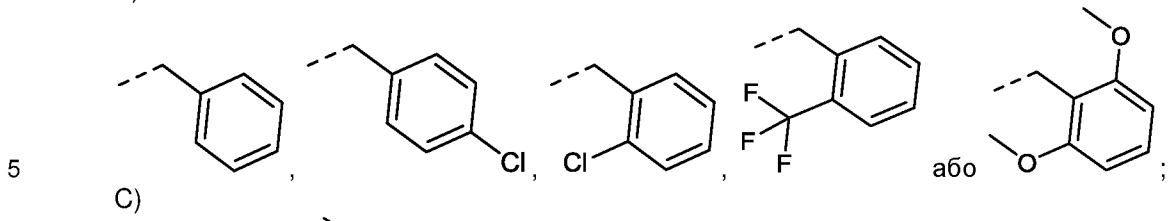
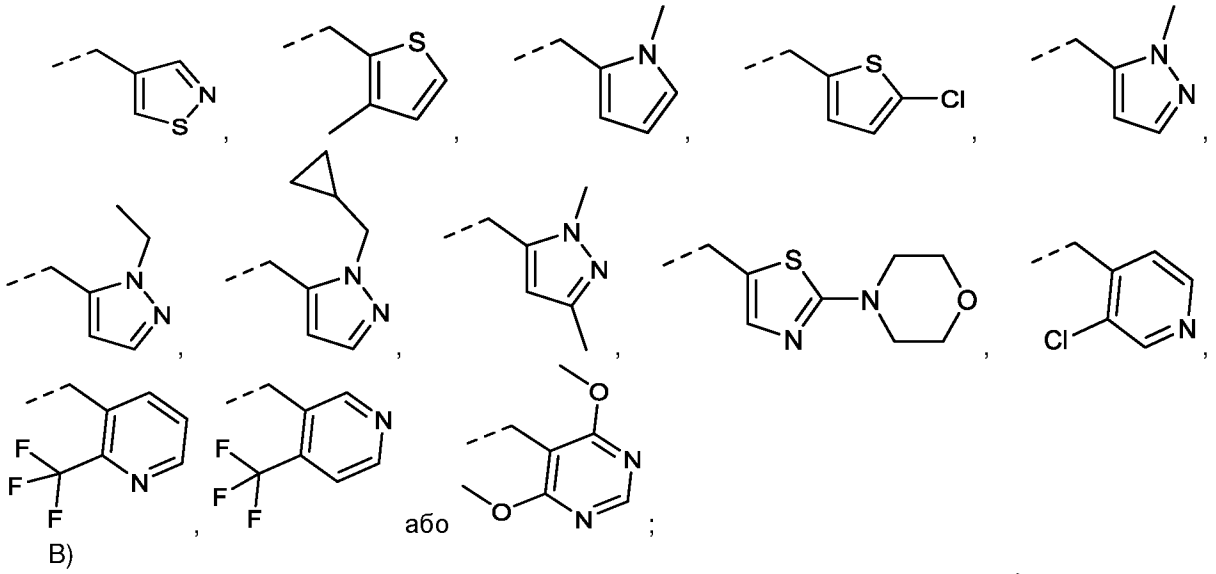
35 15) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 12), де  $Ar^2$  являє собою:

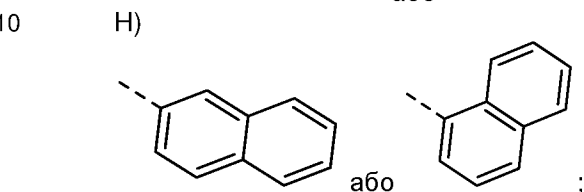
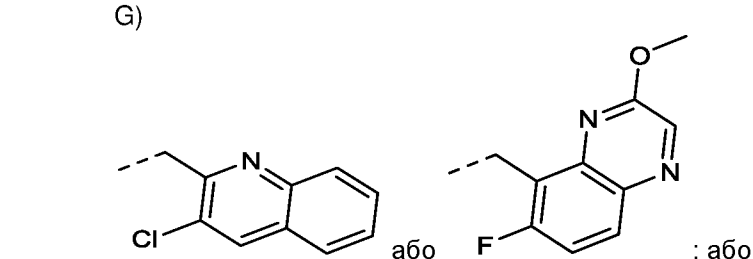
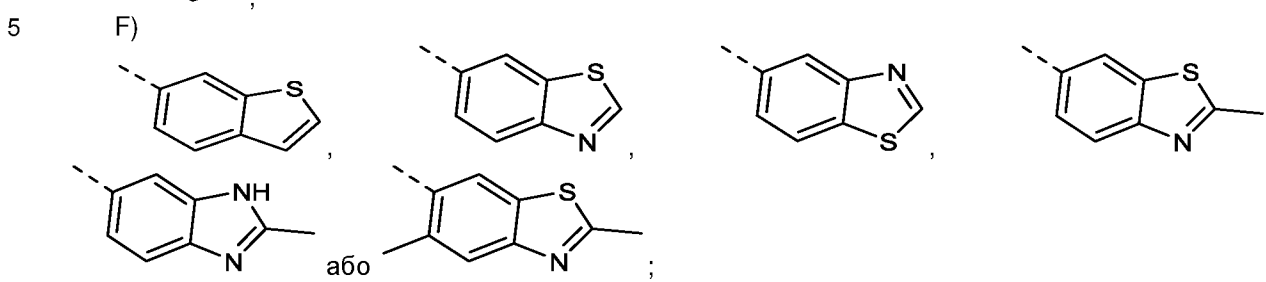
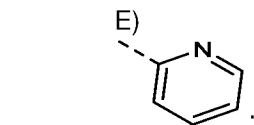
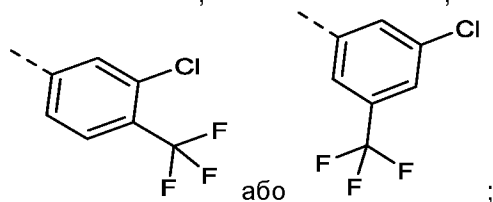
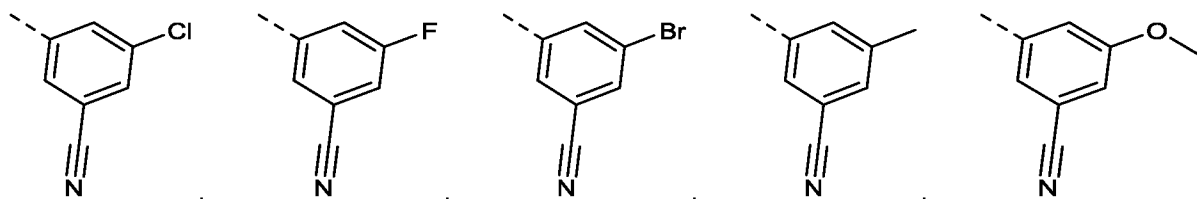
феніл, який є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з  $C_{1-3}$ -фторалкілу (зокрема, трифторметилу) та галогену; або

40 5- або 6-членний гетероарил (зокрема, тіофеніл, піроліл, піразоліл, піридиніл або піримідиніл), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з  $C_{1-4}$ -алкілу (зокрема, метилу) та  $C_{1-3}$ -фторалкілу (зокрема, трифторметилу).

45 16) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 10), де фрагмент  $-L-Ar^2$  являє собою:

A)





де кожна з груп А) - Н) утворюють окремі підваріанти здійснення; та де інший підваріант здійснення відноситься до груп А), В) та/або С).

17) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 16), де n являє собою ціле число 1.

18) Винахід, таким чином, відноситься до сполук Формули (I), як визначено у варіанті здійснення 1), або до таких сполук, які додатково обмежені характерними ознаками будь-якого з варіантів здійснення 2) - 17), при розгляді їх відповідних залежностей; до їх фармацевтично прийнятних солей; та до застосування таких сполук, як додатково описано нижче. Для уникнення неправильного тлумачення слід відмітити, зокрема, що наступні варіанти здійснення, які відносяться до сполук Формули (I), таким чином можливі та мають на увазі та даним конкретню розкриваються у індивідуалізованій формі:

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

13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+8+4+1, 13+8+5+1, 13+8+6+1, 13+8+7+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 13+9+3+1,  
 13+9+4+1, 13+9+5+1, 13+9+6+1, 13+9+7+1, 13+10+1, 13+10+2+1, 13+10+3+1, 13+10+4+1,  
 13+10+5+1, 13+10+6+1, 13+10+7+1, 13+11+1, 13+11+2+1, 13+11+3+1, 13+11+4+1, 13+11+5+1,  
 13+11+6+1, 13+11+7+1, 13+11+8+1, 13+11+8+2+1, 13+11+8+3+1, 13+11+8+4+1, 13+11+8+5+1,  
 5 13+11+8+6+1, 13+11+8+7+1, 13+11+9+1, 13+11+9+2+1, 13+11+9+3+1, 13+11+9+4+1,  
 13+11+9+5+1, 13+11+9+6+1, 13+11+9+7+1, 13+11+10+1, 13+11+10+2+1, 13+11+10+3+1,  
 13+11+10+4+1, 13+11+10+5+1, 13+11+10+6+1, 13+11+10+7+1, 13+12+1, 13+12+2+1, 13+12+3+1,  
 13+12+4+1, 13+12+5+1, 13+12+6+1, 13+12+7+1, 13+12+8+1, 13+12+8+2+1, 13+12+8+3+1,  
 13+12+8+4+1, 13+12+8+5+1, 13+12+8+6+1, 13+12+8+7+1, 13+12+9+1, 13+12+9+2+1,  
 10 13+12+9+3+1, 13+12+9+4+1, 13+12+9+5+1, 13+12+9+6+1, 13+12+9+7+1, 13+12+10+1,  
 13+12+10+2+1, 13+12+10+3+1, 13+12+10+4+1, 13+12+10+5+1, 13+12+10+6+1, 13+12+10+7+1,  
 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+4+1, 14+5+1, 14+6+1, 14+7+1, 14+8+1, 14+8+2+1, 14+8+3+1,  
 14+8+4+1, 14+8+5+1, 14+8+6+1, 14+8+7+1, 14+9+1, 14+9+2+1, 14+9+3+1, 14+9+4+1, 14+9+5+1,  
 14+9+6+1, 14+9+7+1, 14+10+1, 14+10+2+1, 14+10+3+1, 14+10+4+1, 14+10+5+1, 14+10+6+1,  
 15 14+10+7+1, 14+11+1, 14+11+2+1, 14+11+3+1, 14+11+4+1, 14+11+5+1, 14+11+6+1, 14+11+7+1,  
 14+11+8+1, 14+11+8+2+1, 14+11+8+3+1, 14+11+8+4+1, 14+11+8+5+1, 14+11+8+6+1,  
 14+11+8+7+1, 14+11+9+1, 14+11+9+2+1, 14+11+9+3+1, 14+11+9+4+1, 14+11+9+5+1,  
 14+11+9+6+1, 14+11+9+7+1, 14+11+10+1, 14+11+10+2+1, 14+11+10+3+1, 14+11+10+4+1,  
 14+11+10+5+1, 14+11+10+6+1, 14+11+10+7+1, 14+12+1, 14+12+2+1, 14+12+3+1, 14+12+4+1,  
 20 14+12+5+1, 14+12+6+1, 14+12+7+1, 14+12+8+1, 14+12+8+2+1, 14+12+8+3+1, 14+12+8+4+1,  
 14+12+8+5+1, 14+12+8+6+1, 14+12+8+7+1, 14+12+9+1, 14+12+9+2+1, 14+12+9+3+1,  
 14+12+9+4+1, 14+12+9+5+1, 14+12+9+6+1, 14+12+9+7+1, 14+12+10+1, 14+12+10+2+1,  
 14+12+10+3+1, 14+12+10+4+1, 14+12+10+5+1, 14+12+10+6+1, 14+12+10+7+1, 15+1, 15+2+1,  
 15+3+1, 15+4+1, 15+5+1, 15+6+1, 15+7+1, 15+8+1, 15+8+2+1, 15+8+3+1, 15+8+4+1, 15+8+5+1,  
 25 15+8+6+1, 15+8+7+1, 15+9+1, 15+9+2+1, 15+9+3+1, 15+9+4+1, 15+9+5+1, 15+9+6+1, 15+9+7+1,  
 15+10+1, 15+10+2+1, 15+10+3+1, 15+10+4+1, 15+10+5+1, 15+10+6+1, 15+10+7+1, 15+11+1,  
 15+11+2+1, 15+11+3+1, 15+11+4+1, 15+11+5+1, 15+11+6+1, 15+11+7+1, 15+11+8+1,  
 15+11+8+2+1, 15+11+8+3+1, 15+11+8+4+1, 15+11+8+5+1, 15+11+8+6+1, 15+11+8+7+1,  
 15+11+9+1, 15+11+9+2+1, 15+11+9+3+1, 15+11+9+4+1, 15+11+9+5+1, 15+11+9+6+1,  
 30 15+11+9+7+1, 15+11+10+1, 15+11+10+2+1, 15+11+10+3+1, 15+11+10+4+1, 15+11+10+5+1,  
 15+11+10+6+1, 15+11+10+7+1, 15+12+1, 15+12+2+1, 15+12+3+1, 15+12+4+1, 15+12+5+1,  
 15+12+6+1, 15+12+7+1, 15+12+8+1, 15+12+8+2+1, 15+12+8+3+1, 15+12+8+4+1, 15+12+8+5+1,  
 15+12+8+6+1, 15+12+8+7+1, 15+12+9+1, 15+12+9+2+1, 15+12+9+3+1, 15+12+9+4+1,  
 15+12+9+5+1, 15+12+9+6+1, 15+12+9+7+1, 15+12+10+1, 15+12+10+2+1, 15+12+10+3+1,  
 35 15+12+10+4+1, 15+12+10+5+1, 15+12+10+6+1, 15+12+10+7+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+4+1,  
 16+5+1, 16+6+1, 16+7+1, 16+8+1, 16+8+2+1, 16+8+3+1, 16+8+4+1, 16+8+5+1, 16+8+6+1,  
 16+8+7+1, 16+9+1, 16+9+2+1, 16+9+3+1, 16+9+4+1, 16+9+5+1, 16+9+6+1, 16+9+7+1, 16+10+1,  
 16+10+2+1, 16+10+3+1, 16+10+4+1, 16+10+5+1, 16+10+6+1, 16+10+7+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1,  
 17+4+1, 17+5+1, 17+6+1, 17+7+1, 17+8+1, 17+8+2+1, 17+8+3+1, 17+8+4+1, 17+8+5+1, 17+8+6+1,  
 40 17+8+7+1, 17+9+1, 17+9+2+1, 17+9+3+1, 17+9+4+1, 17+9+5+1, 17+9+6+1, 17+9+7+1, 17+10+1,  
 17+10+2+1, 17+10+3+1, 17+10+4+1, 17+10+5+1, 17+10+6+1, 17+10+7+1, 17+11+1, 17+11+2+1,  
 17+11+3+1, 17+11+4+1, 17+11+5+1, 17+11+6+1, 17+11+7+1, 17+11+8+1, 17+11+8+2+1,  
 17+11+8+3+1, 17+11+8+4+1, 17+11+8+5+1, 17+11+8+6+1, 17+11+8+7+1, 17+11+9+1,  
 17+11+9+2+1, 17+11+9+3+1, 17+11+9+4+1, 17+11+9+5+1, 17+11+9+6+1, 17+11+9+7+1,  
 45 17+11+10+1, 17+11+10+2+1, 17+11+10+3+1, 17+11+10+4+1, 17+11+10+5+1, 17+11+10+6+1,  
 17+11+10+7+1, 17+12+1, 17+12+2+1, 17+12+3+1, 17+12+4+1, 17+12+5+1, 17+12+6+1,  
 17+12+7+1, 17+12+8+1, 17+12+8+2+1, 17+12+8+3+1, 17+12+8+4+1, 17+12+8+5+1, 17+12+8+6+1,  
 17+12+8+7+1, 17+12+9+1, 17+12+9+2+1, 17+12+9+3+1, 17+12+9+4+1, 17+12+9+5+1,  
 17+12+9+6+1, 17+12+9+7+1, 17+12+10+1, 17+12+10+2+1, 17+12+10+3+1, 17+12+10+4+1,  
 50 17+12+10+5+1, 17+12+10+6+1, 17+12+10+7+1, 17+13+1, 17+13+2+1, 17+13+3+1, 17+13+4+1,  
 17+13+5+1, 17+13+6+1, 17+13+7+1, 17+13+8+1, 17+13+8+2+1, 17+13+8+3+1, 17+13+8+4+1,  
 17+13+8+5+1, 17+13+8+6+1, 17+13+8+7+1, 17+13+9+1, 17+13+9+2+1, 17+13+9+3+1,  
 17+13+9+4+1, 17+13+9+5+1, 17+13+9+6+1, 17+13+9+7+1, 17+13+10+1, 17+13+10+2+1,  
 17+13+10+3+1, 17+13+10+4+1, 17+13+10+5+1, 17+13+10+6+1, 17+13+10+7+1, 17+13+11+1,  
 55 17+13+11+2+1, 17+13+11+3+1, 17+13+11+4+1, 17+13+11+5+1, 17+13+11+6+1, 17+13+11+7+1,  
 17+13+11+8+1, 17+13+11+8+2+1, 17+13+11+8+3+1, 17+13+11+8+4+1, 17+13+11+8+5+1,  
 17+13+11+8+6+1, 17+13+11+8+7+1, 17+13+11+9+1, 17+13+11+9+2+1, 17+13+11+9+3+1,  
 17+13+11+9+4+1, 17+13+11+9+5+1, 17+13+11+9+6+1, 17+13+11+9+7+1, 17+13+11+10+1,  
 17+13+11+10+2+1, 17+13+11+10+3+1, 17+13+11+10+4+1, 17+13+11+10+5+1, 17+13+11+10+6+1,  
 60 17+13+11+10+7+1, 17+13+12+1, 17+13+12+2+1, 17+13+12+3+1, 17+13+12+4+1, 17+13+12+5+1,

- 17+13+12+6+1, 17+13+12+7+1, 17+13+12+8+1, 17+13+12+8+2+1, 17+13+12+8+3+1,  
 17+13+12+8+4+1, 17+13+12+8+5+1, 17+13+12+8+6+1, 17+13+12+8+7+1, 17+13+12+9+1,  
 17+13+12+9+2+1, 17+13+12+9+3+1, 17+13+12+9+4+1, 17+13+12+9+5+1, 17+13+12+9+6+1,  
 17+13+12+9+7+1, 17+13+12+10+1, 17+13+12+10+2+1, 17+13+12+10+3+1, 17+13+12+10+4+1,  
 5 17+13+12+10+5+1, 17+13+12+10+6+1, 17+13+12+10+7+1, 17+14+1, 17+14+2+1, 17+14+3+1,  
 17+14+4+1, 17+14+5+1, 17+14+6+1, 17+14+7+1, 17+14+8+1, 17+14+8+2+1, 17+14+8+3+1,  
 17+14+8+4+1, 17+14+8+5+1, 17+14+8+6+1, 17+14+8+7+1, 17+14+9+1, 17+14+9+2+1,  
 17+14+9+3+1, 17+14+9+4+1, 17+14+9+5+1, 17+14+9+6+1, 17+14+9+7+1, 17+14+10+1,  
 10 17+14+10+2+1, 17+14+10+3+1, 17+14+10+4+1, 17+14+10+5+1, 17+14+10+6+1, 17+14+10+7+1,  
 17+14+11+1, 17+14+11+2+1, 17+14+11+3+1, 17+14+11+4+1, 17+14+11+5+1, 17+14+11+6+1,  
 17+14+11+7+1, 17+14+11+8+1, 17+14+11+8+2+1, 17+14+11+8+3+1, 17+14+11+8+4+1,  
 17+14+11+8+5+1, 17+14+11+8+6+1, 17+14+11+8+7+1, 17+14+11+9+1, 17+14+11+9+2+1,  
 17+14+11+9+3+1, 17+14+11+9+4+1, 17+14+11+9+5+1, 17+14+11+9+6+1, 17+14+11+9+7+1,  
 17+14+11+10+1, 17+14+11+10+2+1, 17+14+11+10+3+1, 17+14+11+10+4+1, 17+14+11+10+5+1,  
 15 17+14+11+10+6+1, 17+14+11+10+7+1, 17+14+12+1, 17+14+12+2+1, 17+14+12+3+1,  
 17+14+12+4+1, 17+14+12+5+1, 17+14+12+6+1, 17+14+12+7+1, 17+14+12+8+1, 17+14+12+8+2+1,  
 17+14+12+8+3+1, 17+14+12+8+4+1, 17+14+12+8+5+1, 17+14+12+8+6+1, 17+14+12+8+7+1,  
 17+14+12+9+1, 17+14+12+9+2+1, 17+14+12+9+3+1, 17+14+12+9+4+1, 17+14+12+9+5+1,  
 17+14+12+9+6+1, 17+14+12+9+7+1, 17+14+12+10+1, 17+14+12+10+2+1, 17+14+12+10+3+1,  
 20 17+14+12+10+4+1, 17+14+12+10+5+1, 17+14+12+10+6+1, 17+14+12+10+7+1, 17+15+1,  
 17+15+2+1, 17+15+3+1, 17+15+4+1, 17+15+5+1, 17+15+6+1, 17+15+7+1, 17+15+8+1,  
 17+15+8+2+1, 17+15+8+3+1, 17+15+8+4+1, 17+15+8+5+1, 17+15+8+6+1, 17+15+8+7+1,  
 17+15+9+1, 17+15+9+2+1, 17+15+9+3+1, 17+15+9+4+1, 17+15+9+5+1, 17+15+9+6+1,  
 17+15+9+7+1, 17+15+10+1, 17+15+10+2+1, 17+15+10+3+1, 17+15+10+4+1, 17+15+10+5+1,  
 25 17+15+10+6+1, 17+15+10+7+1, 17+15+11+1, 17+15+11+2+1, 17+15+11+3+1, 17+15+11+4+1,  
 17+15+11+5+1, 17+15+11+6+1, 17+15+11+7+1, 17+15+11+8+1, 17+15+11+8+2+1,  
 17+15+11+8+3+1, 17+15+11+8+4+1, 17+15+11+8+5+1, 17+15+11+8+6+1, 17+15+11+8+7+1,  
 17+15+11+9+1, 17+15+11+9+2+1, 17+15+11+9+3+1, 17+15+11+9+4+1, 17+15+11+9+5+1,  
 17+15+11+9+6+1, 17+15+11+9+7+1, 17+15+11+10+1, 17+15+11+10+2+1, 17+15+11+10+3+1,  
 30 17+15+11+10+4+1, 17+15+11+10+5+1, 17+15+11+10+6+1, 17+15+11+10+7+1, 17+15+12+1,  
 17+15+12+2+1, 17+15+12+3+1, 17+15+12+4+1, 17+15+12+5+1, 17+15+12+6+1, 17+15+12+7+1,  
 17+15+12+8+1, 17+15+12+8+2+1, 17+15+12+8+3+1, 17+15+12+8+4+1, 17+15+12+8+5+1,  
 17+15+12+8+6+1, 17+15+12+8+7+1, 17+15+12+9+1, 17+15+12+9+2+1, 17+15+12+9+3+1,  
 17+15+12+9+4+1, 17+15+12+9+5+1, 17+15+12+9+6+1, 17+15+12+9+7+1, 17+15+12+10+1,  
 35 17+15+12+10+2+1, 17+15+12+10+3+1, 17+15+12+10+4+1, 17+15+12+10+5+1, 17+15+12+10+6+1,  
 17+15+12+10+7+1, 17+16+1, 17+16+2+1, 17+16+3+1, 17+16+4+1, 17+16+5+1, 17+16+6+1,  
 17+16+7+1, 17+16+8+1, 17+16+8+2+1, 17+16+8+3+1, 17+16+8+4+1, 17+16+8+5+1, 17+16+8+6+1,  
 17+16+8+7+1, 17+16+9+1, 17+16+9+2+1, 17+16+9+3+1, 17+16+9+4+1, 17+16+9+5+1,  
 17+16+9+6+1, 17+16+9+7+1, 17+16+10+1, 17+16+10+2+1, 17+16+10+3+1, 17+16+10+4+1,  
 40 17+16+10+5+1, 17+16+10+6+1, 17+16+10+7+1.

У наведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, у той час як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Іншими словами, "17+16+7+1", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 17), залежного від варіанту здійснення 16), залежного від варіанту здійснення 7), залежного від варіанту здійснення 1), тобто варіант здійснення "17+16+7+1" відповідає сполукам Формулі (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), додатково обмеженим усіма ознаками варіантів здійснення 7), 16) та 17).

19) Інший варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), які вибирають з наступних сполук:

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-бензил-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорбензил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-етинілбензил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;





(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-етил-1H-піразол-5-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

10 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-індол-2-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

15 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

20 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

25 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорбензил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

30 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

35 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,4-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

40 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід; та

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід.

20) На додаток до сполук, перерахованих у варіанті здійснення 19), додаткові сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з наступних сполук:

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

55 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((6-фтор-3-метоксихіноксалін-5-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-хлорхінолін-2-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;















(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-морфолінофеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід; та

5 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-((3-гідроксипропіл)-аміно)феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід.

10 Сполуки Формули (I) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 20) та їх фармацевтично прийнятні солі можна використовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального (такого як, зокрема, перорального, наприклад, у формі таблетки або капсули) або парентерального введення (включаючи місцеве нанесення або інгаляцію).

15 Виготовлення фармацевтичних композицій можна здійснювати за способом, відомим будь-якому спеціалісту у 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 у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, у галенову лікарську форму разом з придатними, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями та, за необхідності, звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами.

20 Даний винахід також відноситься до способу попередження/профілактики або лікування захворювання або розладу, згаданого у даній заявці, що включає введення суб'єкту фармацевтично активної кількості сполуки Формули (I) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 20). У підваріанті здійснення винаходу, кількість, що вводиться, знаходиться у діапазоні від 1 мг до 1000 мг на добу.

25 Для уникнення неправильного тлумачення слід відмітити, що якщо сполуки описуються як придатні для попередження/профілактики або лікування певних захворювань, такі сполуки також придатні для застосування для приготування лікарського засобу для попередження/профілактики або лікування зазначених захворювань. Подібним чином, такі сполуки також придатні для способу попередження/профілактики або лікування таких захворювань, що включає введення суб'єкту (савцю, зокрема, людині), який цього потребує, ефективною кількістю такої сполуки.

30 21) Інший варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 20), які є придатними для попередження/профілактики або лікування захворювань та розладів, які мають відношення до зв'язування галектину-3 з природними лігандами.

35 Такими захворюваннями та розладами, які мають відношення до зв'язування Gal-3 з природними лігандами, є, зокрема, захворювання та розлади, при яких є корисним інгібування фізіологічної активності Gal-3, такі як захворювання, у яких Gal-3 рецептор приймає участь, є залученим у етіологію або патологію захворювання, або ж яким-небудь іншим чином асоційований з щонайменше одним симптомом захворювання.

40 Захворювання або розлади, які мають відношення до зв'язування галектину-3 з природними лігандами, зокрема, можуть бути визначені як такі, що включають:

фіброз органів, який включає:

45 - усі форми фіброзу легень/пульмонального фіброзу, включаючи усі форми фіброзуючих інтерстиціальних захворювань легень, зокрема, ідіопатичний пульмональний фіброз (який альтернативно називається криптогенний фіброзуючий альвеоліт); 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 опромінюванням фіброз; індукований кремнеземом пульмональний фіброз; індукований азбестом пульмональний фіброз; та фіброз плеври;

50 - ренальний фіброз/фіброз нирок, включаючи ренальний фіброз, викликаний/асоційований з хронічним захворюванням нирок (СКД), (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;

60 - усі форми фіброзу печінки/гепатичного фіброзу (асоційованого або не асоційованого з портальною гіпертензією), включаючи цироз, алкогольний фіброз печінки, неалкогольний стеатогепатит, пошкодження жовчних проток, первинний біліарний цироз (також відомий як

первинний біліарний холангіт), індукований інфекцією або вірусом фіброз печінки (наприклад, індукований хронічною ВГС інфекцією), та аутоімунний гепатит;

- усі форми фіброзу серця/кардіального фіброзу, включаючи фіброз серця/кардіальний фіброз, асоційований з серцево-судинними захворюваннями, серцевою недостатністю, хворобою Фабрі, СКД; діабетом, гіпертензією або гіперхолестеринемією;

- фіброз кишечника, включаючи фіброз кишечника, вторинний до SSc, та 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, періваскулярний та артеріальний фіброз; а також формування рубцьової тканини, хворобу Пейроні, спайки черевної порожнини або кишечника, фіброз сечового міхуру, фіброз порожнини носа, та фіброз, опосередкований фібробластами;

(гострі або хронічні) захворювання та розлади 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, синдром 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 (зокрема, неалкогольний стеатогепатит), викликану/асоційовану з ожирінням, метаболічним синдромом або діабетом 2 типу; захворювання кровеносних 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) [зокрема СКД стадій 1-5 у відповідності з визначенням Правил Міжнародного консорціуму щодо покращення глобальних результатів лікування хвороб нирок (KDIGO)], зокрема, СКД (зокрема, цих стадій), викликане/асоційоване з захворюваннями серця (що також називається кардіоренальним синдромом типу 1 та типу 2), або викликане/асоційоване з гіпертензією, або викликане/асоційоване з діабетом (що також називається діабетична хвороба нирок (DKD), включаючи DKD, асоційовану з гіпертензією), де такий діабет, зокрема, є діабетом 1 або 2 типу), або викликане/асоційоване із запальними захворюваннями та розладами (таке як гломерулонефрит та гломерулонефрит, вторинний до системних запальних захворювань, таким як SLE або SSc, тубулоінтерстиціальний нефрит, васкуліт, сепсис, інфекція сечовивідних шляхів), або викликане/асоційоване з полікістозною хворобою нирок, або викликане/асоційоване з нефропатією, обумовленою ускладненням відтоку сечі (включаючи каміння, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, рак передміхурової залози, ретроперитонеальну пухлину малого таза), або викликане/асоційоване з симптомами, асоційованими з нейрогенним сечовим міхуром); а також гостра та хронічна ниркова недостатність;

серцево-судинні захворювання та розлади (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 злякисним новоутворенням; аневризму та розшарування стінки аорти, викликані/асоційовані з похилим віком, гіпертензією, синдромом Марфана, вродженими вадами серця, запальними або інфекційними захворюваннями; цереброваскулярну хворобу, викликану/асоційовану з гіпертензією, фібриляцією передсердь, гіперхолестеринемією, діабетом, похилим віком; коронарну хворобу

серцево-судинні захворювання та розлади (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 злякисним новоутворенням; аневризму та розшарування стінки аорти, викликані/асоційовані з похилим віком, гіпертензією, синдромом Марфана, вродженими вадами серця, запальними або інфекційними захворюваннями; цереброваскулярну хворобу, викликану/асоційовану з гіпертензією, фібриляцією передсердь, гіперхолестеринемією, діабетом, похилим віком; коронарну хворобу

серцево-судинні захворювання та розлади (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 злякисним новоутворенням; аневризму та розшарування стінки аорти, викликані/асоційовані з похилим віком, гіпертензією, синдромом Марфана, вродженими вадами серця, запальними або інфекційними захворюваннями; цереброваскулярну хворобу, викликану/асоційовану з гіпертензією, фібриляцією передсердь, гіперхолестеринемією, діабетом, похилим віком; коронарну хворобу

серцево-судинні захворювання та розлади (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 злякисним новоутворенням; аневризму та розшарування стінки аорти, викликані/асоційовані з похилим віком, гіпертензією, синдромом Марфана, вродженими вадами серця, запальними або інфекційними захворюваннями; цереброваскулярну хворобу, викликану/асоційовану з гіпертензією, фібриляцією передсердь, гіперхолестеринемією, діабетом, похилим віком; коронарну хворобу

серцево-судинні захворювання та розлади (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 злякисним новоутворенням; аневризму та розшарування стінки аорти, викликані/асоційовані з похилим віком, гіпертензією, синдромом Марфана, вродженими вадами серця, запальними або інфекційними захворюваннями; цереброваскулярну хворобу, викликану/асоційовану з гіпертензією, фібриляцією передсердь, гіперхолестеринемією, діабетом, похилим віком; коронарну хворобу

серцево-судинні захворювання та розлади (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 злякисним новоутворенням; аневризму та розшарування стінки аорти, викликані/асоційовані з похилим віком, гіпертензією, синдромом Марфана, вродженими вадами серця, запальними або 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 (зокрема, СКД стадій 1-5 у відповідності з визначенням Правил Міжнародного консорціуму щодо покращення глобальних результатів лікування хвороб нирок (KDIGO)); ревматична хвороба серця, викликана/асоційована з бактеріальною інфекцією; пухлини серця та судин; кардіоміопатія та аритмія; вада клапану серця (включаючи кальциноз клапану та дегенеративний аортальний стеноз); запальне захворювання серця, викликане/асоційоване з інфекцією, кардитом, гломерулонефритом, злоякісним новоутворенням; серцева недостатність (HF), яка визначається як така, що включає, зокрема, застійну HF, включаючи, зокрема, систолічну HF/HF зі зниженою фракцією викиду (HFrEF), та діастолічну HF/HF із збереженою фракцією викиду (HFpEF);

інтерстиціальні захворювання та розлади легень (включаючи пов'язане з палінням 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);

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

запальні та аутоімунні захворювання та розлади, включаючи хронічні та гострі запальні та аутоімунні захворювання та розлади (зокрема, включаючи сепсис, Q-риккетсіоз, 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 з 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 розлади шлунково-кишкового тракту (включаючи синдром подразненого кишечника (IBS), запальне захворювання кишечника (IBD), гастрит та аномальну секрецію підшлункової залози);

захворювання та розлади підшлункової залози (включаючи панкреатит, наприклад, асоційований з кистозним фіброзом);

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

захворювання та розлади головного мозку (включаючи інсульт та крововилив у мозок);

невропатичний біль та периферична невропатія;

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

відторгнення трансплантату, включаючи відторгнення трансплантованих органів, таких як нирки, печінка, серце, легеня, підшлункова залоза, рогівка та шкіра; хвороби "трансплантат проти хазяїна", обумовлені трансплантацією гематопоетичних стовбурових клітин; хронічне відторгнення алотрансплантату та хронічна васкулопатія алотрансплантату; та наслідки такого відторгнення трансплантату.

22) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування фіброзу органів, включаючи фіброз печінки/гепатичний фіброз, ренальний фіброз/фіброз нирок, фіброз легень/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; та фіброзних ускладнень після трансплантації органів.

23) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування серцево-судинних захворювань та розладів.

5 24) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування гострого ниркового ушкодження та хронічного захворювання нирок (СКД).

10 25) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування (гострих або хронічних) захворювань та розладів печінки.

26) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування інтерстиціальних захворювань та розладів легень.

15 27) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування очних захворювань та розладів.

20 28) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування клітино-проліферативних захворювань та злоякісних новоутворень.

25 29) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування хронічних або гострих запальних та аутоімунних захворювань та розладів.

30 30) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування захворювань та розладів шлунково-кишкового тракту.

31) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування захворювань та розладів підшлункової залози.

35 32) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування захворювань та розладів, асоційованих з аномальним ангиогенезом.

40 33) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування захворювань та розладів головного мозку.

34) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування невропатичного болю та периферичної невропатії.

45 35) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування у відповідності з варіантом здійснення 21), де зазначені сполуки призначені для застосування для лікування відторгнення трансплантату.

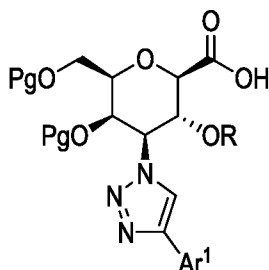
Одержання сполук Формули (I):

Сполуки Формули (I) можна отримати за допомогою добре відомих літературних методів, за допомогою методів, приведених нижче, за допомогою методів, приведених у експериментальному розділі нижче, або за допомогою аналогічних методів. Оптимальні умови реакцій можуть варіюватися в залежності від конкретно використовуваних реагентів або розчинників, але такі умови може визначити фахівець у даній галузі за допомогою рутинних методик оптимізації. У деяких випадках порядок проведення наступних реакційних схем та/або стадій конкретної реакції можна варіювати для того, щоб сприяти перебігу реакції або уникнути небажаних побічних продуктів. У загальній послідовності реакцій, викладеній нижче, ціле число  $n$  та родові групи  $R^1$ ,  $L$ ,  $Ar^1$  та  $Ar^2$  є такими, як визначено для Формули (I). Інші скорочення, використовувані у даній заявці, визначені явним чином або є такими, як визначено у експериментальному розділі. У деяких випадках родові групи  $R^1$ ,  $L$ ,  $Ar^1$  та  $Ar^2$  можуть бути несумісними з сукупністю інших груп, проілюстрованою на схемах нижче, та тому будуть потребувати використання захисних груп (Pg). Використання захисних груп добре відоме у даній галузі техніки (див., наприклад, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M.

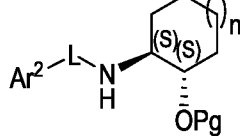
Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для цілей даного обговорення буде матися на увазі, що такі захисні групи за необхідності знаходяться на своїх місцях. У деяких випадках кінцевий продукт можна додатково модифікувати, наприклад, шляхом маніпулювання із замісниками з одержанням нового кінцевого продукту. Ці маніпуляції можуть включати, без обмеження перерахованими, відновлення, окислення, алкілювання, ацилювання, гідроліз та каталізовані перехідним металом реакції крос-сполучення, які добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Отримані сполуки також можна перетворити у солі, зокрема, фармацевтично прийнятні солі, за допомогою способу, відомого *per se*.

Сполуки Формули (I) даного винаходу можна отримати у відповідності із загальною послідовністю реакцій, викладеною нижче. Описані лише деякі з можливих шляхів синтезу, що приводять до сполук Формули (I).

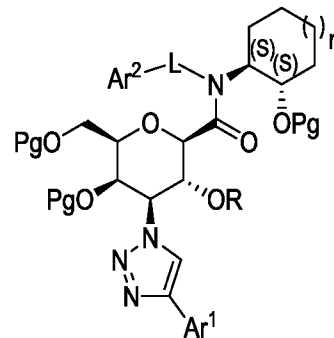
Сполуки Формули (I) отримують шляхом сполучення сполуки Структури 1, де R означає або водень, підходящу захисну групу (Pg), або R<sup>1</sup> (як визначено для Формули (I)) із сполукою Структури 2 з одержанням сполуки Структури 3. Реакцію сполучення виконують з використанням стандартних умов пептидного сполучення, таких як застосування DCC, НОВТ або ТЗР у присутності основи, такої як TEA або DIPEA, у підходящому розчиннику, такому як ДХМ або ДМФА або їх суміші. Альтернативно, можна використовувати POCl<sub>3</sub> з піридином у якості основи. У Структурах 2 та 3, Pg означає підходящу захисну групу, таку як ацетильна, триметилсилільна (TMS) або трет-бутилдиметилсилільна (TBS) група, або бензильна група, які добре відомі фахівцю у даній галузі техніки. Гідрокси групи у положенні 4 та 6 Структури 1 можуть бути захищені циклічними захисними групами, такими як ізопропіліденільні, бензиліденільні або біс-трет-бутилсилільні групи. R означає або водень, підходящу захисну групу (Pg), або R<sup>1</sup> (як визначено для Формули (I)). Потім зі сполук Структури 3 можна зняти захист з одержанням сполук Формули (I).



Структура 1

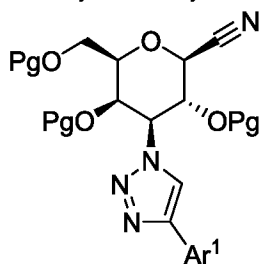


Структура 2

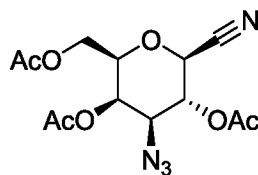


Структура 3

У випадку, коли Pg являє собою ацильну захисну групу, таку захисну групу можна відщепити у стандартних умовах, наприклад, водою або спиртом у присутності або за відсутності додаткових розчинників, таких як ТГФ, діоксан та т. п. та у присутності основи, такої як K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, LiOH. У випадку, коли така захисна група являє собою бензильну групу, захисну групу можна відщепити, наприклад, воднем у присутності каталізатору, такого як Pd/C, PtO<sub>2</sub> у метанолі, EA, ТГФ і т. п., або їх суміші, або BBr<sub>3</sub> у розчиннику, такому як ДХМ. У випадку, коли така захисна група являє собою TMS або TBS, захисну групу відщеплюють з використанням фторид-іонів, наприклад, TBAF або HF у піридині. Альтернативно, силільні захисні групи видаляють у слабкокислих умовах, таких як водний розчин оцтової кислоти, при температурі від к. т. до температури дефлегмації. У випадку, коли Pg означає циклічну захисну групу, таку як ізопропіліденільна, бензиліденільна та біс-трет-бутилсилільна групи, відщеплення можна виконати у кислих умовах з використанням водного розчину оцтової кислоти або ТФОК.



Структура 4



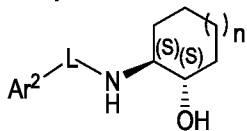
Структура 5



Структура 6

Сполуки Структури 1 отримують шляхом гідролізу нітрильної функції у Структурі 4 до карбонової кислоти у водних кислотних (конц. HCl) або основних (NaOH) умовах при

температурах між 20 та 100 °С, що супроводжують встановленням підходящого захисту або модифікацією вільних гідроксильних груп. Сполуки Структури 4 у свою чергу отримують, наприклад, за реакцією сполуки Структури 5 із сполукою Структури 6 у присутності  $\text{CuI}$  та  $\text{DIPEA}$  у розчинниках, таких як ТГФ або ДМФА (Click Chemistry in Glycoscience: New Development and Strategies, 1-е видання, 2013, John Wiley & Sons), альтернативно реакцію можна провести у доступному для придбання реакторі безперервної дії (Varourtec), використовуючи мідну спіраль, у розчиннику, такому як ТГФ. Сполуки Структури 6 або доступні для придбання, або можна отримати у відповідності з методиками, відомими фахівцю у даній галузі техніки (Synthesis 2011, 22, 3604-3611). Сполуки Структури 5 можна отримати з відповідних похідних гулофуранози за допомогою способів, добре відомих фахівцю у даній галузі техніки (Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67; Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 1911-2013).



Структура 7

Сполуки Структури 2 отримують шляхом захисту сполук Структури 7 підходящою захисною силільною групою у стандартних умовах. Сполуки Структури 7 отримують за допомогою функціоналізації (1S, 2S)-транс-2-аміноциклогексанолу або (1S, 2S)-транс-2-аміноциклогептанолу, наприклад, шляхом відновного амінування з використанням підходящого карбонільного компоненту та відновнику, такого як  $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$  або  $\text{NaCNBH}_3$ , у підходящому розчиннику, такому як ДХМ, MeOH, ТГФ, ДМФА або їх суміші. Альтернативно, сполуки Структури 7 отримують за реакцією циклогексеноксиду або циклогептеноксиду з аміном. Ця реакція приводить до утворення або рацемічних транс-аміноспиртів, або, при її проведенні з підходящим каталізатором, таким як описаний у Org. Lett. 2014, 16, 2798-2801, забезпечує енантімерно збагачені похідні. У випадку, коли сполуки Структури 7 використовують у рацемічній формі, діастереомери Структури 3 або Формули 1 можуть бути розділені після сполучення зі сполуками Структури 1, використовуючи методи, які добре відомі фахівцю у даній галузі техніки, такі як хіральна препаративна ВЕРХ або колонкова хроматографія на  $\text{SiO}_2$ .

У випадках, коли сполуки Формули (I) отримують у вигляді сумішей стереоізомерів, стереоізомери можуть бути розділені за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням ахіральних або хіральних нерухомих фаз, таких як колонка Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм, або Daicel ChiralCel OJ-H (5-10 мкм), колонка Daicel ChiralPak IH (5 мкм) або AS-H (5 мкм) або IB (5 мкм), відповідно. Типові умови хіральної ВЕРХ являють собою ізократичну суміш елюенту А ( $\text{CO}_2$ ) та елюенту В (ДХМ/MeOH, 0,1 %  $\text{Et}_2\text{NH}$  у EtOH, MeOH, EtOH), при швидкості потоку від 0,8 до 160 мл/хвил.).

#### Експериментальний розділ

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

Усі температури вказані у °С. Доступні для придбання вихідні речовини використовували у тому вигляді, як вони були отримані, без додаткового очищення. Якщо не зазначено інше, усі реакції проводили у атмосфері азоту або аргону. Сполуки очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Biotage), за допомогою преп. ТШХ (ТШХ-пластини від Merck, силікагель 60 F<sub>254</sub>) або за допомогою препаративної ВЕРХ. Характеристики сполук, описані у винаході, визначали за допомогою  $^1\text{H}$ -ЯМР (Bruker Avance II, 400 МГц, Ultra ShieldTM або Bruker Avance III HD, Ascend, 500 МГц), хімічні зсуви приведені у м. ч. відносно використовуваного розчиннику; мультиплетності: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квінтуплет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br = широкий, константи взаємодії приведені у Гц; та/або за допомогою РХМС (час утримання  $t_R$  приведено у хвил.; молекулярна маса, отримана для мас-спектру, приведена у г/моль), використовуючи перераховані нижче умови.

Використовувані методи визначення характеристик:

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

#### А) РХ-МС (А):

Колонка Zorbax RRHD SB-Aq, 1,8 мкм, 2,1 × 50 мм, термостатована при 40 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А = вода + 0,04 % ТФОК; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюенту складала 0,8 мл/хвил., а характеристики складу елююючої суміші у функції часу  $t$  від початку елюювання узагальнені у таблиці нижче (між двома послідовними точками часу використовувався лінійний градієнт):

t (хвил.)	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):

5 Колонка Waters ВЕН С18, 1,8 мкм, 1,2\*50 мм, термостатована при 40 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А= вода + 13 мМ NH<sub>4</sub>ОН; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюенту складала 0,8 мл/хвил., а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблиці нижче (між двома послідовними точками часу використовувався лінійний градієнт):

t (хвил.)	0	0,01	1,20	1,90	2,00
Розчинник А (%)	95	95	5	5	95
Розчинник В (%)	5	5	95	95	5

10 Детектування: УФ на 210 нм.

Д) РХ-МС (D):

15 Колонка Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм від Waters, термостатована при 60 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А= вода + 0,05 % мурашиної кислоти; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюенту складала 1 мл/хвил., а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблиці нижче (між двома послідовними точками часу використовувався лінійний градієнт):

t (хвил.)	0	1,50	1,90	1,95	4,90	5,00
Розчинник А (%)	98	5	5	98	98	50
Розчинник В (%)	2	95	95	2	2	50

20 Детектування: УФ 214 нм.

Е) РХ-МС (E):

25 Колонка Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм від Waters, термостатована при 60 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А= вода + 0,05 % мурашиної кислоти; розчинник В = ацетонітрил + 0,045 % мурашиної кислоти. Швидкість потоку елюенту складала 1 мл/хвил., а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблиці нижче (між двома послідовними точками часу використовувався лінійний градієнт):

t (хвил.)	0	1,50	1,90	1,95	4,90	5,00
Розчинник А (%)	98	5	5	98	98	50
Розчинник В (%)	2	95	95	2	2	50

30 Детектування: УФ 214 нм

Операції очищення за допомогою препаративної РХ-МС були виконані з використанням умов, описаних нижче.

С) Препаративна РХ-МС (I):

35 Використовували колонку Waters (Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм). Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А = вода + 0,5 % розчину 25 % NH<sub>4</sub>ОН у воді; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюенту складала 75 мл/хвил., а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені у таблицях нижче (між двома послідовними точками часу використовувався лінійний градієнт):

t (хвил.)	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

40 Детектування 210 нм.

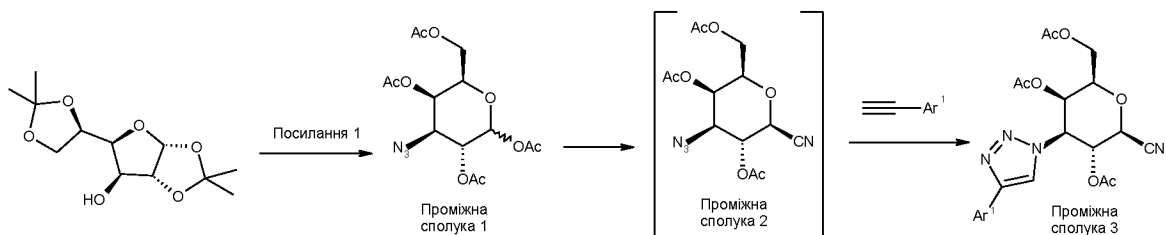
Скорочення (у контексті даної заявки):

АВТС 2,2'-азино-біс(3-етилбензотіазолін-6-сульфонова кислота

АсОН оцтова кислота

45 водн. водний

	Bu	бутил (такий як у nBuLi = н-бутиллітій)
	прибл.	приблизно
	KX	колонкова хроматографія на силікагелі
	конц.	концентрований
5	CSA	10-камфорсульфонова кислота
	DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
	ДХМ	дихлорметан
	DEAD	діетил-азодикарбоксилат
	DIPEA	N-етилдіізопропіламін
10	DMAP	4-диметиламінопіридин
	ДМФА	диметилформамід
	ДМСО	диметилсульфоксид
	EA	етилацетат
15	EDC HCl	гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду
	екв.	(молярний(-е)) еквівалент(-и)
	Et	етил
	EtOH	етанол
	Et <sub>2</sub> O	діетиловий ефір
	ФХ	флеш-хроматографія
20	год.	година(-и)
	HATU	гексафторфосфат 3-оксиду 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- b]піридинію
	гепт.	гептан
	HOBT	гідрат 1-гідроксибензотриазолу
25	ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
	в. в.	високий вакуум
	LAN	алюмогідрид літію
	LDA	діізопропіламід літію
	PX	рідинна хроматографія
30	M	молярність [моль л <sup>-1</sup> ]
	Me	метил
	MeCN	ацетонітрил
	MeOH	метанол
	МС	мас-спектроскопія
35	хвил.	хвилина(-и)
	н.	нормальність
	NaOMe	метилат натрію
	NaOtBu	трет(третинний)-бутилат натрію
	ОГ	оптична густина
40	в/н	впродовж ночі
	орг.	органічний
	p-ABSA	p-ацетамідобензолсульфонілазид
	Pd(Ph <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)
	PPh <sub>3</sub>	трифенілфосфін
45	Ph	феніл
	PTSA	p-толуолсульфонова кислота
	к. т.	кімнатна температура
	насич.	насичений
	TBME	трет-бутилметиловий ефір
50	TBTU	тетрафторборат O-бензотриазол-1-іл-N, N,N',N'-тетраметилуронію
	tBu	трет-бутил = третинний бутил
	TEA	триетиламін
	Tf	трифторметансульфонат
	ТФОК	трифтороцтова кислота
55	ТГФ	тетрагідрофуран
	TMS	триметилсиліл
	T3P	пропілфосфоновий ангідрид
	t <sub>R</sub>	час утримання
60	A-	Одержання попередників та проміжних сполук
		Для синтезу сполук були отримані наступні попередники:



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

5 (3R, 4S, 5R, 6R)-6-(ацетоксиметил)-4-азидотетрагідро-2H-піран-2,3,5-триіл триацетат синтезують з (3aR, 5S, 6S, 6aR)-5-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[2,3-d][1,3]діоксол-6-олу, слідуючи літературним методикам з Посилання "Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67" та приведеній у ній посилальній літературі.

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

Проміжну сполуку 1 (10000 мг, 26,5 ммоль, 1 екв.) розчиняють у нітрометані (4 об.) (40 мл) та порціями додають триметилсилілціанід 98 % (10,2 мл, 79,6 ммоль, 3 екв.) та діетилефірат трифториду бору (3,93 мл, 31,8 ммоль, 1,2 екв.) впродовж 30 хвил. Температуру підтримують нижче 35 °C за допомогою водяної бані. Суміш перемішують при к. т. впродовж 2 год. Суміш розподіляють між водою (400 мл), насич. водн. розчином бікарбонату (100 мл) та ТВМЕ (300 мл). Водн. фазу ще один раз екстрагують за допомогою ТВМЕ (200 мл) та орг. фази два рази промивають сумішшю вода/сольовий розчин (прибл. 5:1) та сольовим розчином, та сушать над MgSO<sub>4</sub>. ТВМЕ випарюють на роторному вакуумному випарнику при 20 °C. Сиру проміжну сполуку очищують шляхом фільтрування на SiO<sub>2</sub> (150 мл картридж, наповнений на 3/4, ДХМ/ТВМЕ 10:1). Проміжну сполуку відразу використовують на наступній стадії.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 5,47 (dd, J<sup>1</sup>=0,7 Гц, J<sup>2</sup>=3,2 Гц, 1 H), 5,17 (t, J=10,3 Гц, 1 H), 5,04 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 4,22 (dd, J<sup>1</sup>=3,2 Гц, J<sup>2</sup>=10,4 Гц, 1 H), 4,15 (ddd, J<sup>1</sup>=0,8 Гц, J<sup>2</sup>=4,5 Гц, J<sup>3</sup>=7,2 Гц, 1 H), 4,03-4,08 (m, 1 H), 3,97 (dd, J<sup>1</sup>=7,4 Гц, J<sup>2</sup>=11,7 Гц, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,15 (m, 3 H), 2,04 (s, 3 H).

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

Проміжну сполуку 2 розчиняють у ДМФА (80 мл) та додають 5-етиніл-1,2,3-трифторбензол (312 мг, 21,2 ммоль, 0,8 екв.), DIPEA (13,6 мл, 79,6 ммоль, 3 екв.) та CuI (505 мг, 2,65 ммоль, 0,1 екв.) у атмосфері N<sub>2</sub>. Жовту суміш перемішують при к. т. впродовж 1 год. Спостерігають екзотермічну реакцію. Жовтий розчин повільно виливають на воду (800 мл) та перемішують впродовж 10 хвил. Бежевий осад відфільтровують та фільтрат відкидають. Бежеву тверду речовину промивають MeOH та потім розчиняють у EA (300 мл) та перемішують впродовж 10 хвил. Тонкодисперсні Cu залишки відфільтровують та фільтрат промивають розчином NH<sub>4</sub>Cl (напівнасичений) та сольовим розчином, сушать над MgSO<sub>4</sub> та концентрують. Залишок розтирають з MeOH (прибл. 100 мл), відфільтровують та сушать у в. в. з одержанням цільової Проміжної сполуки 3a у вигляді бежевої твердої речовини.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,85 (s, 1 H), 7,81-7,85 (m, 2 H), 5,91 (m, 1 H), 5,64 (dd, J<sub>1</sub>=3,1 Гц, J<sub>2</sub>=11,0 Гц, 1 H), 5,51 (dd, J<sub>1</sub>=0,7 Гц, J<sub>2</sub>=3,0 Гц, 1 H), 5,24 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 4,43-4,46 (m, 1 H), 4,03-4,12 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 2,04 (m, 3 H), 1,94 (m, 3 H), РХМС (A): t<sub>R</sub>=0,86 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 577,28

Проміжна сполука 3b: (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-ціано-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 3a, використовуючи підходящу похідну алкіну (доступну для придбання). РХМС (A): t<sub>R</sub>=0,95 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 479,23

45 Проміжна сполука 3c: (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-(ацетоксиметил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-ціанотетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 3a, використовуючи підходящу похідну алкіну (доступну для придбання). РХМС (A): t<sub>R</sub>=1,00 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 513,28

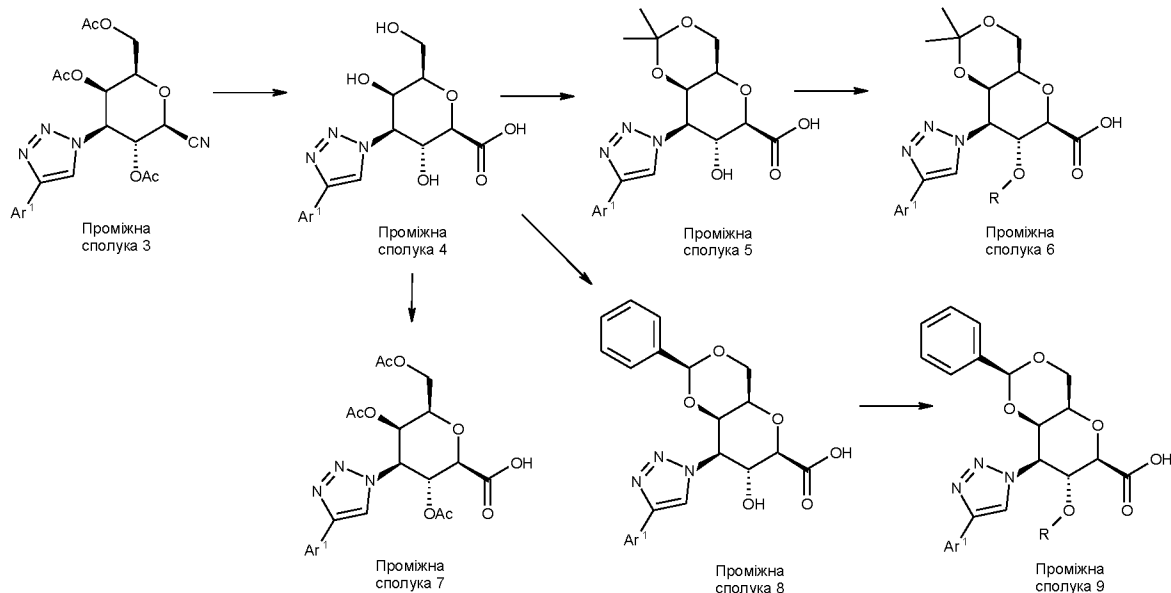
50 Проміжна сполука 3d: (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-ціано-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 3a, використовуючи підходящу похідну алкіну (доступну для придбання). РХМС (A): t<sub>R</sub>=0,98 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 493,26

Проміжна сполука 3e: (2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-2-(ацетоксиметил)-6-ціано-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 3a, використовуючи підходящу похідну алкіну (доступну для придбання). РХМС (А):  $t_R=0,91$  хвил.;  $[M+H]^+ = 461,18$

5 Проміжні сполуки 3 додатково функціоналізують, як показано на схемі нижче



Проміжна сполука 4a: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбонова кислота

10 Проміжну сполуку 3a (2800 мг, 5,64 ммоль, 1 екв.) суспендують у 25 % HCl (20,6 мл, 169 ммоль, 30 екв.) та нагрівають із зворотним холодильником впродовж 1,5 год. Розчин наносять на силікагелеву колонку MCI® (прибл. 100 мл силікагелю) з водою. Колонку елюють водою до нейтрального pH (5 фракцій по 40 мл). Сполуку потім елюють сумішшю H<sub>2</sub>O/MeCN (3:1). Фракції по 40 мл відбирають. Фракції, що містять продукт, спочатку концентрують у вакуумі для видалення MeCN та потім піддають сублімаційній сушці з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (А):  $t_R=0,59$  хвил.;  $[M+H]^+ = 390,22$

20 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,88-12,90 (br, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 7,86 (dd, J<sup>1</sup>=6,8 Гц, J<sup>2</sup>=9,1 Гц, 2 H), 5,43-5,46 (m, 1 H), 5,30 (d, J=6,2 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J<sup>1</sup>=3,0 Гц, J<sup>2</sup>=10,8 Гц, 1 H), 4,72 (d, J=0,5 Гц, 1 H), 4,36 (t, J=10,0 Гц, 1 H), 3,94 (dd, J<sup>1</sup>=3,0 Гц, J<sup>2</sup>=6,0 Гц, 1 H), 3,85 (d, J=9,4 Гц, 1 H), 3,71 (t, J=6,5 Гц, 1 H), 3,48-3,55 (m, 2 H)

Проміжна сполука 4b: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-карбонова кислота

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 4a. РХМС (А):  $t_R=0,55$  хвил.;  $[M+H]^+ = 371,90$

25 Проміжна сполука 4c: (2R, 3R, 4S, 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-карбонова кислота

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 4a. РХМС (А):  $t_R=0,64$  хвил.;  $[M+H]^+ = 406,20$

Проміжна сполука 4d: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-карбонова кислота

30 Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 4a. РХМС (А):  $t_R=0,61$  хвил.;  $[M+H]^+ = 386,17$

Проміжна сполука 4e: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-2-карбонова кислота

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 4a. РХМС (А):  $t_R=0,50$  хвил.;  $[M+H]^+ = 354,11$

35 Проміжна сполука 5a: (4aR, 6R, 7R, 8R)-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-карбонова кислота

Проміжну сполуку 4a (1780 мг, 4,57 ммоль, 1 екв.) розчиняють у ТГФ (80 мл) та додають 2,2-диметоксипропан (1,17 мл, 9,14 ммоль, 2 екв.) з наступним додаванням моногідрату PTSA (16,1 мг, 0,0914 ммоль, 0,02 екв.) при к. т.

40 Суміш нагрівають до 75 °C впродовж 1,5 год. та 20-25 мл розчинники відганяють з використанням приладу Діна-Старка. Розчин охолоджують до к. т. та потім розбавляють EA та промивають 10 % розчином лимонної кислоти, водою та сольовим розчином. Орг. шар сушать

над  $MgSO_4$ , фільтрують та концентрують при зниженому тиску з одержанням зазначеної у заголовку проміжної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

РХМС (А):  $t_R=0,8$  хвил.;  $[M+H]^+ = 430,20$

5  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$ : 12,85-13,10 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,88 (dd,  $J^1=9,1$  Гц,  $J^2=6,8$  Гц, 2 H), 5,45-5,59 (m, 1 H), 4,98 (dd,  $J^1=10,7$  Гц,  $J^2=3,4$  Гц, 1 H), 4,32-4,38 (m, 2 H), 4,01-4,03 (m, 1 H), 3,94 (d,  $J=9,3$  Гц, 1 H), 3,71-3,76 (m, 2 H), 1,32 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H)

Проміжна сполука 5b: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-гідрокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 5a. РХМС (А):  $t_R=0,76$  хвил.;  $[M+H]^+ = 412,29$

10 Проміжна сполука 5c: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-гідрокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 5a. РХМС (А):  $t_R=0,84$  хвил.;  $[M+H]^+ = 446,24$

Проміжна сполука 5d: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-гідрокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

15 Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 5a. РХМС (А):  $t_R=0,81$  хвил.;  $[M+H]^+ = 426,27$

Проміжна сполука 5e: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-гідрокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 5a. РХМС (А):  $t_R=0,72$  хвил.;  $[M+H]^+ = 394,19$

20 Проміжна сполука 6a: (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-карбонова кислота

Стадія 1: метил (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-карбоксилат

25 Розчин Проміжної сполуки 5a (3180 мг, 7,41 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (сухий) (14,8 мл) та ТГФ (сухий) (29,6 мл) охолоджують до  $0^\circ C$  та додають диметилсульфат\* 99,8 % (1,44 мл, 15,2 ммоль, 2,05 екв.) з наступним додаванням NaH (55 % дисперсія у мінеральному маслі) (622 мг, 15,6 ммоль, 2,1 екв.). Суміш перемішують при  $0^\circ C$  впродовж 30 хвил. та потім при к. т. впродовж 3 год. Суміш охолоджують до  $0^\circ C$  знову та гасять шляхом додавання насич. розчину  $NH_4Cl$ . Суміш розбавляють водою та ЕА та шари розділяють. Орг. шар промивають водою та

сольовим розчином, та водн. шар один раз повторно екстрагують за допомогою ЕА. Об'єднані орг. шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують та випарюють. Залишок осаджують з суміші ТВМЕ/гепт. та безбарвну тверду речовину відфільтровують та промивають невеликою кількістю ТВМЕ та сушать у в. в. Цільовий складний метиловий ефір виділяють у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (А):  $t_R=0,98$  хвил.;  $[M+H]^+ = 458,22$

30 \* У якості реагенту можна використовувати йодметан, що з таким же успіхом забезпечує той самий продукт.

Стадія 2: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

40 Проміжну сполуку зі стадії 1 (1546 мг, 3,38 ммоль, 1 екв.) розчиняють у суміші ТГФ/MeOH/ $H_2O$  3:2:1 (34,1 мл) та додають моногідрат гідроксид літію (217 мг, 5,07 ммоль, 1,5 екв.) при к. т.

Суміш перемішують при к. т. впродовж 4 год. Суміш розбавляють водою, підкислюють 0,1 n. HCl та два рази екстрагують за допомогою ЕА. Орг. шари промивають сольовим розчином, об'єднують, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Залишок розтирають у ТВМЕ. Білу тверду речовину відфільтровують та промивають ТВМЕ та сушать у в. в. з одержанням цільової проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (А):  $t_R=0,87$  хвил.;  $[M+H]^+ = 444,25$

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

50 До розчину Проміжної сполуки 5a (2000 мг, 4,66 ммоль, 1 екв.) та 2,6-лутидину (0,192 мл, 1,63 ммоль, 3,5 екв.) у сухому ДХМ (5 мл) краплями додають триметилсиліл трифторметансульфонат (0,255 мл, 1,4 ммоль, 3 екв.) при  $0^\circ C$ . Суміш перемішують при  $0^\circ C$  впродовж 4,5 год. Знову додають 2,6-лутидин (1,09 мл, 9,32 ммоль, 2 екв.) та триметилсиліл трифторметансульфонат (1,69 мл, 9,32 ммоль, 2 екв.) при  $0^\circ C$ , та перемішування продовжують при  $0^\circ C$ . Знову додають 2,6-лутидин (1,09 мл, 9,32 ммоль, 2 екв.) та триметилсиліл трифторметансульфонат (0,506 мл, 2,79 ммоль, 0,6 екв.), та перемішування продовжують впродовж 1 год. Суміш розбавляють ДХМ та гасять водою при  $0^\circ C$ . Шари розділяють та орг. шар один раз промивають водою та сольовим розчином. Орг. шар фільтрують через

фазорозділювач та випарюють. Сиру речовину сушать у в.в. та використовують без очищення через її нестабільність.

Проміжна сполука 6с: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідро-пірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

До розчину Проміжної сполуки 5а (50 мг, 0,116 ммоль, 1 екв.) у сухому ДХМ (1 мл) у атмосфері N<sub>2</sub> при 0 °С додають 2,6-лутидин (0,0274 мл, 0,233 ммоль, 2 екв.) з наступним додаванням трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонату (0,03 мл, 0,128 ммоль, 1,1 екв.). Помаранчевий розчин потім перемішують при 0 °С впродовж 1,5 год. Суміш перемішують при к. т. в/н. Знову додають трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонат (0,0267 мл, 0,116 ммоль, 1 екв.) та 2,6-лутидин (0,0271 мл, 0,233 ммоль, 2 екв.) при 0 °С, та суміш перемішують при 0 °С впродовж 1 год. Суміш гасять 10 % розчином лимонної кислоти та два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. шари сушать з використанням фазорозділювача та потім концентрують при зниженому тиску. Реакційну суміш розчиняють у суміші MeCN/вода 1/1 (1 мл) та обробляють HCOOH (0,5 мл). Суспензію перемішують при к. т. впродовж 1 год. та потім фільтрують. Тверду речовину очищують за допомогою ФХ, використовуючи CombiFlash (4 г SiO<sub>2</sub> колонка; градієнт: від гепт. до гепт./EA 1/2 за 15 хвил.) з одержанням цільового продукту у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (А): t<sub>R</sub>=1,07 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 544,30

Проміжна сполука 6d: (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-карбонова кислота

До розчину Проміжної сполуки 5а (500 мг, 1,16 ммоль, 1 екв.) у ДХМ (11,6 мл) та ТЕА (0,648 мл, 4,66 ммоль, 4 екв.) додають Ac<sub>2</sub>O (0,22 мл, 2,33 ммоль, 2 екв.) з наступним додаванням DMAP (14,2 мг, 0,116 ммоль, 0,1 екв.). Суміш перемішують при к. т. в/н. Суміш розбавляють водою та ДХМ. Значення рН обережно доводять до 5-6 за допомогою 10 % розчину лимонної кислоти та шари розділяють. Водн. шар один раз повторно екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані орг. шари сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та випарюють. Залишок осаджують з суміші TBME/гепт. + невелика кількість MeOH. Безбарвну тверду речовину відфільтровують та промивають TBME з одержанням цільової проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,87 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 472,11

Проміжна сполука 6е: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-ацетокси-8-(4-(3,5-дифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

Отримують зі сполуки 5b за аналогією з Проміжною сполукою 6d. РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,83 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 454,01

Проміжна сполука 6f: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-ацетокси-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

Отримують зі сполуки 5с за аналогією з Проміжною сполукою 6d. РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,90 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 487,96

Проміжна сполука 6g: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-ацетокси-8-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

Отримують зі сполуки 5d за аналогією з Проміжною сполукою 6d. РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,88 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 468,09

Проміжна сполука 6h: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-ацетокси-8-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

Отримують зі сполуки 5е за аналогією з Проміжною сполукою 6d. РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,79 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 436,04

Проміжна сполука 7а: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-діацетокси-6-(ацетоксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбонова кислота

До суспензії Проміжної сполуки 4а (1500 мг, 3,85 ммоль, 1 екв.) у Ac<sub>2</sub>O (2,04 мл, 21,2 ммоль, 5,5 екв.) додають 70 % розчин перхлорної кислоти у воді (0,00831 мл, 0,0963 ммоль, 0,025 екв.) при 0 °С. Суміш перемішують при 0 °С впродовж 5 хвил. та потім дають нагрітися до к. т. та перемішують впродовж ночі. Суміш охолоджують до 0 °С та розбавляють водою (50 мл) та ТГФ (5 мл). Суміші дають нагрітися до к. т. (26 °С, екзотермічний гідроліз).

Суміш охолоджують до 0-5 °С та осаджений продукт відфільтровують, промивають водою та сушать у в. в. впродовж ночі з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,85 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 516,13

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,38 (d, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 7,70-7,95 (m, 2 H), 5,73 (dd, J<sup>1</sup>=11,0 Гц, J<sup>2</sup>=9,5 Гц), 5,67 (dd, J<sup>1</sup>=11,1 Гц, J<sup>2</sup>=3,2 Гц), 5,42-5,45 (m, 1 H), 4,37-4,42 (m, 1 H), 4,36

(d, J=9,5 Гц, 1 H), 4,08 (dd, J<sup>1</sup>=11,5 Гц, J<sup>2</sup>=5,6 Гц, 1 H), 4,04 (dd, J<sup>1</sup>=11,5 Гц, J<sup>2</sup>=7,0 Гц, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,82 (s, 3 H)

Проміжна сполука 8a: (2S, 4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-гідрокси-2-феніл-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

5 Проміжну сполуку 4a (1 г, 2,57 ммоль) розчиняють у MeCN (50 мл). Додають диметилацеталь бензальдегіду (1 мл) з наступним додаванням PTSA (0,035 г, 0,07 екв.). Суміш перемішують при к. т. впродовж 16 год. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску та залишок розподіляють між EA та насич. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Орг. фазу сушать над MgSO<sub>4</sub> та концентрують з одержанням цільової проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

10 РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,89 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 478,17

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,17-13,30 (m, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 7,84 (dd, J<sup>1</sup>=9,0 Гц, J<sup>2</sup>=6,8 Гц, 2 H), 7,32-7,36 (m, 4 H), 5,54 (s, 1 H), 5,15 (dd, J<sup>1</sup>=10,7 Гц, J<sup>2</sup>=3,5 Гц, 1 H), 4,45-4,52 (m, 2 H), 4,08-4,16 (m, 2 H), 4,02 (d, J=9,4 Гц, 1 H), 3,93 (m, 1 H)

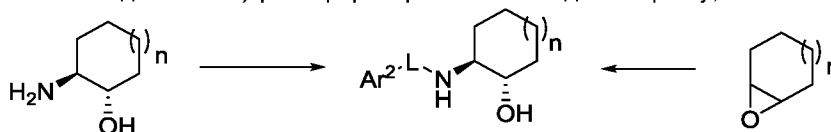
15 Проміжна сполука 9a: (2S, 4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-ацетокси-2-феніл-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

Проміжну сполуку 8a (1,13 г, 2,37 ммоль, 1 екв.) розчиняють у ДХМ (30 мл) та додають ТЕА (1,3 мл, 9,47 ммоль, 4 екв.) та ангідрид оцтової кислоти (0,447 мл, 4,73 ммоль, 2 екв.). Суміш перемішують при к. т. впродовж ночі. Додають насич. розчин NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) та отриману у результаті суміш перемішують при к. т. впродовж 10 хвил. Отриманий у результаті осад відфільтровують та промивають ДХМ та водою. Сирий продукт, висушений у в.в., все ще містить деяку кількість солей. У зв'язку з цим тверду речовину промивають розчином лимонної кислоти (10 %) та водою та знову сушать у в. в.

20 РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,94 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 520,16

Одержання проміжних сполук Структури 7 та Структури 2

25 Проміжні сполуки Структури 7 отримують за допомогою а) реакції відновного амінування 2-аміноциклогексанолу або 2-аміноциклогептанолу з альдегідом, б) реакції алкілування алкілгалогенідом або с) реакції розкриття епоксидного циклу, як показано нижче:



Проміжна сполука 10: (1S, 2S)-2-((3-хлорбензил)аміно)циклогексан-1-ол

30 До розчину гідрохлориду цис-2-аміноциклогексанолу (100 мг, 0,868 ммоль, 1 екв.) у суміші ДХМ/MeOH 4/1 (2,5 мл) додають 3-хлорбензальдегід (0,109 мл, 0,955 ммоль, 1,1 екв.) при к. т. До отриманого у результаті розчину у атмосфері азоту додають ціаноборогідрид натрію (68,9 мг, 1,04 ммоль, 1,2 екв.) при к. т., та розчин перемішують при к. т. впродовж 4 год. Знову додають ціаноборогідрид натрію (28,7 мг, 0,434 ммоль, 0,5 екв.) при к. т., та суміш перемішують при к. т. впродовж ночі. Суміш гасять водою та підлучують 25 % водн. розчином NH<sub>4</sub>OH. Суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані орг. шари випарюють. Залишок повторно розчиняють у MeCN та підлучують 25 % водн. розчином NH<sub>4</sub>OH. Продукт очищують за допомогою преп. РХМС (I). Фракції, що містять продукт, піддають сублімаційній сушці з одержанням цільового аміноспирту у вигляді безбарвної твердої речовини.

40 РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,58 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 240,25

Наступні проміжні сполуки отримують за аналогією з методикою одержання Проміжної сполуки 10:

Проміжн. сполука	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
11	(1S, 2S)-2-((3-етинілбензил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,58 (A)	230,33
12	(1S, 2S)-2-(фенетиламіно)циклогексан-1-ол	0,56 (A)	220,38
13	(1S, 2S)-2-((4-хлорбензил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,57 (A)	240,27
14	(1S, 2S)-2-((2-хлорбензил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,56 (A)	240,28
15	(1S, 2S)-2-((2-(трифторметил)бензил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,6 (A)	274,01
16	(1S, 2S)-2-(((3-хлорпіридин-4-іл)метил)-аміно)циклогексан-1-ол	0,44 (A)	241,26
17	(1S, 2S)-2-(((2-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)аміно)циклогексан-1-ол	0,49 (A)	275,23

18	(1S, 2S)-2-(((4-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)аміно)циклогексан-1-ол	0,49 (A)	275,23
19	(1S, 2S)-2-(((3-(трифторметил)піридин-2-іл)метил)аміно)циклогексан-1-ол	0,55 (A)	275,24
20	(1S, 2S)-2-(((2-метил-1H-імідазол-4-іл)метил)аміно)циклогексан-1-ол	0,46 (B)	210,35
21	(1S, 2S)-2-(((2-аміно-4-хлортіазол-5-іл)метил)аміно)циклогексан-1-ол	0,6 (B)	262,16
22	(1S, 2S)-2-((ізоксазол-4-ілметил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,53 (B)	197,36
23	(1S, 2S)-2-(((5-хлорфуран-2-іл)метил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,8 (B)	230,22
24	(1S, 2S)-2-((ізотіазол-4-ілметил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,57 (B)	213,17
25	(1S, 2S)-2-(((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил)аміно)циклогексан-1-ол	0,49 (B)	210,26
26	(1S, 2S)-2-(((2-бромтіазол-4-іл)метил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,71 (B)	291,13
27	(1S, 2S)-2-(((2-морфолінотіазол-5-іл)метил)аміно)циклогексан-1-ол	0,53 (B)	298,17
28	(1S, 2S)-2-(((5-хлортіофен-2-іл)метил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,91 (B)	246,12
29	(1S, 2S)-2-(((5-хлортіазол-2-іл)метил)аміно)-циклогексан-1-ол	0,77 (B)	247,12
30	(1S, 2S)-2-(((1-метил-1H-піразол-3-іл)метил)аміно)циклогексан-1-ол	0,52 (B)	210,34

Одержання сполук Структури 2, захищених силільною захисною групою:

Сполуки Структури 7 можна додатково захистити по гідрокси групі, слідуючи приведеним нижче методикам:

5 Проміжна сполука 31: (1S, 2S)-N-(2-(трифторметил)бензил)-2-((триметилсиліл)окси)циклогексан-1-амін

До розчину Проміжної сполуки 15 (556 мг, 2,03 ммоль, 1 екв.) та 2,6-лутидину (0,479 мл, 4,07 ммоль, 2 екв.) у сухому ДХМ (10 мл) при 0 °С краплями додають 99 % триметилсиліл трифторметансульфонат (0,558 мл, 3,05 ммоль, 1,5 екв.). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 5 хвил. та потім дають нагрітися до к. т. Суміш гасять водою та два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. шари сушать з використанням фазорозділювача та потім концентрують при зниженому тиску. Сиру речовину абсорбують на ізолоті та очищують за допомогою ФХ CombiFlash (12 г колонка RediSep, 0-100 % EA у гепт. впродовж 10 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку проміжної сполуки (545 мг) у вигляді безбарвного масла.

15 РХМС (B):  $t_R=1,41$  хвил.;  $[M+H]^+ = 346,23$

Проміжна сполука 32: (1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(2-(трифторметил)бензил)циклогексан-1-амін

20 До розчину Проміжної сполуки 15 (2000 мг, 7,32 ммоль, 1 екв.) та 2,6-лутидину (1,7 мл, 14,6 ммоль, 2 екв.) у сухому ДХМ (80 мл) при 0 °С краплями додають трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонат (2,52 мл, 11 ммоль, 1,5 екв.). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 5 хвил. та потім дають нагрітися до к. т. Суміш гасять водою та два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. шари сушать з використанням фазорозділювача та потім концентрують при зниженому тиску. Сиру речовину абсорбують на ізолоті та очищують за допомогою ФХ CombiFlash (40 г колонка RediSep, 0-100 % EA у гепт. впродовж 10 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку проміжної сполуки у вигляді жовтуватого масла.

25 РХМС (A):  $t_R=0,96$  хвил.;  $[M+H]^+ = 388,27$

Наступні проміжні сполуки отримують аналогічним чином:

Проміжн. сполука	Сполуку	$t_R$ [хвил.] (PX-МС)	Дані МС $m/z$ $[M+H]^+$
33	(1S, 2S)-N-(2-хлорбензил)-2-((триметилсиліл)окси)циклогексан-1-амін	1,37 (B)	312,31
34	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)метил)-циклогексан-1-амін	0,96 (A)	389,28

35	(1S, 2S)-N-((4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-метил)-2-((триметилсиліл)окси)-циклогексан-1-амін	1,16 (B)	340,27
36	(1S, 2S)-N-((4-метилпіримідин-5-іл)метил)-2-((триметилсиліл)окси)циклогексан-1-амін	0,98 (B)	294,29
37	трет-бутил 4-(((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)аміно)-метил)-5-метил-1H-імідазол-1-карбоксилат	0,98 (A)	424,43
38	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((4-хлорізогіазол-5-іл)метил)циклогексан-1-амін	0,87 (A)	361,22
39	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((3-метилтіофен-2-іл)метил)циклогексан-1-амін	0,93 (A)	340,30
40	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((1-метил-1H-пірол-2-іл)метил)-циклогексан-1-амін	0,92 (A)	323,37
41	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((3-хлортіофен-2-іл)метил)циклогексан-1-амін	0,94 (A)	360,23
42	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((4-метилтіазол-5-іл)метил)циклогексан-1-амін	0,84 (A)	341,30
43	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил)-циклогексан-1-амін	0,79 (A)	324,36
44	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((2-метилтіофен-3-іл)метил)циклогексан-1-амін	0,94 (A)	340,31
45	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(2-метоксибензил)циклогексан-1-амін	0,96 (A)	350,22
46	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(2,6-диметоксибензил)циклогексан-1-амін	1,00 (A)	380,21
47	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((1-етил-1H-піразол-5-іл)метил)-циклогексан-1-амін	0,85 (A)	337,74
48	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)метил)-циклогексан-1-амін	0,89 (A)	352,31
49	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-іл)метил)циклогексан-1-амін	0,90 (A)	364,15
50	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)метил)-циклогексан-1-амін	0,85 (A)	338,02
51	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-((1-метил-1H-індол-2-іл)метил)-циклогексан-1-амін	0,99 (A)	373,33
52	(1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N-(3-хлорбензил)циклогексан-1-амін	0,95 (A)	353,96

Проміжна сполука 53: (1S, 2S)-2-(((4-(трифторметил)піримідин-5-іл)метил)аміно)циклогексан-1-ол

Стадія 1: (4-(трифторметил)піримідин-5-іл)метанол

5 4-(Трифторметил)піримідин-5-карбову кислоту (1000 мг, 5,21 ммоль, 1 екв.) розчиняють у ТГФ (26 мл, 26 ммоль, 5 екв.) та охолоджують до -10 °С (баня з сухим льодом). Додають 4-метилморфолін (1,17 мл, 10,4 ммоль, 2 екв.) при температурі від -15 до -10 °С з наступним додаванням етилхлорформіату (0,77 мл, 7,81 ммоль, 1,5 екв.) при внутрішній температурі від -20 до -10 °С. Повільно додають ТГФ (10 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче -10 °С, для покращення перемішування. Суміш витримують при -10 °С впродовж 30 хвил. Через 30 хвил. додають борогідрид натрію (761 мг, 19,5 ммоль, 3 екв.) при -10 °С та перемішування при цій температурі продовжують впродовж 5 хвил. Потім баню з сухим льодом замінюють на льодяну баню, та суміш перемішують при 0 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш гасять водою (30 мл), підкислюють за допомогою 10 % розчину лимонної кислоти до рН 4-5 та потім екстрагують н-бутанолом (3x). Орг. шари об'єднують, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та випарюють з одержанням сирого помаранчевого масла, яке все ще містить деяку кількість солей. Суміш суспендують у ДХМ та солі відфільтровують. Фільтрат концентрують та залишок очищують за допомогою ФХ CombiFlash (12 г колонка RediSep, 10-100 % EA у гепт.). Проміжний спирт виділяють у вигляді жовтого масла.

20 РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,49 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 220,3

Стадія 2: 4-(трифторметил)піримідин-5-карбальдегід

Вищезгаданий спирт (365 мг, 2,05 ммоль, 1 екв.) розчиняють у ДХМ (15 мл) та додають активований оксид марганцю(IV), (3001 мг, 29,3 ммоль, 14,32 екв.) при к. т. Суміш перемішують при к. т. в/н. Суміш фільтрують через скловолоконний фільтр та фільтрат випарюють з одержанням зазначеного у заголовку альдегіду у вигляді жовтого масла.

5 Стадія 3: (1S, 2S)-2-(((4-(трифторметил)піримідин-5-іл)метил)аміно)-циклогексан-1-ол (1S, 2S)-2-Аміноциклогексанол (150 мг, 1,26 ммоль, 1 екв.) та вищезгаданий альдегід (245 мг, 1,39 ммоль, 1,1 екв.) розчиняють у суміші ДХМ/MeOH 4/1 (5 мл) та порціями додають ціаноборогідрид натрію (100 мг, 1,52 ммоль, 1,2 екв.) при к. т. Суміш перемішують при к. т. впродовж 3 год. Суміш розбавляють ДХМ та обережно гасять водою. Суміш підлужують 25 % розчином NH<sub>4</sub>OH та шари розділяють (фазорозділювач). Органічний шар концентрують та сирий продукт очищують за допомогою ФХ (CombiFlash, 4 г колонка RediSep, 0-10 % MeOH у EA) з одержанням зазначеної у заголовку проміжної сполуки у вигляді жовтого масла.

РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,46 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 276,27

15 Проміжна сполука 54: рац-N-((1R\*,2R\*)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-циклогексил)-3,4-дифторанілін

Стадія 1: рац-(1R\*,2R\*)-2-((3,4-дифторфеніл)аміно)циклогексан-1-ол

20 Циклогексеноксид (0,258 мл, 2,5 ммоль, 1 екв.) та 3,4-дифторанілін (391 мг, 3 ммоль, 1,2 екв.) змішують з водою (4 мл) та нагрівають при 90 °С впродовж ночі. Суміш розбавляють водою та EA та орг. фазу сушать над MgSO<sub>4</sub> та концентрують. Продукт очищують за допомогою ФХ (гепт./EA 4:1-1:1) з одержанням цільового аміноспирту у вигляді коричневого масла.

РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,71 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 228,24

Стадія 2: рац-N-((1R\*,2R\*)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)-3,4-дифторанілін

25 До розчину Проміжної сполуки зі стадії 1 (320 мг, 1,41 ммоль, 1 екв.) та 2,6-лутидину (0,328 мл, 2,82 ммоль, 2 екв.) у сухому ДХМ (14,1 мл) краплями додають трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонат (0,485 мл, 2,11 ммоль, 1,5 екв.) при 0 °С впродовж 5 хвил. Суміш розбавляють 10 мл води. Шари розділяють (фазорозділювач) та водн. фазу два рази повторно екстрагують за допомогою 5 мл ДХМ. Орг. шар випарюють та сушать у в. в. впродовж ночі. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ (CombiFlash, 12 г колонка RediSep, 0-50 % EA у гепт.) з одержанням цільової проміжної сполуки у вигляді помаранчевого масла.

30 РХМС (А): t<sub>R</sub>=1,27 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 342,00

Наступні сполуки отримують за аналогією з Проміжною сполукою 54, стадії 1 та 2.

Проміжн. сполука	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС А)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
55	рац-N-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)-окси)-циклогексил)-3-хлоранілін	1,30	340,17
56	рац-N-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)-циклогексил)-3,5-дихлоранілін	1,33	374,12
57	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)циклогексил)-3-метоксианілін	1,17	336,17
58	3-(((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)циклогексил)аміно)-5-хлор-бензонітрил	1,27	365,15
59	3-бром-5-(((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)аміно)-бензонітрил	1,27	408,94
60	рац-3-(((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)аміно)-5-метилбензонітрил	1,26	345,2
61	3-(((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)циклогексил)аміно)-5-метокси-бензонітрил	1,26	361,1
62	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-3-хлор-5-метиланілін	1,30	353,92
63	3-бром-N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)-циклогексил)анілін	1,31	358,64
64	рац-3-(((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)-циклогексил)аміно)-бензонітрил	1,24	331,17
65	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)-циклогексил)-5-хлор-2-метиланілін	1,32	354,13
66	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)-циклогексил)-3-хлор-4-фторанілін	1,29	358,12
67	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-3-хлор-4-	1,32	408,09

	(трифторметил)анілін		
68	рац-3-бром-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)-4-фторанілін	1,28	402,06
69	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)-циклогексил)бензо[d]тіазол-6-амін	1,25	363,13
70	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-2-метил-бензо[d]тіазол-6-амін	1,23	377,14
71	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)-циклогексил)-3-хлор-5-(трифторметил)анілін	1,31	408,13
72	рац-3-бром-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)-5-хлоранілін	1,33	420,01
73	рац-3,5-дибром-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)-анілін	1,34	463,92
74	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-3,4-дихлоранілін	1,32	374,06
75	рац-3-бром-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)-4-хлоранілін	1,32	419,99
76	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)-циклогексил)анілін	1,12	306,18
77	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)-окси)циклогексил)бензо[b]тіофен-6-амін	1,2	362,04
78	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)циклогексил)-3-хлор-5-метоксианілін	1,29	369,81
79	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)циклогексил)-5-хлор-2-фторанілін	1,31	357,91
80	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)-окси)циклогексил)-2,5-диметил-бензо[d]тіазол-6-амін	1,25	391,18
81	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-2-хлор-бензо[d]тіазол-6-амін	1,29	397,11
82	рац-5-бром-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)-2-метиланілін	1,31	400,1
83	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-4-хлоранілін	1,27	340,07
84	рац-3-(((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)аміно)-5-фторбензонітрил	1,24	349,18
85	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-3-фторанілін	1,26	324,21
86	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-3-(трифторметил)анілін	1,29	374,2
87	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-3,5-дифторанілін	1,27	342,15
88	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-3-фтор-5-метоксианілін	1,25	353,95
89	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-3-фтор-5-метиланілін	1,28	337,95
90	3-бром-N-((1RS, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)-5-фторанілін	1,3	401,8
91	N-((1RS, 2S)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-3-хлор-5-фторанілін	1,3	358,18
92	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)-циклогексил)-3-метиланілін	1,12	320,25
93	рац-N-((1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметил-силіл)окси)циклогексил)-2-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-амін	0,91	360,23
94	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)циклогексил)-2,3-дифторанілін	1,26	342,14
95	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)циклогексил)-6-фтор-3-метокси-хіноксалін-5-амін	0,98	420,18
96	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-	1,01	405,14

	окси)циклогексил)-3-хлорхінолін-2-амін		
97	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-циклогексил)піридин-2-амін	0,87	307,12
129	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-циклогексил)нафталін-2-амін	1,28	356,13
130	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-циклогексил)нафталін-1-амін	1,29	356,13
131	N-((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)циклогексил)-1,5-диметил-1H-піразол-3-амін	0,88	324,17
132*	рац-(1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-N-(3-хлорфеніл)циклогептан-1-амін	1,36	353,82
133*	рац-(1R, 2R)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-N-(3,5-дихлорфеніл)циклогептан-1-амін	1,39	388,20

\* отриманий з циклогептеноксида

Проміжна сполука 98: Метил (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-карбоксилат

До розчину Проміжної сполуки 5a (120 мг, 0,279 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (2,4 мл) додають NaN (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 11,3 мг, 0,282 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують впродовж 0,5 год. при к. т. Додають диметилсульфат (0,029 мл, 0,307 ммоль), та реакційну суміш перемішують впродовж 1 години при к. т. Суміш охолоджують та гасять водою, два рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані орг. шари промивають насич. водн. розчином NaCl (10 мл), сушать за допомогою MgSO<sub>4</sub> та випарюють. Продукт очищують за допомогою CombiFlash, 24 г колонка RediSep, 0 - 100 % етилацетат у гексані. Продукт виділяють у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,88 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 444,20.

Проміжна сполука 99: Метил (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-(2-(трет-бутоксид)-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-карбоксилат

До розчину Проміжної сполуки 98 (650 мг, 1,47 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (15 мл) при к. т. додають трет-бутил бромацетат (409 мг, 2,05 ммоль) та NaN (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 78 мг, 2,05 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 2,5 год. при к. т. Суміш охолоджують та гасять водою, два рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані орг. шари промивають насич. водн. розчином NaCl (10 мл), сушать за допомогою MgSO<sub>4</sub> та випарюють. Продукт очищують за допомогою CombiFlash, 24 г колонка RediSep, 0 - 100 % етилацетат у гексані. Продукт виділяють у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): t<sub>R</sub>=1,05 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 558,01.

Проміжна сполука 100a: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-(2-(трет-бутоксид)-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-карбонова кислота

До розчину Проміжної сполуки 99 (673 мг, 1,21 ммоль, 1 екв.) у ТГФ, MeOH, H<sub>2</sub>O (21 мл, 3:2:1) при 0 °С додають LiOH (44 мг, 1,81 ммоль), та суміш перемішують впродовж 1 год. Додають додаткову кількість LiOH (44 мг, 1,81 ммоль), та суміш перемішують впродовж 0,5 год. Для підтримання рН 4 додають 1 н. водн. розчин HCl, та суміш два рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані орг. шари промивають насич. водн. розчином NaCl (10 мл), сушать за допомогою MgSO<sub>4</sub> та випарюють. Продукт виділяють у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): t<sub>R</sub>=0,96 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 543,99.

Проміжна сполука 100b: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоетокси)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметил-гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота

Цю сполуку отримують за аналогією з Проміжною сполукою 100a з відповідної кислоти.

Проміжна сполука 101: Трет-бутил 2-(((4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-6-(((1S, 2S)-2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклогексил)(3,5-дихлорфеніл)карбамоїл)-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)ацетат

Сполуку отримують з Проміжної сполуки 100a та Проміжної сполуки 56 у відповідності із загальною методикою В.

РХМС (А): t<sub>R</sub>=1,43 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 899,17.

Проміжна сполука 102: Трет-бутил 2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3,5-дихлорфеніл)((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)карбамоїл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)ацетат

5 До розчину Проміжної сполуки 101 (450 мг, 0,50 ммоль) у 1,4-діоксані (24 мл) та воді (12 мл) при 0 °С краплями додають ТФОК (3,1 мл). Реакційну суміш перемішують при к. т. впродовж 16 год. Для підтримання рН 8 додають насич. водн. розчин NaHCO<sub>3</sub>, та суміш два рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані орг. шари промивають насич. водн. розчином NaCl (10 мл), сушать за допомогою MgSO<sub>4</sub> та випарюють. Продукт виділяють у вигляді жовтуватого масла. РХМС (А): t<sub>R</sub>=1,10 хвил.; [M+H]<sup>+</sup> = 745,19.

Наступні проміжні сполуки отримують за 2-х стадійною методикою з відповідних вихідних речовин за аналогією з кислотою 6а.

Проміжн. сполука	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС А)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
103a	(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-карбонова кислота	0,89	460,09
103b	метил (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-гідрокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбоксилат	0,91	460,06
104a	(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-карбонова кислота	0,90	460,01
104b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-гідрокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,83	445,96
104c	(4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-ацетокси-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,90	487,96
105a	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,90	503,91
105b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-гідрокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,83	491,85
106a	(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-карбонова кислота	0,87	487,92
106b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-гідрокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,80	473,91
107	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-фтор-2-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,83	421,91
108	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,81	437,75
109	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-бром-5-фтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,88	486,02
110	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3,4-дифторфеніл)-1H-	0,81	425,99

	1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота		
111	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-фтор-4-метил-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,83	421,97
112	(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-карбонова кислота	0,87	440,12
113	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4,5-дифтор-2-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,85	456,09
114	(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-карбонова кислота	0,89	505,92
115	(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-карбонова кислота	0,89	460,03
116	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-хлор-3-фтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,86	441,86
117	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,91	476,09
118	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-ціано-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,82	433,02
119	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,88	460,06
120	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,86	456,08
121	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-хлор-3-метокси-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,83	453,69
122	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-хлор-3-(трифторметокси)феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,94	508,00
123	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-фтор-5-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,83	422,00
124	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(2-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,80	461,08

125	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-фторнафталін-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,87	458,01
126a	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-хлортіазол-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,73	430,98
126b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-хлортіазол-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-гідрокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,64	416,90
127	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-хлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,84	424,02
128	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-бромфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-карбонова кислота	0,86	469,54

В- Одержання сполук Прикладів

Загальна методика А: Амідне сполучення за допомогою ТЗР

5 До розчину кислотного компонента (1 екв.) та аміної проміжної сполуки (1,1 екв.) у ДМФА (5 мл/ммоль) додають DIPEA (1,5 екв.) та ТЗР (50 % розчин у ЕА, 1,5 екв.), та суміш перемішують при к. т. до повного перетворення. Після обробки водою (ЕА/розб. НСІ) продукти очищують, як описано у загальних методах.

Загальна методика В: Амідне сполучення за допомогою POCl<sub>3</sub>/піридин

10 До розчину кислотного компоненту (1 екв.) та проміжної сполуки - аміну (1,2 екв.) у ДХМ (10 мл/ммоль) при 0 °С краплями додають оксихлорид фосфору(V) (1M розчин у піридині, 0,451 мл, 0,451 ммоль, 1 екв.) впродовж 2-3 хвил. Суміш перемішують при 0 °С впродовж 10 хвил. та потім дають повільно нагрітися до к. т. Після завершення реакції, суміш гасять за допомогою 10 % розчину лимонної кислоти та два рази екстрагують за допомогою ЕА. Орг. шари промивають сольовим розчином. Об'єднані орг. шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Продукти очищують, як описано у загальних методах.

Загальна методика С: Зняття захисту за допомогою водн. розчину АсОН

Захищену проміжну сполуку (ацетальна та/або силільна Рg) (1 екв.) нагрівають із зворотним холодильником у суміші АсОН/Н<sub>2</sub>О 1:1 (5 мл/ммоль) до повного завершення реакції. Продукти очищують, як описано у загальних методах.

20 Загальна методика D: Зняття захисту за допомогою CSA у MeOH

CSA (0,1 екв.) додають до ізопропіліден-захищеної проміжної сполуки (1 екв.) у MeOH (5 мл/ммоль), та нагрівають із зворотним холодильником до повного завершення реакції. Продукти очищують у загальних методах.

Загальна методика Е: Зняття ацетатного захисту за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у MeOH

25 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1 екв.) додають до ацетат-захищеної проміжної сполуки (1 екв.) у MeOH (5 мл/ммоль), та перемішують при к. т. до повного завершення реакції. Продукти очищують, як описано у загальних методах.

30 Сполуки Прикладів, які перераховані у Таблиці 1 нижче, отримують шляхом використання будь-якої із згаданих вище методик А або В у поєднанні з кислотами 1-9, 98-128 та амінами 10-97, 129-133. Кінцеві сполуки отримують шляхом зняття захисту з використанням методик С, D або Е.

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
1	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-бензил-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,86 (A)	577,23

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
2	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорбензил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,90 (A)	611,01
3	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-етинілбензил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,89 (A)	601,22
4	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-фенетил-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,89 (A)	591,26
5	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(4-хлорбензил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,90 (A)	611,03
6	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-хлорбензил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,90 (A)	611,25
7	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,94 (A)	645,28
8	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-хлорпіридин-4-іл)метил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,76 (A)	612,22
9	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((2-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,85 (A)	646,10
10	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((4-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,84 (A)	646,09
11	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(2-(трифторметил)бензил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,00 (A)	659,32
12	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-хлорбензил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,97 (A)	625,28
13	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,89 (A)	646,08
14	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((2-метил-1H-імідазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,61 (A)	582,10

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
15	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((2-аміно-4-хлортіазол-5-іл)метил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,76 (A)	633,24
16	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-(ізоксазол-4-ілметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,75 (A)	568,28
17	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-хлорфуран-2-іл)метил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,88 (A)	601,26
18	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-(ізотіазол-4-ілметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,77 (A)	584,28
19	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,61 (A)	582,15
20	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((2-бромтіазол-4-іл)метил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,85 (A)	661,99
21	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((2-морфолінотіазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,67 (A)	669,36
22	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-хлортіофен-2-іл)метил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,91 (A)	617,23
23	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-хлортіазол-2-іл)метил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,85 (A)	618,25
24	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((1-метил-1H-піразол-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,76 (A)	582,09
25	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,95 (A)	660,33
26	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((2-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,92 (A)	660,36
27	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((4-(трифторметил)піримідин-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,84 (A)	647,37

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
28	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4,6-диметоксипіримідин-5-іл)метил)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,82 (A)	639,4
29	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((4-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,72 (A)	593,37
30	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((5-метил-1H-імідазол-4-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,6 (A)8	595,38
31	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4-хлорізотіазол-5-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,88 (A)	632,30
32	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід [1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-N-((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил))-β-D-галактопіраноза-1-карбоксамід]	0,81 (A)	595,18
33	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((3-метилтіофен-2-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,95 (A)	611,36
34	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-пірол-2-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід [1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-N-((1-метил-1H-пірол-2-іл)метил)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил))-β-D-галактопіраноза-1-карбоксамід]	0,91 (A)	594,38
35	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-хлортіофен-2-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,96 (A)	631,31
36	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((4-метилтіазол-5-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,80 (A)	612,36
37	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,68 (A)	595,18
38	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((2-метилтіофен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,96 (A)	611,37
39	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(2-метоксибензил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,95 (A)	621,18
40	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2,6-диметоксибензил)-5-гідрокси-N-	0,96 (A)	651,19

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
	((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід		
41	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,63 (A)	581,24
42	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)((1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	0,69 (A)	623,14
43	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	0,80 (A)	623,14
44	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-етил-1H-піразол-5-іл)-метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,84 (A)	609,30
45	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-((1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,86 (A)	623,29
46	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,88 (A)	635,29
47	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,79 (A)	609,27
48	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-((1-метил-1H-індол-2-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,99 (A)	644,29
49	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	0,77 (A)	605,16
50	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	0,83 (A)	639,14
51	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	0,81 (A)	619,22
52	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)((1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	0,74 (A)	587,18

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
53	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорбензил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,98 (A)	624,96
54	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)-карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат [1,3-дидезокси-2-О-ацетил-3-[4-(4-метил-3,5-дифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-(N-(3-трифторметилфеніл)-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил))-β-D-галактопіраноза-1-карбоксамід]	1,00 (A)	683,20
55	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)-карбамоїл)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	0,99 (A)	687,02
56	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,4-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід [1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-(N-(3,4-дифторфеніл)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил))-β-D-галактопіраноза-1-карбоксамід]	0,96 (A)	612,99
Посил. Прикл. 57	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,4-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1R, 2R)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,92 (A)	612,99
58	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід [1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-(N-(3-хлорфеніл)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил))-β-D-галактопіраноза-1-карбоксамід]	0,97 (A)	611,01
Посил. Прикл. 59	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1R, 2R)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,94 (A)	611,02
60	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід [1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-(N-(3,5-дихлорфеніл)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил))-β-D-галактопіраноза-1-карбоксамід]	1,01 (A)	645,01
Посил. Прикл. 61	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1R, 2R)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,98 (A)	644,92
62	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-фторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	1,10 (D)	651,50
63	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл))-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)(2-(трифторметил)бензил)карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	1,13 (D)	669,50

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
64	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((6-фтор-3-метоксихіноксалін-5-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,11 (E)	691,37
65	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-хлорхінолін-2-іл)метил)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,20 (D)	676,32
66	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,13 (D)	661,26
67	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,14 (D)	661,50
68	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-2-(((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)(2-(трифторметил)бензил)-карбамоїл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	1,20 (E)	703,39
69	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,14 (D)	706,60
70	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,11 (D)	688,36
71	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлортіазол-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3,5-дигідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-(2-(трифторметил)бензил)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,96 (E)	632,28
72	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,16 (E)	610,18
73	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(3-метоксифеніл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,03 (E)	571,30
74	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід [1,3-дидезокси-2-O-метил-3-[4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-(N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил))-β-D-галактопіраноза-1-карбоксамід]	1,06 (E)	600,27
75	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(3-фтор-2-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,09 (E)	614,28
76	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,09 (E)	630,20

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
77	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-5-ціанофеніл)-4-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,08 (E)	644,51
78	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,21 (E)	628,05
79	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(3-метоксифеніл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід [1,3-дидезокси-2-O-метил-3-[4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-N-(3-метоксифеніл)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил))-β-D-галактопіраноза-1-карбоксамід]	1,08 (E)	589,24
80	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,11 (E)	618,28
81	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ціано-5-метилфеніл)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,09 (E)	598,30
82	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ціано-5-метоксифеніл)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,08 (E)	614,30
83	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-метилфеніл)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,19 (E)	607,30
84	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бромфеніл)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,15 (E)	639,00
85	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорфеніл)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,13 (E)	593,20
86	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ціанофеніл)-4-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,04 (D)	584,40
87	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(метокси-d <sub>3</sub> )-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,24 (E)	648,20
88	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,11 (E)	636,10
89	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(5-хлор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-	1,22 (E)	625,33

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
	іп)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід		
90	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,19 (E)	629,26
91	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-4-(трифторметил)-феніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,26 (D)	679,22
92	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-4-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,19 (E)	675,11
93	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(бензо[d]тіазол-6-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,05 (D)	634,33
94	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(2-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,09 (E)	648,27
95	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-(трифторметил)-феніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,26 (E)	679,31
96	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-5-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,25 (E)	690,67
97	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дибромфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,27 (E)	735,05
98	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,4-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,23 (E)	645,79
99	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-4-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,24 (E)	691,16
100	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-феніл-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,04 (E)	577,20
101	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(3-метоксифеніл)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,12 (E)	607,31
102	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(бензо[b]тіофен-6-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2Н-піран-2-карбоксамід	1,18 (E)	633,25
103	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бромфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-	1,17 (D)	657,14

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
	(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід		
104	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-метоксифеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,19 (E)	641,20
105	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(5-хлор-2-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,17 (E)	629,27
106	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2,5-диметилбензо[d]тіазол-6-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,10 (E)	662,24
107	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-хлорбензо[d]тіазол-6-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,18 (E)	668,10
108	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ціано-5-метоксифеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,10 (E)	632,31
109	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(5-бром-2-метилфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,23 (E)	671,15
111	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,18 (D)	611,40
112	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,15 (E)	681,00
113	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,10 (E)	620,23
114	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,11 (E)	595,20
115	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,07 (E)	602,24
116	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(3-(трифторметил)феніл)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,19 (E)	645,20
117	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,15 (D)	613,40

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
118	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-фтор-5-метоксифеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,16 (D)	625,40
119	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-фтор-5-метилфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,17 (E)	609,28
120	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-5-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,21 (D)	675,40
121	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,20 (D)	629,40
122	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(м-толіл)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,15 (E)	591,20
123	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(2-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,72 (D)	631,40
129	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,28 (E)	663,18
130	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,4-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,19 (D)	629,29
131	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,09 (E)	650,12
132	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,19 (E)	653,29
133	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,17 (E)	634,83
134	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,4-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,17 (E)	611,27
135	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,13 (E)	618,40
136	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-5-фторфеніл)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,22 (E)	673,22

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
137	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-5-ціанофеніл)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,18 (E)	680,16
138	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бромфеніл)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,21 (E)	655,26
139	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,27 (E)	643,20
140	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-метилфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,14 (D)	614,29
141	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-метоксифеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,14 (D)	630,32
142	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,10 (D)	600,25
143	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,20 (E)	609,20
144	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,28 (D)	689,18
145	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,19 (D)	680,22
146	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-метилфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,16 (E)	659,47
147	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,24 (D)	673,30
148	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,11 (D)	646,16
149	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,21 (D)	655,26
150	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-бром-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-метоксифеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,15 (E)	676,18

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
151	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,29 (E)	707,06
152	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,4-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,20 (D)	675,11
153	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(бензо[d]тіазол-5-іл)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,10 (E)	695,90
154	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,21 (E)	698,24
155	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,16 (E)	681,66
156	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,29 (E)	662,30
157	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,19 (D)	652,98
158	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,26 (D)	642,43
159	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,16 (E)	632,22
160	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-5-фторфеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,23 (D)	671,40
161	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,12 (E)	616,36
162	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,4-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,19 (D)	627,30
163	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,25 (E)	689,10
164	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,4-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,16 (D)	657,21

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
165	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,16 (E)	680,27
166	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,34 (E)	679,13
167	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,4-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,24 (D)	646,27
168	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(бензо[d]тіазол-6-іл)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,14 (E)	667,44
169	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(3,4-дихлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,24 (E)	669,18
170	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,11 (E)	614,32
171	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,14 (E)	632,25
172	2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3-хлор-5-ціанофеніл)-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-карбамоіл)-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	1,00 (D)	677,30
173	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(2-морфоліно-2-оксоетокси)-тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,03 (E)	745,43
174	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(4,5-дифтор-2-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,13 (E)	648,40
175	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,19 (E)	698,20
176	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,15 (E)	682,27
177	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,28 (E)	706,84
178	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-	1,18 (E)	652,26

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
	метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід		
179	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,24 (E)	645,06
180	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,28 (E)	677,80
181	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(4-ціано-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,07 (D)	625,33
182	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,18 (E)	653,02
183	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,4-дифтор-5-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,21 (E)	657,90
184	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,11 (E)	646,90
185	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлор-3-(трифтор-метокси)феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,26 (D)	700,30
186	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(3,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,20 (E)	651,88
187	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ціано-5-фторфеніл)-4-(4-(3,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,16 (E)	634,33
188	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-ціано-5-метоксифеніл)-4-(4-(3,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,16 (D)	646,93
189	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,4-дихлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,30 (D)	661,30
190	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(3-фтор-5-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,92 (D)	614,40
191	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(2-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,11 (E)	664,00
192	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(4-фторнафталін-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S,	1,25 (E)	661,00

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t <sub>R</sub> [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
	2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід		
193	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-хлортіазол-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,97 (E)	600,10
194	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(піридин-2-іл)-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,01 (E)	578,20
197	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(нафталін-2-іл)-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,00 (A)	627,15
198	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(нафталін-1-іл)-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,99 (A)	627,14
199	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,88 (A)	595,14
200	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-бром-5-ціанофеніл)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,96 (A)	657,91
201	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(4-хлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,92 (A)	616,02
202	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-бромфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,95 (A)	661,95
205	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ціано-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-метоксифеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,91 (A)	620,99
206	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ціано-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-метилфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	0,91 (A)	605,00
207	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,00 (A)	625,08
208	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-6-(гідрокси-метил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід	1,04 (A)	659,00

Приклад 195: 2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3,5-дихлорфеніл)((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)карбамоїл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифтор-феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота

До розчину Проміжної сполуки 102 (373 мг, 0,5 ммоль, 1 екв.) у ДХМ (3 мл) при к. т. додають 2М ТФОК (1,20 мл), та реакційну суміш перемішують при к. т. впродовж 3 год. Розчинник випарюють. Продукт виділяють у вигляді ТФОК солі. РХМС (А):  $t_R=0,90$  хвил.;  $[M+H]^+ = 689,18$ .

5 Приклад 196: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-3-(2-гідроксietокси)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід

До розчину сполуки Прикладу 195 (54 мг, 0,067 ммоль, 1 екв.) у ТГФ (3 мл) при 0 °С додають 2М розчин  $VH_3 \cdot Me_2S$  у ТГФ (0,14 мл, 4,2 екв.), та реакційну суміш перемішують при к. т. впродовж 24 год. Додають MeOH (1 мл) та насич. водн. розчин  $NH_4Cl$  (15 мл), та суміш два рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані орг. шари промивають насич. водн. розчином NaCl (10 мл) та випарюють. Продукт очищують за допомогою РХ-МС (I). Продукт виділяють у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А):  $t_R=0,90$  хвил.;  $[M+H]^+ = 689,17$ .

15 Приклад 124: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(2-морфоліно-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід

До розчину сполуки Прикладу 195 (50 мг, 0,049 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (1 мл) при к. т. додають НАТУ (0,040 мл, 2 екв.), морфолін (9 мкл, 2 екв.) та DIPEA (42 мкл, 5 екв.), та реакційну суміш перемішують при к. т. впродовж 0,5 год. Реакційну суміш очищують за допомогою РХ-МС (I). Продукт виділяють у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А):  $t_R=0,95$  хвил.;  $[M+H]^+ = 757,99$ .

Наступні сполуки отримують за аналогією з Прикладом 124 зі сполуки Прикладу 195 та відповідного аміну.

25 Приклад 125: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(2-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід

РХМС (А):  $t_R=0,86$  хвил.;  $[M+H]^+ = 758,19$ .

30 Приклад 126: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(2-((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід

РХМС (А):  $t_R=0,86$  хвил.;  $[M+H]^+ = 758,18$ .

Приклад 127: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід

35 Стадія 1: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3-(2-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піперидин-1-іл)-2-оксоетокси)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід отримують зі сполуки Прикладу 195 та 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піперидину у відповідності з методикою, описаною для Прикладу 124.

РХМС (А):  $t_R=1,23$  хвил.;  $[M+H]^+ = 886,36$ .

40 Стадія 2: До розчину описаного вище силілового ефіру (28 мг, 0,032 ммоль) у діоксані (3 мл) та воді (1,45 мл) додають ТФОК (0,4 мл), та реакційну суміш перемішують при к. т. впродовж 1,5 год. Для підтримання рН 8 додають етилацетат (10 мл) та насич. водн. розчин  $NaHCO_3$  (15 мл), водну фазу відділяють та два рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані орг. шари випарюють. Продукт очищують за допомогою РХ-МС (I). Продукт виділяють у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А):  $t_R=0,88$  хвил.;  $[M+H]^+ = 772,17$ .

45 Приклад 128: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-3-(2-(3-гідроксиазетидин-1-іл)-2-оксоетокси)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід

50 Цю сполуку отримують за 2-х стадійною методикою за аналогією з Прикладом 127. РХМС (А):  $t_R=0,85$  хвил.;  $[M+H]^+ = 744,09$ .

Приклад 203: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-морфолінофеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідрокси-циклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід

55 Стадія 1: До розчину Проміжної сполуки 6а ((0,100 мг, 0,226 ммоль, 1 екв.),  $K_2CO_3$  (0,156 мг, 1,13 ммоль) у ДМСО (4 мл) при к. т. додають морфолін (0,100 мл, 1,13 ммоль), та реакційну суміш перемішують при 130 °С впродовж 40 год. Додають морфолін (0,100 мл), та суміш перемішують впродовж 5 днів. Для підтримання рН 6-7 додають етилацетат та насич. водн. розчин  $NH_4Cl$ , водну фазу відділяють та два рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані орг. шари випарюють. Продукт очищують за допомогою РХ-МС (I). Продукт виділяють у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А):  $t_R=0,86$  хвил.;  $[M+H]^+ = 511,03$ .

60

Стадія 2: Амідне сполучення кислоти зі стадії 1 з аміном 56 виконують у відповідності з методикою В.

РХМС (А):  $t_R=1,42$  хвил.;  $[M+H]^+ = 866,09$ .

5 Стадія 3: Захист з продукту зі стадії 2 знімають у відповідності з методикою, описаною для Прикладу 127, стадія 2.

РХМС (А):  $t_R=1,00$  хвил.;  $[M+H]^+ = 712,03$ .

Приклад 204: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-((3-гідроксипропіл)аміно)феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід

10 Сполуку Прикладу 204 отримують за аналогією з Прикладом 203, використовуючи азетидин замість морфоліну на стадії 1.

РХМС (А):  $t_R=0,93$  хвил.;  $[M+H]^+ = 700,01$ .

II. Біологічні аналізи

Визначення інгібуючої активності сполук ( $IC_{50}$ )

15 Інгібуючу активність сполук визначають у 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, асіалофетуїном (ASF) (Proc Natl Acad Sci USA., 26 березня 2013 р.; 110(13):5052-7.). Альтернативно, та переважно, можна використовувати версію Gal-1 людини, у якій усі шість цистеїнів замінені на серіни.

20 Коротко, сполуки послідовно розводять у ДМСО (робочі розведення). 384-лункові планшети з ASF-покриттям доповнюють 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 додають 1,2 мкл робочих розведень сполуки та перемішують.

25 Планшети інкубують впродовж 3 годин при 4 °C, потім промивають холодним буфером для аналізу (3 × 50 мкл) та інкубують впродовж 1 години з 25 мкл/лунку розчину стрептавідин-пероксидази (розбавленого у буфері для аналізу до 80 нг/мл) при 4 °C з наступними додатковими стадіями промивання буфером для аналізу (3 × 50 мкл). На завершення, додають 25 мкл/лунку субстрату ABTS. Через 30 - 45 хвилин реєструють ОГ (410 нм), та розраховують значення  $IC_{50}$ .

30 Розраховані значення  $IC_{50}$  можуть коливатися в залежності від дня проведення аналізу. Коливання такого роду відомі фахівцям у даній галузі техніки. Значення  $IC_{50}$  з декількох вимірювань приведені у вигляді середніх значень.

Таблиця 2

Активність у відношенні hGal-3 ( $IC_{50}$  у мкМ)

Приклад	Gal-3 $IC_{50}$ [мкМ]	Приклад	Gal-3 $IC_{50}$ [мкМ]	Приклад	Gal-3 $IC_{50}$ [мкМ]	Приклад	Gal-3 $IC_{50}$ [мкМ]
1	0,154	2	0,301	3	0,471	4	0,677
5	0,174	6	0,071	7	0,057	8	0,169
9	0,147	10	0,122	11	0,055	12	0,052
13	0,255	14	0,564	15	0,419	16	0,476
17	0,281	18	0,179	19	0,403	20	0,352
21	0,112	22	0,167	23	0,403	24	0,294
25	0,280	26	0,159	27	0,264	28	0,165
29	0,232	30	0,575	31	0,311	32	0,122
33	0,127	34	0,069	35	0,210	36	0,231
37	0,337	38	0,207	39	0,224	40	0,199
41	0,464	42	0,212	43	0,076	44	0,179
45	0,421	46	0,160	47	0,151	48	0,344
49	0,129	50	0,053	51	0,058	52	0,191
53	0,868	54	0,020	55	0,031	56	0,042
Посил. Прикл. 57	1,37	58	0,021	Посил. Прикл. 59	0,679	60	0,016

Активність у відношенні hGal-3 (IC<sub>50</sub> у мкМ)

Приклад	Gal-3 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Приклад	Gal-3 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Приклад	Gal-3 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Приклад	Gal-3 IC <sub>50</sub> [мкМ]
Посил. Прикл. 61	0,511	62	0,141	63	0,138	64	0,123
65	0,196	66	0,095	67	0,042	68	0,044
69	0,084	70	0,090	71	0,143	72	0,031
73	0,069	74	0,044	75	0,050	76	0,042
77	0,037	78	0,026	79	0,062	80	0,025
81	0,073	82	0,017	83	0,026	84	0,025
85	0,035	86	0,111	87	0,007	88	0,013
89	0,010	90	0,026	91	0,147	92	0,018
93	0,020	94	0,031	95	0,016	96	0,014
97	0,013	98	0,033	99	0,032	100	0,073
101	0,036	102	0,043	103	0,025	104	0,019
105	0,014	106	0,056	107	0,317	108	0,024
109	0,017	111	0,158	112	0,008	113	0,018
114	0,049	115	0,025	116	0,026	117	0,038
118	0,026	119	0,030	120	0,021	121	0,019
122	0,043	123	0,085	124	0,012		
125	0,009	126	0,016	127	0,012	128	0,013
129	0,032	130	0,053	131	0,034	132	0,013
133	0,022	134	0,063	135	0,052	136	0,025
137	0,024	138	0,043	139	0,027	140	0,033
141	0,056	142	0,077	143	0,024	144	0,061
145	0,018	146	0,050	147	0,071	148	0,081
149	0,085	150	0,062	151	0,037	152	0,062
153	0,025	154	0,023	155	0,024	156	0,014
157	0,019	158	0,015	159	0,012	160	0,011
161	0,025	162	0,032	163	0,018	164	0,058
165	0,034	166	0,022	167	0,064	168	0,025
169	0,014	170	0,018	171	0,012	172	0,011
173	0,009	174	0,040	175	0,013	176	0,015
177	0,013	178	0,026	179	0,010	180	0,011
181	0,029	182	0,035	183	0,009	184	0,029
185	0,232	186	0,017	187	0,037	188	0,044
189	0,011	190	0,017	191	0,041	192	0,021
193	0,143	194	0,011	195	0,009	196	0,021
197	0,097	198	0,117	199	0,321	200	0,008
201	0,020	202	0,021	203	0,024	204	0,021
205	0,087	206	0,126	207	0,049	208	0,062

Активність у відношенні hGal-1 (IC<sub>50</sub> у мкМ)

Приклад	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Приклад	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Приклад	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Приклад	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]
1	6,495	2	22,8	3	>100	4	>100
5	18,2	6	1,920	7	1,235	8	2,49
9	1,64	10	1,69	11	0,497	12	0,497
13	7,25	14	40,6	15	3,181	16	28,3
17	23,1	18	11,6	19	37,6	20	11,7
21	10,7	22	86,6	23	22,7	24	25,9
25	4,92	26	0,338	27	3,20	28	3,97
29	4,405	30	10,4	31	1,48	32	0,905
33	0,962	34	0,863	35	1,63	36	1,03
37	5,77	38	1,68	39	2,96	40	4,67
41	12,350	42	34,5	43	2,67	44	0,974
45	1,43	46	0,497	47	1,04	48	2,24
49	1,94	50	7,58	51	11,2	52	1,60
53	10,8	54	2,66	55	0,828	56	0,417
Посил. Прикл. 57	13,2	58	0,729	Посил. Прикл. 59	6,65	60	0,665
Посил. Прикл. 61	6,41	62	0,939	63	1,020	64	0,980
65	6,770	66	0,534	67	0,610	68	1,170
69	2,570	70	0,615	71	1,310	72	0,058
73	1,545	74	0,161	75	0,259	76	0,901
77	0,140	78	0,192	79	2,110	80	0,383
81	1,320	82	1,160	83	2,320	84	1,900
85	1,690	86	1,850	87	0,173	88	0,157
89	0,076	90	0,358	91	1,540	92	0,340
93	0,163	94	0,254	95	0,398	96	0,403
97	0,266	98	0,169	99	0,377	100	18,630
101	0,800	102	1,240	103	0,238	104	1,185
105	0,136	106	0,143	107	1,200	108	1,575
109	0,100	111	4,220	112	0,150	113	0,520
114	2,010	115	1,000	116	1,950	117	0,978
118	1,480	119	1,830	120	0,422	121	0,449
122	4,750	123	5,880	124	0,226		
125	0,134	126	0,134	127	0,181	128	0,177
129	0,141	130	0,924	131	0,224	132	0,140
133	0,184	134	0,761	135	0,270	136	0,323
137	0,318	138	0,935	139	0,860	140	0,671
141	1,560	142	1,670	143	1,410	144	0,726
145	0,218	146	0,751	147	0,530	148	0,343
149	0,707	150	0,671	151	1,130	152	3,140
153	1,079	154	0,957	155	1,505	156	1,380
157	0,709	158	0,798	159	0,528	160	1,765

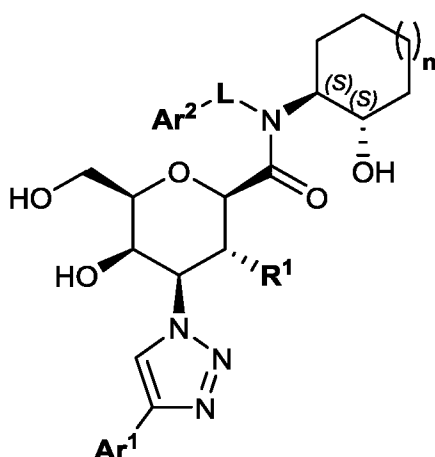
Активність у відношенні hGal-1 (IC<sub>50</sub> у мкМ)

Приклад	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Приклад	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Приклад	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Приклад	Gal-1 IC <sub>50</sub> [мкМ]
161	2,170	162	0,134	163	1,275	164	1,940
165	0,792	166	1,340	167	1,240	168	0,672
169	0,333	170	0,569	171	0,238	172	0,421
173	0,5089	174	0,750	175	0,386	176	0,682
177	0,852	178	0,123	179	0,591	180	1,200
181	0,618	182	0,267	183	0,516	184	0,282
185	1,370	186	0,210	187	0,359	188	1,120
189	0,257	190	0,239	191	1,140	192	1,140
193	0,605	194	2,740	195	0,096	196	0,161
197	6,830	198	>100	199	18,000	200	0,158
201	0,242	202	0,341	203	0,678	204	0,273
205	1,820	206	1,340	207	1,790	208	0,586

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I):

5



, Формула (I)

де

n являє собою ціле число 1 або 2;

10

Ar<sup>1</sup> являє собою:

арил, який є моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщеним, де замісники незалежно вибирають з галогену; метилу; ціано; метокси; трифторметилу; трифторметокси; NR<sup>N11</sup>R<sup>N12</sup>, де R<sup>N11</sup> являє собою водень та R<sup>N12</sup> являє собою гідроксі-C<sub>2-3</sub>-алкіл, або R<sup>N11</sup> та R<sup>N12</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний гетероциклі, вибраний з морфолін-4-ілу, азетидин-1-ілу, піролідин-1-ілу та піперидин-1-ілу, де зазначений 4-6-членний гетероциклі незаміщений або монозаміщений гідрокси;

15

5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з галогену, метилу, ціано та метокси; або

20

9- або 10-членний гетероарил, де зазначений 9- або 10-членний гетероарил незалежно незаміщений або монозаміщений метилом;

R<sup>1</sup> являє собою

гідрокси;

25

-C<sub>1-3</sub>-алкокси;

-O-CO-C<sub>1-3</sub>-алкіл;  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; або  
 -O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>1X</sup>, де R<sup>1X</sup> являє собою  
 -гідрокси;

5 морфолін-4-іл; або

-NR<sup>N21</sup>R<sup>N22</sup>, де R<sup>N21</sup> та R<sup>N22</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членний гетероцикліл, вибраний з азетидин-1-ілу, піролідин-1-ілу та піперидин-1-ілу, де зазначений 4-6-членний гетероцикліл монозаміщений гідрокси;

L являє собою прямий зв'язок, метилен або етилен; та

10 Ar<sup>2</sup> являє собою:

феніл або 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним, або моно-, ди- або тризаміщеним; де замісники незалежно вибирають з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, C<sub>1-3</sub>-фторалкілу, C<sub>1-3</sub>-фторалкокси, C<sub>1-3</sub>-алкокси, галогену, морфолін-4-ілу, аміно, етинілу та ціано;

15 9-членний біциклічний гетероарил або 10-членний біциклічний гетероарил, де зазначений 9- або 10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з метилу, метокси та галогену; або

20 нафтил;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з галогену, метилу, ціано та метокси;

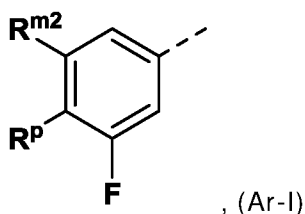
де щонайменше один із зазначених замісників приєднаний у мета- або у пара-положенні зазначеного фенілу,

25 де, якщо присутній, замісник у пара-положенні переважно вибирають з галогену, метилу, ціано та метокси; та

де, якщо присутній, замісник у мета-положенні переважно означає галоген;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

30 3. Сполука за п. 1, де Ar<sup>1</sup> являє собою фенільну групу структури:



де

35 R<sup>m2</sup> являє собою галоген; та

R<sup>p</sup> являє собою водень, галоген, метил, ціано або метокси;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R<sup>1</sup> являє собою метокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

40 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де L являє собою прямий зв'язок;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де Ar<sup>2</sup> являє собою:

феніл, який є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>1-3</sub>-фторалкілу, C<sub>1-3</sub>-алкокси, галогену, етинілу та ціано; або

45 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з C<sub>1-4</sub>-алкілу, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, C<sub>1-3</sub>-фторалкілу, C<sub>1-3</sub>-алкокси, галогену, морфолін-4-ілу та аміно;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де Ar<sup>2</sup> являє собою:

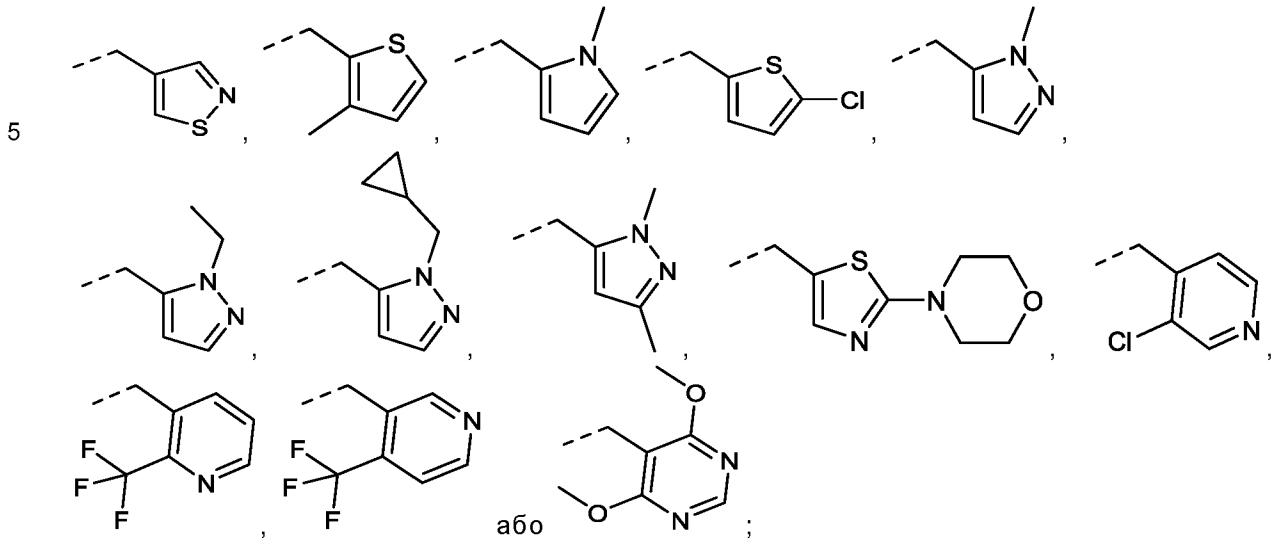
50 феніл, який є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з C<sub>1-3</sub>-фторалкілу та галогену; або

5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з C<sub>1-4</sub>-алкілу та C<sub>1-3</sub>-фторалкілу;

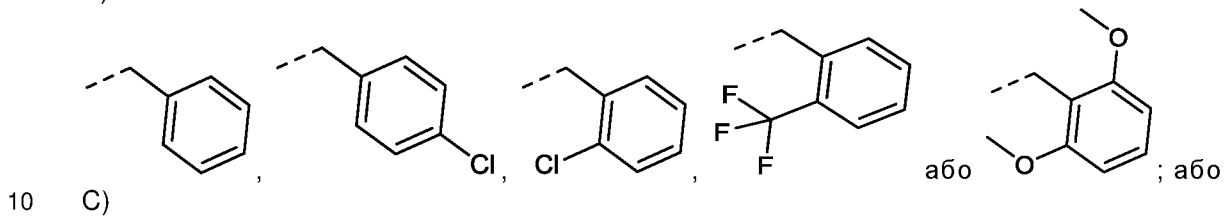
або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де фрагмент -L-Ar<sup>2</sup> являє собою:

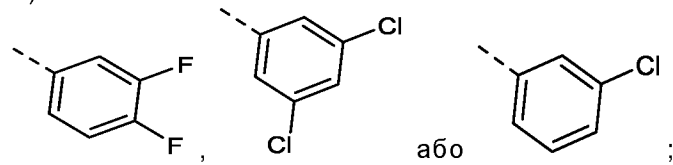
A)



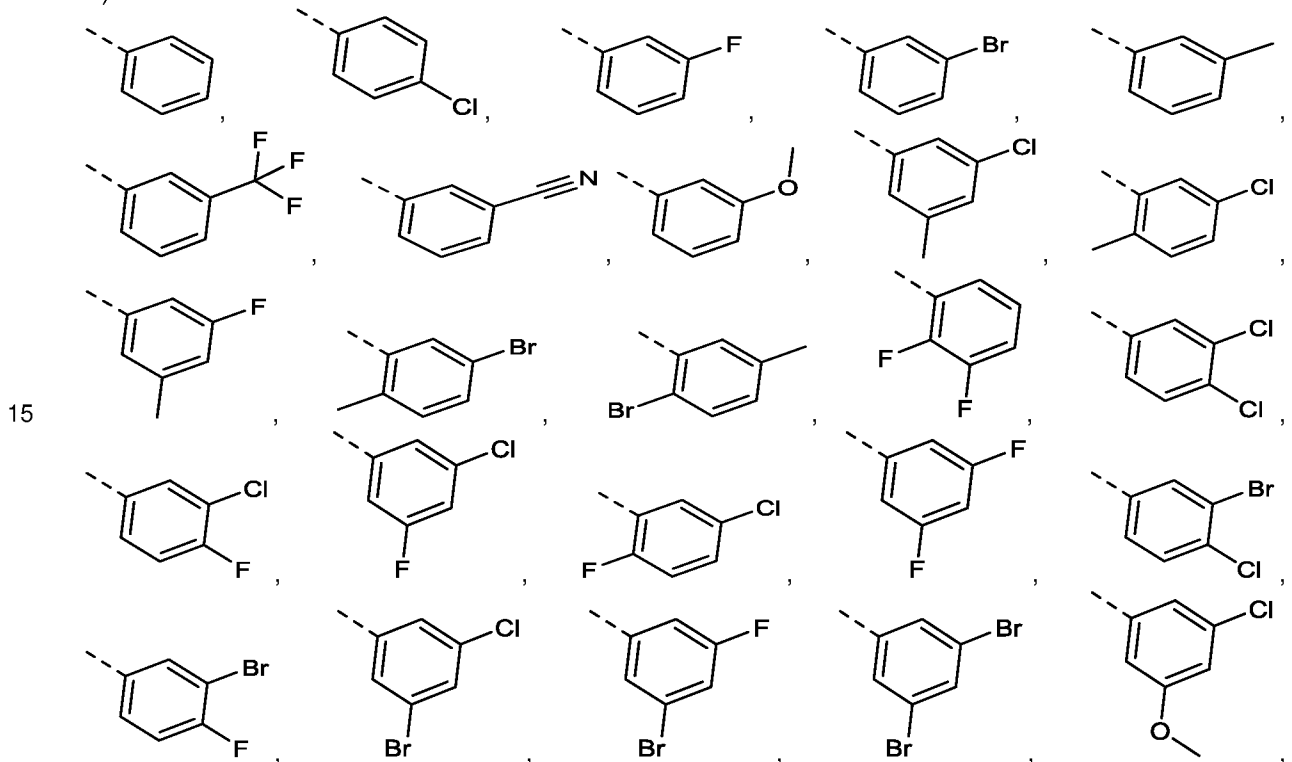
B)

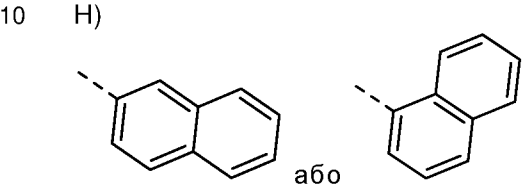
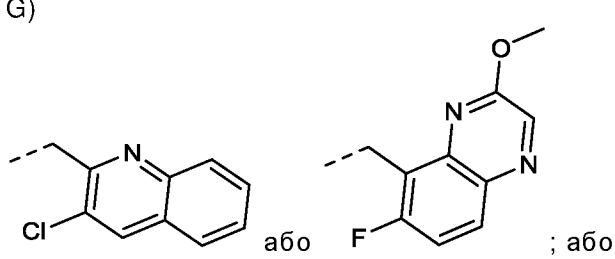
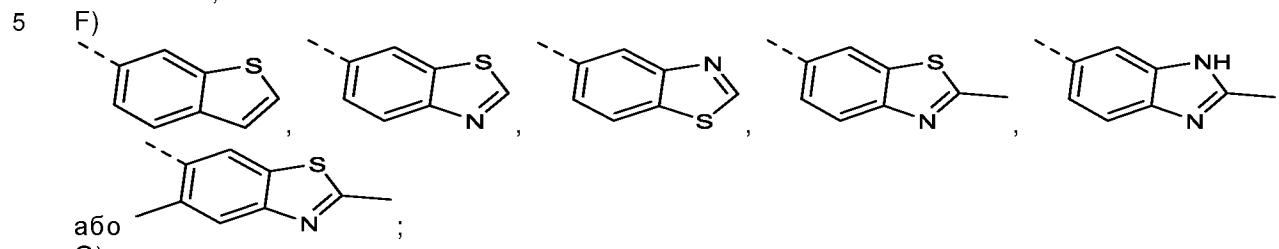
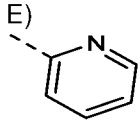
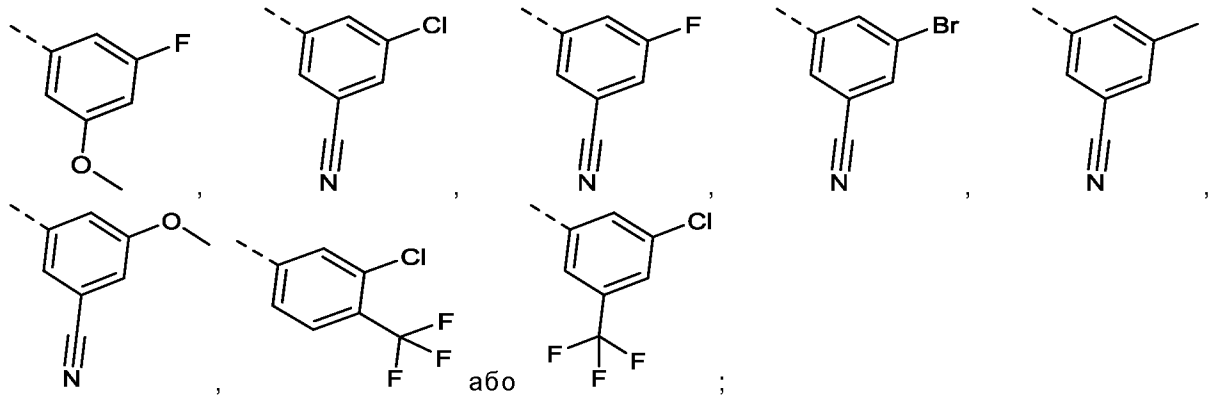


C)



D)





або її фармацевтично прийнятна сіль.

15 9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де n являє собою ціле число 1,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 1, де зазначена сполука являє собою:

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-бензил-3,5-дигідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-

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

карбоксамід;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорбензил)-3,5-дигідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-

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

карбоксамід;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-етинілбензил)-3,5-дигідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-

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

карбоксамід;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-дигідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-N-

фенетил-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-

карбоксамід;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(4-хлорбензил)-3,5-дигідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-

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

карбоксамід;



















- (2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(нафталін-2-іл)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 5 (2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-N-(нафталін-1-іл)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 10 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-бром-5-ціанофеніл)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(4-(4-хлорфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бромфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-хлор-5-ціанофеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-ціано-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-метоксифеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-ціано-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-N-(3-ціано-5-метилфеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-хлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклопептил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 25 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклопептил)-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(2-морфоліно-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 30 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(2-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 35 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(2-((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 40 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетокси)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-3-(2-(3-гідроксиазетидин-1-іл)-2-оксоетокси)-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 45 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-дихлорфеніл)((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-карбамоїл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)оксі)оцтова кислота;
- (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-3-(2-гідроксиетокси)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід;
- 50 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-морфолінофеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід; або
- 55 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-дихлорфеніл)-4-(4-(3,5-дифтор-4-((3-гідрокси-пропіл)аміно)феніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-карбоксамід; або її фармацевтично прийнятна сіль.
11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій.
- 60

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарський засіб.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для попередження або лікування фіброзу органів; захворювань та розладів печінки; серцево-судинних захворювань та розладів; клітинно-проліферативних захворювань та злоякісних новоутворень; запальних та аутоімунних захворювань та розладів; захворювань та розладів шлунково-кишкового тракту; захворювань та розладів сечовивідних шляхів; захворювань та розладів підшлункової залози; захворювань та розладів, асоційованих з аномальним ангиогенезом; захворювань та розладів головного мозку; невропатичного болю та периферичної невропатії; очних захворювань та розладів; гострого ниркового ушкодження та хронічного захворювання нирок; інтерстиціальних захворювань та розладів легень або відторгнення трансплантату.

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для попередження або лікування фіброзу органів; захворювань та розладів печінки; серцево-судинних захворювань та розладів; клітинно-проліферативних захворювань та злоякісних новоутворень; запальних та аутоімунних захворювань та розладів; захворювань та розладів шлунково-кишкового тракту; захворювань та розладів підшлункової залози; захворювань та розладів, асоційованих з аномальним ангиогенезом; захворювань та розладів головного мозку; невропатичного болю та периферичної невропатії; очних захворювань та розладів; гострого ниркового ушкодження та хронічного захворювання нирок; інтерстиціальних захворювань та розладів легень або відторгнення трансплантату.

15. Спосіб профілактики або лікування фіброзу органів; захворювань та розладів печінки; серцево-судинних захворювань та розладів; клітинно-проліферативних захворювань та злоякісних новоутворень, запальних та аутоімунних захворювань та розладів, захворювань та розладів шлунково-кишкового тракту, захворювань та розладів підшлункової залози, захворювань та розладів, асоційованих з аномальним ангиогенезом, захворювань та розладів головного мозку, невропатичного болю та периферичної невропатії, очних захворювань та розладів, гострого ниркового ушкодження та хронічного захворювання нирок, інтерстиціальних захворювань та розладів легень або відторгнення трансплантату, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятної солі.

35