

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091684 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.04(22) Дата подачи заявки
2019.01.09(51) Int. Cl. C07H 19/056 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) НОВЫЙ ГАЛАКТОЗИДНЫЙ ИНГИБИТОР ГАЛЕКТИНОВ

(31) 18150959.7

(32) 2018.01.10

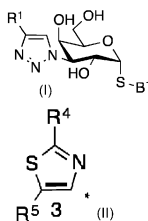
(33) EP

(86) PCT/EP2019/050467

(87) WO 2019/137971 2019.07.18

(71) Заявитель:
ГАЛЕКТО БИОТЕК АБ (DK)(72) Изобретатель:
Зеттерберг Фредрик (SE)(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I), где пиранозное кольцо представляет собой α-D-галактопиранозу, R¹ выбран из группы, состоящей из формулы (II), где звездочка * означает атом углерода гетероароматического кольца, который ковалентно присоединен к триазольной группе формулы (I). Соединение формулы (I) подходит для применения в способе лечения расстройства, касающегося связывания галектина, такого как галектин-1, с лигандом, у млекопитающего, такого как человек.



A1

202091684

202091684

A1

НОВЫЙ ГАЛАКТОЗИДНЫЙ ИНГИБИТОР ГАЛЕКТИНОВ

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, к применению
5 указанных соединений в качестве лекарственного средства и к получению
лекарственного средства для лечения рака; фиброза; рубцевания; образования
келоидов; формирования патологических рубцов; хирургических спаек;
патологического ангиогенеза; офтальмологических заболеваний; болезней ВИЧ-
1; воспаления или отторжения трансплантата у млекопитающих. Настоящее
10 изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим
указанные новые соединения.

Уровень техники

Галектины представляют собой белки с характерным доменом
15 распознавания углеводов (CRD) (Leffler *et al.*, 2004). Он представляет собой
плотно свернутый β -сэндвич из примерно 130 аминокислот (примерно 15 кДа) с
двумя определяющими признаками: 1) сайт связывания β -галактозы и 2)
достаточное сходство в мотиве последовательности из примерно семи
аминокислот, большинство из которых (примерно шесть остатков) образуют сайт
20 связывания β -галактозы. Однако сайты, расположенные рядом с β -галактозным
сайтом, необходимы для прочного связывания природных сахаридов, и
различные их преимущества обуславливают образование галектинов с разной
узкой специфичностью к природным сахаридам.

В результате недавнего завершения последовательностей генома
25 человека, мышей и крыс выявлено примерно 15 галектинов и галектин-подобных
белков в одном геноме млекопитающих с незначительными отличиями между
биологическими видами (Leffler *et al.*, 2004).

Субъединицы галектина могут содержать один или два CRD в одной
пептидной цепи. Первая категория, моно-CRD галектины, могут присутствовать
30 в организме позвоночных животных в виде мономеров или димеров (два типа).
Гораздо более изученными галектинами являются димерный галектин-1 и
галектин 3, который в растворе представляет собой мономер, но может
подвергаться агрегации и переходить в мультимерную форму при связывании с

лигандами (Lerup *et al.*, 2012). Такие соединения были первыми открытыми галектинами, и они широко распространены во многих тканях.

В настоящее время существует более 5700 публикаций в PubMed, относящихся к галектинам, при этом большинство из них, как упомянуто выше, относятся к галектинам-1 (>1400) и -3 (>2800). Многочисленные данные подтверждают роль галектинов, например, при воспалении и раке, а также для развития организма (Blidner *et al.*, 2015, Ebrahim *et al.*, 2014).

Галектины синтезируются в виде цитозольных белков, без сигнального пептида на свободных рибосомах. Их N-конец является ацетилированным, что является обычной модификацией цитозольных белков, и они сохраняются в цитозоле в течение продолжительного периода времени (что не типично для секретируемых белков). Оттуда они могут целенаправленно переходить в ядро, специфические цитозольные сайты, или могут секретироваться (принудительно или конститутивно) неклассическим образом (не через сеть ER-Golgi (эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи)) (как впервые было показано для галектина-1 (Cooper and Barondes, 1991)), при этом механизм до сих пор не известен, но, возможно, аналогичен экспорту, например, IL-1 (Leffler *et al.*, 2004; Arthur *et al.*, 2015). Галектины также могут действовать во всех указанных отделах; для галектина-1 представлены убедительные доказательства, опубликованные в авторитетных научных журналах, которые подтверждают его роль в сплайсинге РНК в ядре, активации H-RAS в цитозоле, накопление вокруг разорванных везикул и множество внеклеточных эффектов в отношении передачи сигналов и адгезии клеток (Elola *et al.* 2015, Aits *et al.*, 2015, Blanchard *et al.*, 2016). Другие галектины также могут действовать в цитозоле посредством усиления апоптоза и регуляции клеточного цикла и дифференцировки некоторых клеток. Большинство галектинов также действуют вне клетки посредством поперечного сшивания гликопротеинов (например, ламинина, интегринов и рецепторов IgR), вероятно, образуя структуры надмолекулярного порядка (Elola *et al.*, 2015), и, следовательно, могут модулировать клеточную адгезию и вызывать внутриклеточные сигналы. В связи с этим в последние годы найден молекулярный механизм действия указанных галектинов, включающий образование микродоменов (решеток) в мембранах (Elola *et al.*, 2015), которые, в свою очередь, влияют на внутриклеточный трафик и презентацию гликопротеиновых рецепторов на клеточной поверхности. Получены

документальные данные для клеточной культуры, для мышей с полностью выключенным геном и для животных, которым вводили галектин или ингибиторы галектина.

5 Галектин-1, первый открытый и второй из наиболее изученных галектинов, экспрессируется во всех тканях с определенной степенью предпочтения, но не исключительно для клеток мезенхимального происхождения, таких как фибробласты и лимфоциты. Он участвует в регуляции клеточного роста, адгезии, передачи сигналов, дифференцировки, развития, иммунной системы и во взаимодействиях хозяина с патогенами (Blanchard et al., 10 2016). Тщательно изучены профили экспрессии галектина-1 на различных стадиях прогрессирования рака и его роль в микроокружении опухоли.

Галектин-1 участвует в различных процессах и, следовательно, его ингибиторы могут находить многочисленные области применения. Можно понимать это как отсутствие специфичности или отсутствие научного фокуса. 15 Таким образом, уместна аналогия с аспирином и циклооксигеназами (СОХ-I и II). СОХ вырабатывают предшественник для широкого ряда простагландинов и, таким образом, участвуют в разнообразных биологических механизмах. Их ингибиторы, аспирин и другие НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) также имеют широкое и разнообразное действие. Несмотря на это, 20 указанные ингибиторы весьма востребованы в медицине, и они имеют несколько разных конкретных областей применения.

Следовательно, если галектины, подобно СОХ, являются частью какого-либо базового биологического регуляторного механизма (который в настоящее время не известен), то они, вероятно, будут «использоваться естественным 25 образом» для различных целей в разных контекстах. Ингибиторы галектина, подобно НПВП, предположительно не разрушат систему в целом, но немного изменят баланс.

Галектин-1 для иммунитета и при воспалении

30 Установлено, что галектин-1 играет, главным образом, иммуноподавляющую и противовоспалительную роль (Elola et al., 2015), хотя в некоторых случаях он также может быть провоспалительным. Галектин-1 связывает специфический профиль гликозилирования на Т-хелперных клетках, селективно вызывая апоптоз в активированных клетках Th1 и Th17. (Perillo et. al.,

1995) (Toscano, M. A. et al., 2007). Иммуносупрессивное действие галектина-1 позволяет предположить, что сам галектин-1 может быть потенциальным средством лечения аутоиммунных и других воспалительных состояний. Напротив, ингибирование его иммуносупрессивного действия, например, при раке, также предложено в качестве способа лечения, как описано ниже.

Галектин-1 в ангиогенезе.

Как и для галектина-3, было показано, что в определенных условиях галектин-1 ускоряет ангиогенез (Hockl et al., 2016) таким образом, который затрагивает его активность в отношении связывания углеводов. Особенно интересным является то наблюдение, что он может ускорять ангиогенез опухоли путем, параллельным VEGF. Следовательно, ингибирование галектина-1 может быть антиангиогенным, если не удалось ингибирование, основанное на анти-VEGF. Открытие того, что антиангиогенный пептид ангинекс (и родственные соединения) связывается с галектином-1, позволяет предположить другой механизм участия галектина-1 в ангиогенезе, но подробности остаются неизвестными; в некоторых работах ангинекс описан как ингибирующий активность галектина-1, но в других работах он описан как усиливающий его активность в отношении связывания углеводов.

20

Галектин-1 при состояниях, связанных с фиброзом

Идея о возможной роли галектина-3 при фиброзе основана на клеточных и *ex vivo* исследованиях дифференцировки макрофагов (Mackinnon et al., 2008), а также на *in vivo* исследованиях дифференцировки макрофагов и активации миофибробластов (Mackinnon et al., 2012). Вкратце, гипотеза является следующей: Показано, что галектин-3 увеличивает продолжительность пребывания на поверхности клетки и, следовательно, усиливает восприимчивость рецептора TGF- β (Partridge et al., 2004), который, в свою очередь, регулирует альтернативную дифференцировку макрофагов в макрофаги M2 и активацию миофибробластов. Галектин-1 также предположительно играет роль в фиброзе, включая механизм, связанный с TGF- β , но существующие данные менее очевидны, чем для галектина-3.

30

Таким образом, галектин-1 также является хорошим кандидатом на роль эндогенного энхансера передачи сигналов TGF- β и активации миофибробластов

(Kathiriya et al), и ингибиторы галектина-1 также могут быть пригодны для лечения фиброза и неблагоприятного ремоделирования ткани.

Галектин-1 при раке.

5 Во многих иммуногистохимических исследованиях показано изменение экспрессии некоторых галектинов при раке (van den Brule et. al. and Bidon *et al.* in Leffler (ред.), 2004b) и, например, галектин-3 в настоящее время является известным гистохимическим маркером рака щитовидной железы. Непосредственные данные об участии галектина-3 в раковых заболеваниях
10 получены на мышинных моделях, главным образом, учеными Raz *et al.*, а также другими (см. Leffler (ред.), 2004b). В парных опухолевых клеточных линиях (со сниженной или повышенной экспрессией галектина-3) активация галектина-3 обуславливает большее количество опухолей и метастазов, а подавление галектина-3 обуславливает меньшее количество опухолей и метастазов.
15 Галектин-3 предположительно усиливает рост опухоли, поскольку обладает антиапоптозным действием, ускоряет ангиогенез или способствует метастазам, нарушая клеточную адгезию. Кроме того, недавно получены данные, в которых показано, что галектин-3 играет важнейшую роль в микроокружении опухоли, обзор представлен в публикации (Ruvolo, 2015). Галектин-3 также
20 предположительно регулирует взаимодействие между опухолевыми клетками и иммунными клетками, такими как Т-лимфоциты (Т-клетки), и показано, что ингибирование галектина-3 восстанавливает активность Т-клеток (Demotte *et al.* 2010, Кооо *et al.* 2015, Melero *et al.* 2015). На основании вышесказанного понятно, что ингибиторы галектина-3 могут обладать полезным противораковым
25 действием. Действительно, заявлено, но не доказано, что сахараиды, которые ингибируют галектин-3, обладают противораковым действием. В проведенном авторами настоящего изобретения исследовании показано, что фрагмент галектина-3, содержащий CRD, подавляет рак молочной железы в мышинной модели, действуя как доминантно-негативный ингибитор (John *et al.*, 2003).
30 Позже было показано, что ингибирование галектина-3 низкомолекулярными соединениями действительно существенно усиливает чувствительность опухолевых клеток к облучению и стандартным про-апоптозным препаратам в клеточных анализах и *ex vivo* (Lin et al., 2009), а также *in vivo* (Glinsky *et al.*, 2009).

Галектин-1 также часто сверхэкспрессируется в низкодифференцированных раковых клетках, а галектин-9 или родственные галектин-4 и галектин-8 могут быть активированными при определенных типах рака (Huflejt and Leffler, 2004; Leffler (ред.), 2004b). Галектин-1 вызывает апоптоз в активированных Т-клетках и обладает заметным иммуноподавляющим действием при аутоиммунных заболеваниях *in vivo* (Rabinovich *et al.*; и Pace *et al.* в Leffler (ред.), 2004b). Таким образом, сверхэкспрессия указанных галектинов при раковых заболеваниях может способствовать борьбе самой опухоли с Т-клеточной реакцией хозяина.

10 Много лет назад созданы мыши с нулевой мутацией по галектинам-1 и -3 (Poirier, 2002). Они являются здоровыми и, по-видимому, нормально размножаются в условиях содержания животных в неволе. Однако в недавних исследованиях выявлены нетипичные фенотипы в отношении функции нейтрофилов и макрофагов (как описано выше), в отношении формирования
15 костей для нуль-мутантов по галектину-3, а также в отношении регенерации/дифференцировки нервных и мышечных клеток для нуль-мутантов по галектину-1 (Leffler *et al.*, 2004; Poirier, 2002; Watt in Leffler (ред.), 2004b). Недавно получены нуль-мутантные мыши по галектину-7 и по галектину-9, и они также являются, в целом, здоровыми в условиях содержания животных в неволе,
20 но детально пока не изучены. Вследствие различий сайтов экспрессии, специфичности и других свойств, маловероятно, что различные галектины могут функционально заменять друг друга. Наблюдения нуль-мутантных мышей свидетельствуют о том, что галектины не являются необходимыми для поддержания базовых жизненных функций, как можно видеть в нормальных
25 условиях содержания животных. Напротив, они могут быть оптимизаторами нормальной функции и/или важными в стрессовых условиях, не встречающихся в условиях содержания животных. Отсутствие сильного влияния на нуль-мутантных мышей может обуславливать более высокую привлекательность ингибиторов галектина в качестве лекарственных средств. Если активность
30 галектина способствует патологическим состояниям, как указано выше, но в меньшей степени влияет на нормальные состояния, то их ингибирование будет иметь меньше нежелательных побочных эффектов.

Таким образом, лекарственные средства, направленно воздействующие на активность галектина-1 при раке, такую как подавление иммунитета или

усиление ангиогенеза, могут быть подходящими противораковыми средствами лечения.

Известные ингибиторы

5 *Природные лиганды*

В анализах связывания с твердой фазой и в анализах ингибирования выявлен ряд сахаридов и гликоконъюгатов, способных связывать галектины (см. обзор Leffler, 2001, Leffler *et al.*, 2004). Все галектины связывают лактозу с K_d примерно 0,1-1 мМ. Аффинность в отношении D-галактозы в 50-100 раз ниже. N-Ацетиллактозамин и родственные дисахариды связываются приблизительно так же хорошо, как лактоза, но для некоторых галектинов они могут связываться либо наихудшим образом, либо до 10 раз лучше. Галактоза (10 мМ) (Tejler *et al.* 2009) и лактоза (190 мкМ) (van Hattum, 2013) обладают низкой аффинностью к галектину-1.

15

Описанные выше природные сахариды, которые идентифицированы как лиганды галектина-1, не подходят для применения в качестве активных компонентов в фармацевтических композициях, поскольку они восприимчивы к кислотному гидролизу в желудке и к ферментативному расщеплению. Кроме того, природные сахариды гидрофильны по своей природе и с трудом абсорбируются из желудочно-кишечного тракта после перорального введения.

20

Специфичность галектина

Исследования специфичности галектина с применением ингибирования низкомолекулярными природными сахаридами, указанными выше, показали, что все галектины связывают лактозу, LacNAc и родственные дисахариды, но галектин-3 связывает некоторые более длинные сахариды гораздо лучше (Leffler and Barondes, 1986). Указанные более длинные сахариды характеризуются наличием дополнительного сахарного остатка, присоединенного в положении C-3 галактозы (например, в лактозе или LacNAc), который связывает выступающую полость связывания. Форма указанной полости варьируется для разных галектинов, что позволяет предположить, что полости одинаковой длины не будут одинаково связываться разными галектинами.

30

Синтетические ингибиторы

Недавно опубликован обзор патента, который относится к ингибиторам галектина-1 и их возможному применению в качестве терапевтических агентов. (Blanchard 2016). Низкомолекулярные моносахариды, рассмотренные в
5 указанном обзоре, описаны как обладающие аффинностью к галектину-1, которая в лучшем случае аналогична лактозе. С другой стороны, описаны дисахариды, в частности, тридигалактозиды (TDG), которые обладают высокой аффинностью в отношении галектина-1 (Т. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285).

10 Сахариды, связанные с аминокислотами, обладающие противораковым действием, впервые идентифицированы как природные соединения в сыворотке, но позже получены синтетические аналоги (Glinsky *et al.*, 1996). Среди них те, в которых лактоза или галактоза связана с аминокислотой, ингибируют галектины, но лишь с примерно такой же эффективностью, как соответствующий
15 недериватизованный сахар. Описано, что хлор-конъюгированная лактоза обладает высокой аффинностью (0,54 мкМ), по результатам измерения в твердофазном иммуноферментном анализе (Pandey *et. al.* 2002, в EP1256586 (A1)). Химически модифицированная форма цитрусового пектина (Platt and Raz, 1992), которая ингибирует галектин-3, демонстрирует противоопухолевую
20 активность *in vivo* (Pienta *et al.*, 1995; Nangia-Makker *et al.*, 2002). Кластерные молекулы, содержащие до четырех лактозных фрагментов, демонстрируют мощный поливалентный эффект при связывании с галектином-3, но не с галектином-1 и галектином-5 (Vrasidas *et al.*, 2003). Гликокластеры на основе циклодекстрина, содержащие семь галактозных, лактозных или *N*-
25 ацетиллактозаминных остатков, также демонстрируют мощный поливалентный эффект против галектина-3, но в меньшей степени против галектинов-1 и -7 (André *et al.*, 2004). Звездчатые дендримеры (André *et al.*, 1999) и гликополимеры (Pohl *et al.*, 1999; David *et al.*, 2004), которые являются поливалентными в остатках лактозы, описаны как ингибиторы галектина-3 с несколько улучшенной
30 эффективностью по сравнению с лактозой. Показано, что поливалентные производные лактозы обладают выраженным кластерным эффектом в отношении галектина-1 (Tejler *et. al.* , 2006). Кроме того, указанные соединения являются селективными по сравнению с другими галектинами. Описано, что соединения на основе пептидов, такие как ангинекс, а также непептидные

топомиметики (Dings et. al. 2012) являются аллостерическими ингибиторами галектина-1. Вышеуказанные синтетические соединения, которые идентифицированы как лиганды галектина-1, не подходят для применения в качестве активных компонентов фармацевтических композиций, поскольку они являются гидрофильными по своей природе и с трудом абсорбируются из желудочно-кишечного тракта после перорального введения. Кроме того, вышеуказанные соединения обладают посредственной аффинностью и селективностью.

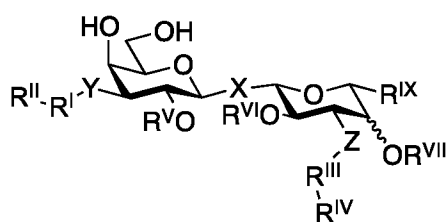
Природные олигосахариды, гликокластеры, гликодендримеры, пептиды, непептидные топомиметики и гликополимеры, описанные выше, являются слишком полярными и слишком крупными для абсорбции, и в некоторых случаях являются достаточно крупными, чтобы вызывать иммунную реакцию у пациентов. Кроме того, они чувствительны к кислотному гидролизу в желудке и к ферментативному гидролизу. Таким образом, существует потребность в низкомолекулярных синтетических соединениях.

Известно, что тиодигалактозид является синтетическим и гидролитически стабильным, но при этом полярным ингибитором, примерно столь же эффективным, как *N*-ацетиллактозамин (Leffler and Barondes, 1986). Показано, что производные *N*-ацетиллактозамина, содержащие ароматические амиды или замещенные бензиловые простые эфиры в положении С-3', являются высокоэффективными ингибиторами галектина-3 с беспрецедентно низким значением IC₅₀ 4,8 мкМ, что в 20 раз лучше по сравнению с природным *N*-ацетиллактозаминным дисахаридом (Sörme et al., 2002; Sörme et al., 2003b, 2005). Указанные производные являются, в целом, менее полярными благодаря присутствию ароматических амидо-фрагментов и, следовательно, более пригодны в качестве агентов для ингибирования галектинов *in vivo*. Кроме того, показано, что С3-триазолилгалактозиды являются столь же эффективными ингибиторами, как соответствующие С3-амиды некоторых галектинов. Следовательно, любой правильно сконструированный С3-заместитель галактозы может обеспечивать повышенную аффинность галектина.

Однако С3-амидо- и С3-триазолил-derivатизованные соединения все еще восприимчивы к гидролитическому расщеплению *in vivo* вследствие наличия гликозидной связи в галактозе и в сахаридном фрагменте *N*-ацетиллактозамина, и, несмотря на то, что они являются эффективными низкомолекулярными

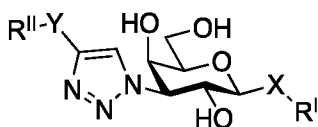
ингибиторами галектина-3, необходимо дальнейшее улучшение аффинности и стабильности. Соответственно, разработаны ингибиторы на основе 3,3'-диамидо- или 3,3'-дитриазолил-derivатизации тиодигалактозида (Cumpstey *et al.*, 2005b; Cumpstey *et al.*, 2008; Salameh *et al.*, 2010; WO/2005/113569 и US2007185041; 5 WO/2005/113568, US7638623 B2; Т. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285), которые не содержат гидролитически и ферментативно лабильных *O*-гликозидных связей. Указанные ингибиторы также демонстрируют превосходную активность в отношении некоторых галектинов (в сторону снижения *K_d* до диапазона в несколько нМ). Тем не менее, несмотря на то, что 10 они обладают высокой аффинностью к галектинам, недостатком 3,3'-derivатизованных тиодигалактозидов является многостадийность их синтеза, включающего реакцию двойной инверсии для получения строительных блоков 3-*N*-derivатизованной галактозы. Кроме того, замена одного галактозного кольца тиодигалактозида на циклогексан, по имеющимся данным, имитирует 15 галактозное кольцо и, следовательно, обеспечивает получение ингибиторов галектина-1 и -3 с эффективностью, приближающейся к эффективности диамидо- и дитриазолил-тиодигалактозидных производных (WO/2010/126435). Замена D-галактопиранозного звена на замещенный циклогексан снижает полярность и, наиболее вероятно, также метаболическую чувствительность, улучшая 20 лекарственные свойства.

Некоторые из описанных ранее соединений имеют следующие общие формулы



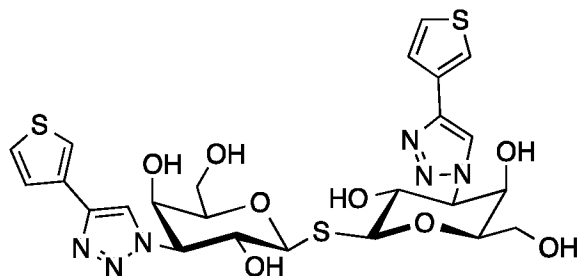
25 как описано в WO/2005/113568,

и



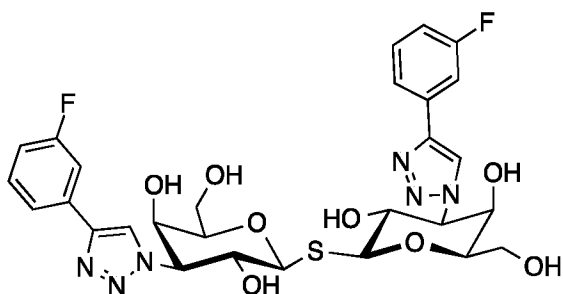
как описано WO/2005/113569, где R^I может представлять собой D-галактозу.

В недавней публикации (Т. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285) описано соединение



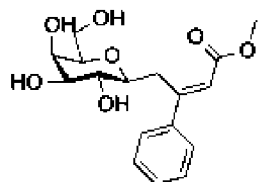
5 TDG, замещенный тиофентриазольным заместителем в положениях C3 и C3', обладающий высокой аффинностью (<10 нМ) к галектину-1.

В недавних публикациях US20140099319, WO2014067986 и Т. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285, описано соединение

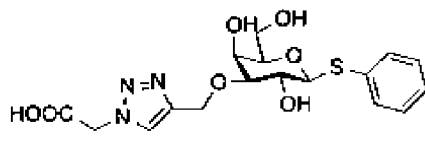


10 содержащее атом фтора (F) в мета-положении обоих фенильных колец, связанных с триазольными кольцами. Показано, что данное соединение является перспективным потенциальным лекарством для лечения фиброза легких и, в частности, является высокоселективным в отношении галектина-3 с высокой аффинностью.

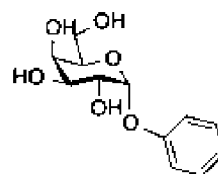
15 Описана серия низкомолекулярных C1 или C1 и C3-замещенных галактопиранозидов, демонстрирующих аффинность в отношении галектина-2 и 1. Описано, что бета-D-галактопиранозиды обладают аффинностью в том же или в более низком диапазоне, чем лактоза, которая имеет значение Kd примерно 91 мкМ в отношении галектина-3 и 190 мкМ в отношении галектина-1 (Giguere, D et. al. 2011, 2008, 2006).



Gal-1 313 мкМ
Gal-3 >5000



Gal-1 1.25 мМ
Gal-3 5 мМ



более низкая аффинность по сравнению с лактозой в отношении галектина-1 и 3

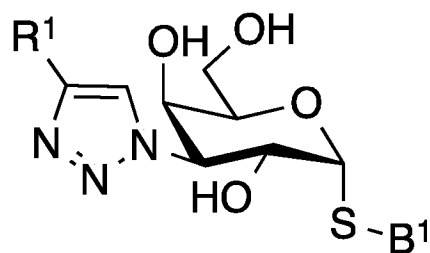
20

Отсутствует описание или упоминание соответствующих альфа-аномеров, обладающих более высокой, чем лактоза, аффинностью в отношении галектина-1 или галектина-3.

5 Сущность изобретения

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой новые соединения α -D-галактопиранозы, которые неожиданно демонстрируют высокую аффинность к галектину-1, а некоторые обладают также высокой аффинностью к галектину-3, и они рассмотрены как новые потенциально эффективные лекарственные соединения. Некоторые из предложенных соединений обладают высокой аффинностью к галектину-1, а также являются специфичными в отношении галектина-1.

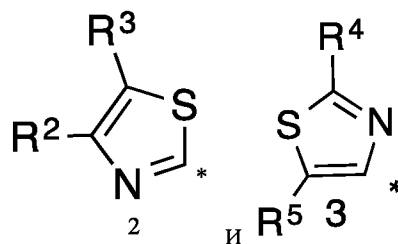
В широком аспекте настоящее изобретение относится к соединению D-галактопиранозы формулы (1)



(1)

где пиранозное кольцо представляет собой α -D-галактопиранозу,

R¹ выбран из группы, состоящей из



где звездочка * означает атом углерода гетероароматического кольца, который ковалентно присоединен к триазольной группе формулы (1);

где R² выбран из группы, состоящей из OH и галогена, предпочтительно F, Cl и Br;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и галогена;

R⁴ выбран из группы, состоящей из OH и галогена, предпочтительно F, Cl и Br;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и галогена;

V^1 выбран из а) арила, такого как фенил или нафтил, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена; CN; -COOH; -CONR²⁹R³⁰, где R²⁹ и R³⁰ независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, циклопропила и изопропила; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного атомом F; циклопропила, необязательно замещенного атомом F; изопропила, необязательно замещенного атомом F; OC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного атомом F; SC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного атомом F; O-циклопропила, необязательно замещенного атомом F; O-изопропила, необязательно замещенного атомом F; NR³¹R³², где R³¹ и R³² независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила и изопропила; OH; и R³³-CONH-, где R³³ выбран из C_{1-3} алкила и циклопропила; б) гетероцикла, такого как гетероарил или гетероциклоалкил, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена; CN; -COOH; -CONR³⁵R³⁶, где R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, циклопропила и изопропила; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного атомом F; циклопропила, необязательно замещенного атомом F; изопропила, необязательно замещенного атомом F; OC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного атомом F; SC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного атомом F; O-циклопропила, необязательно замещенного атомом F; O-изопропила, необязательно замещенного атомом F; NR³⁷R³⁸, где R³⁷ и R³⁸ независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила и изопропила; OH; и R³⁹-CONH-, где R³⁹ выбран из C_{1-3} алкила и циклопропила; или
или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В одном варианте реализации R¹ выбран из формулы 2, где R² выбран из группы, состоящей из OH и галогена; и R³ выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и галогена. В предпочтительном варианте реализации R² представляет собой OH, и R³ представляет собой H. В зависимости от среды, например, кислотной или щелочной, группа OH может быть в оксо-таутомерной форме. В другом предпочтительном варианте реализации R² представляет собой галоген, и R³ выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

В другом варианте реализации R¹ выбран из формулы 3, где R⁴ выбран из группы, состоящей из OH и галогена; и R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и галогена. В предпочтительном варианте реализации R⁴ представляет собой OH, и R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и галогена. В другом предпочтительном варианте реализации R⁴

представляет собой галоген, и R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и галогена.

5 В дополнительном варианте реализации B¹ выбран из пиридинила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из Cl, Br, изопропила, COOH, CONH₂, CN и CF₃.

В дополнительном варианте реализации B¹ выбран из фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена, SC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного атомом F; C₁₋₆ алкила и CN.

10 В дополнительном варианте реализации B¹ выбран из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из Cl, F, Br, CF₃, SCF₃, CH₃ и CN.

В дополнительном варианте реализации B¹ выбран из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из Cl, F, Br, CF₃, SCF₃, CH₃, CON(CH₃)₂ и CN.

15 В дополнительном варианте реализации B¹ выбран из пиридинила, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена; -COOH; -CONR³⁵R³⁶, где R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из H, C₁₋₃ алкила, циклопропила и изопропила; изопропила, необязательно замещенного атомом F; CN; и метила, необязательно замещенного атомом F.

20 В дополнительном варианте реализации B¹ выбран из пиридинила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из Cl, Br, изопропила, COOH, CONH₂, CN и CF₃.

25 В дополнительном варианте реализации B¹ выбран из пиридинила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br, изопропила, COOH, CONH₂, CN, CON(CH₃)₂ и CF₃.

В дополнительном варианте реализации соединение формулы (1) выбрано из любых следующих соединений:

5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,

30 5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-бромтиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,

5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,

- 5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-Дезокси-1-тио- α -D-галактопиранозид,
5-Хлор-2-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезокси-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5 5-Бром-6-циано-3-пиридил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезокси-1-тио- α -D-галактопиранозид,
3,4-Дихлорфенил-3-[4-(2-хлортиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезокси-1-тио- α -D-галактопиранозид,
3,4-Дихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(2-фтортиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 10 3,4-Дихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(4-фтортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
3,4-Дихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(4,5-дифтортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 15 3,4-Дихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(4-гидрокситиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
3,4-Дихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 20 5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
5-Бром-6-циано-3-пиридил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 25 5-Хлор-2-циано-3-пиридил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
5-Хлор-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
3,5-Дихлор-4-фторфенил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 30 3-Хлор-4-фторфенил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
3,4,5-Трихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,

- 3,5-Дибром-4-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3-Бром-4-цианопенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5 5-Бром-6-трифторметил-3-пиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3-Хлор-4-трифторметилфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3-Хлор-4-трифторметилтиофенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 10 1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3-Хлор-4-метилфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Хлорпиколинамид-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 15 2-Карбокси-5-хлорпиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(4,5-дихлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Бром-2-изопропилпиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 20 3,4-Дихлор-6-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 4-Хлор-N,N'-диметилбензамид-2-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 25 5-Хлор-N,N'-диметилпиколинамид-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид; или
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (1) для применения в качестве лекарственного средства.

- 30 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому из предшествующих пунктов и необязательно фармацевтически приемлемую добавку, такую как носитель и/или вспомогательное вещество.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (1) согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения расстройства, которое касается связывания галектина-1 с лигандом, у млекопитающего, такого как человек. В дополнительном варианте реализации указанное расстройство выбрано из группы, состоящей из

5 воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, офтальмологический фиброз и фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов; формирования патологических рубцов; склеродермии; склероза; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы,

10 лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы; метастазирующих раков; неоваскуляризации, связанной с раком; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка; отторжения трансплантата; метаболических расстройств; болезни сердца; сердечной

15 недостаточности; патологического ангиогенеза, такого как глазной ангиогенез, или заболеваний или патологических состояний, связанных с глазным ангиогенезом, например, неоваскуляризации, связанной с раком; и глазных заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна и роговичная неоваскуляризация; атеросклероза; метаболических заболеваний, таких как

20 диабет; ожирения; астмы и других интерстициальных болезней легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиому; расстройств печени, таких как неалкогольный стеатогепатит.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, которое касается связывания галектина-1 с лигандом, у

25 млекопитающего, такого как человек, в котором терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. В дополнительном варианте реализации указанное расстройство

30 выбрано из группы, состоящей из воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, офтальмологический фиброз и фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов; формирования патологических рубцов; склеродермии; склероза; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы; метастазирующих раков; неоваскуляризации,

связанной с раком; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка; отторжения трансплантата; метаболических расстройств; болезни сердца; сердечной недостаточности; 5 патологического ангиогенеза, такого как глазной ангиогенез, или заболеваний или патологических состояний, связанных с глазным ангиогенезом, например, неоваскуляризации, связанной с раком; и глазных заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна и роговичная неоваскуляризация; атеросклероза; метаболических заболеваний, таких как диабет; ожирения; астмы 10 и других интерстициальных болезней легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиому; расстройств печени, таких как неалкогольный стеатогепатит.

Другой аспект настоящего изобретения относится к комбинированной терапии, включающей введение соединения формулы (1) согласно настоящему 15 изобретению вместе с терапевтически активным соединением, отличным от соединения формулы (1) (термин, взаимозаменяемый с «другим терапевтически активным соединением»). В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (1) и другого терапевтически 20 активного соединения для применения для лечения расстройства, которое касается связывания галектина-1 с лигандом, у млекопитающего. Указанные расстройства описаны ниже.

В одном варианте реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению вводят млекопитающему, нуждающемуся в 25 этом, в комбинации с другим терапевтически активным соединением. В дополнительном варианте реализации указанную комбинацию соединения формулы (1) вместе с другим терапевтически активным соединением вводят млекопитающему, страдающему от расстройства, выбранного из группы, состоящей из воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, 30 фиброз почек, офтальмологический фиброз и фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов; формирования патологических рубцов; склеродермии; склероза; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы;

метастазирующих раков; неоваскуляризации, связанной с раком; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка; отторжения трансплантата; метаболических расстройств; болезни сердца; сердечной недостаточности; патологического ангиогенеза, такого как глазной ангиогенез, или заболеваний или патологических состояний, связанных с глазным ангиогенезом, например, неоваскуляризации, связанной с раком; и глазных заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна и роговичная неоваскуляризация; атеросклероза; метаболических заболеваний, таких как диабет; ожирения; астмы и других интерстициальных болезней легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиому; расстройств печени, таких как неалкогольный стеатогепатит.

Неограничивающая группа раковых заболеваний, приведенных в качестве примеров раковых заболеваний, которые можно лечить, сдерживать и/или предупреждать посредством введения соединения формулы (1) в комбинации с другим терапевтически активным соединением, выбрана из: карциномы толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы, фибросаркомы, миксосаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, остеогенной саркомы, хордомы, ангиосаркомы, эндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфангеоэндотелиальной саркомы, синовиомы, мезотелиомы, саркомы Юинга, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, аденокарциномы, карциномы потовых желез, карциномы сальных желез, папиллярной карциномы, папиллярной аденокарциномы, цистандеокарциномы, медуллярной карциномы, бронхогенной карциномы, почечно-клеточной карциномы, гепатомы, карциномы желчных протоков, холангиокарциномы, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильмса, рака шейки матки, опухоли яичек, карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, карциномы мочевого пузыря, эпителиальной карциномы, глиобластомы, невриномы, краниофарингиомы, шванномы, глиомы, астроцитомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, невриномы слухового нерва, олигодендроглиомы, менингиомы, меланомы, нейробластомы, ретинобластомы, лейкозов и лимфом, острого лимфоцитарного лейкоза и острой

истинной миелоцитарной полицитемии, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема и болезни тяжелых цепей, острого нелимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака прямой кишки, рака мочевыделительной системы, рака матки, рака полости рта, рака кожи, рака желудка, опухолей головного мозга, рака печени, рака гортани, рака пищевода, опухолей молочной железы, детского острого лимфоидного лейкоза (ALL), ALL вилочковой железы, В-клеточного ALL, острого миелоидного лейкоза, миеломоноцитарного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, лимфомы Беркитта, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза и Т-клеточного лейкоза, малой и крупной немелкоклеточной карциномы легких, острого гранулоцитарного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, эндометриального рака, рака желудка, рака головы и шеи, хронического лимфоидного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток и рака щитовидной железы.

В некоторых аспектах настоящего изобретения введение по меньшей мере одного соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента демонстрирует терапевтическую синергию. В некоторых аспектах способов согласно настоящему изобретению измеренная реакция на лечение, наблюдаемой после введения по меньшей мере одного соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента, является улучшенной по сравнению с измеренной реакцией на лечение, наблюдаемой после введения по отдельности либо по меньшей мере одного соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению, либо указанного дополнительного терапевтического агента.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к комбинированной терапии, включающей введение соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению вместе с терапевтически противофиброзным соединением, отличным от соединения формулы (1), млекопитающему, нуждающемуся в этом. В дополнительном варианте реализации такое противофиброзное соединение может быть выбрано из следующей неограничивающей группы противофиброзных соединений: пирфенидон, нинтеданиб, симтузумаб (GS-6624, AB0024), BG00011 (STX100), PRM-151,

PRM-167, PEG-FGF21, BMS-986020, FG-3019, MN-001, IW001, SAR156597, GSK2126458 и PBI-4050.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к комбинированной терапии, включающей введение соединения формулы (1) в комбинации с дополнительным обычным средством лечения рака, таким как химиотерапия или лучевая терапия, или в комбинации с иммуностимулирующими веществами, генной терапией, лечением антителами, вакцинами и клеточной терапией, включая, например, дендритные клетки, гематопозитические стволовые клетки и адоптивный перенос Т-клеток, млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В одном варианте реализации соединение формулы (1) вводят вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из противоопухолевого химиотерапевтического агента. В дополнительном варианте реализации противоопухолевый химиотерапевтический агент выбран из: полностью транс-ретиноевой кислоты, актимида, азацитидина, азатиоприна, блеомицина, карбоплатина, капецитабина, цисплатина, хлорамбуцила, циклофосфамида, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эпирубицина, этопозида, флударабина, фторурацила, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, иринотекана, леналидомида, лейковорина, мехлорэтамина, мелфалана, меркаптомочевины, метотрексата, митоксантрона, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, ревлимида, темозоломида, тенипозида, тиогуанина, валрубицина, винбластина, винкристина, виндезина и винорелбина. В одном варианте реализации химиотерапевтический агент для применения в комбинации с предложенным агентом сам по себе может быть комбинацией различных химиотерапевтических агентов. Подходящие комбинации включают FOLFOX и IFL. FOLFOX представляет собой комбинацию, которая содержит 5-фторурацил (5-FU), лейковорин и оксалиплатин. Препарат IFL содержит иринотекан, 5-FU и лейковорин.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения дополнительное стандартное противораковое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия включает локализованную лучевую терапию, направленную на опухоль. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия включает облучение всего тела.

В других вариантах реализации настоящего изобретения дополнительное средство лечения рака выбрано из группы иммуностимулирующих веществ, например, цитокинов и антител. Такие цитокины могут быть выбраны из группы, состоящей из, но не ограничиваясь ими: GM-CSF, IFN типа I, интерлейкина 21, 5 интерлейкина 2, интерлейкина 12 и интерлейкина 15. Антитело предпочтительно представляет собой иммуностимулирующее антитело, такое как антитело анти-CD40 или анти-CTLA-4. Иммуностимулирующее вещество также может представлять собой вещество, способное истощать иммуноподавляющие клетки (например, регуляторные Т-клетки) или факторы, указанное вещество может 10 представлять собой, например, убиквитинлигазы E3. Убиквитинлигазы E3 (HECT, RING и белки U-box) являются ключевыми молекулярными регуляторами функции иммунных клеток, и каждая из них может участвовать в регуляции иммунного ответа во время инфекции посредством направленного воздействия на специфические ингибирующие молекулы для протеолитического 15 расщепления. В настоящее время некоторые белки E3 HECT и RING также связаны с активацией и сохранением иммунной аутоотолерантности: каждый белок c-Cbl, Cbl-b, GRAIL, Itch и Nedd4 подавляет выработку и пролиферацию фактора роста Т-клеток.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 20 формулы (1) вводят вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из класса ингибиторов иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольных точек действует на одну или более из следующих мишеней, которые представлены в неограничивающей группе: CEACAM1, 25 галектин-9, TIM3, CD80, CTLA4, PD-1, PD-L1, HVEM, BTLA, CD160, VISTA, B7-H4, B7-2, CD155, CD226, TIGIT, CD96, LAG3, GITR, OX40, CD137, CD40, IDO и TDO. Они являются известными мишенями, и некоторые из указанных мишеней описаны в публикации Melero et al., Nature Reviews Cancer (2015).

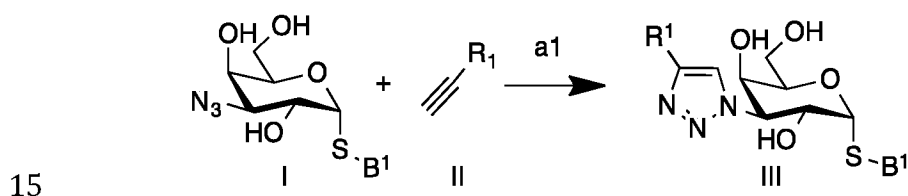
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение 30 формулы (1) вводят вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из ингибитора индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (1) вводят вместе с по меньшей мере одним дополнительным

терапевтическим агентом, выбранным из одного или более ингибиторов пути CTLA4. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути CTLA4 выбран из одного или более антител против CTLA4.

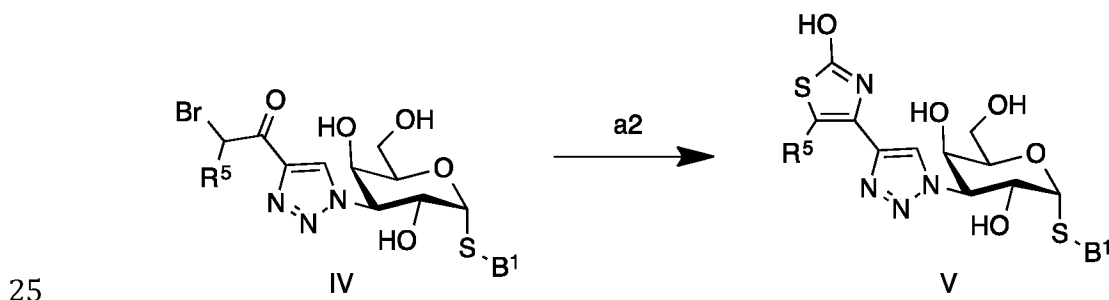
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (1) вводят вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из одного или более ингибиторов пути PD-1/PD-L. В некоторых вариантах реализации один или более ингибиторов пути PD-1/PD-L выбраны из одного или более антител против PD-1, PD-L1 и/или PD-L2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающему стадию a1, где B¹ и R¹ являются такими, как определено выше для формулы I;



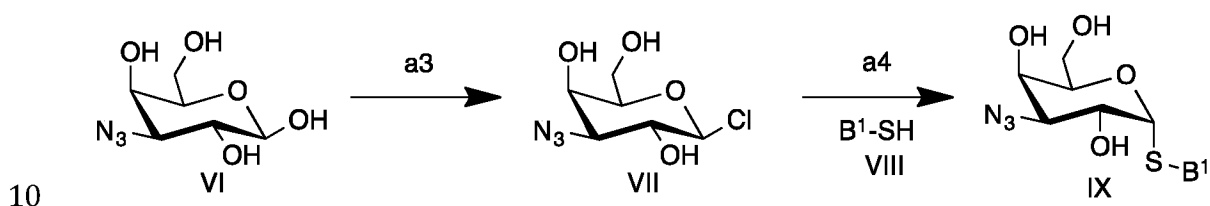
a1) взаимодействие соединения формулы I с соединением формулы II в инертном растворителе, таком как ДМФА или ацетонитрил, с использованием основания, такого как диизопропилэтиламин, с применением катализатора CuI с получением соединения формулы III.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы V или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающему стадию a1, где X, B¹ и R⁵ являются такими, как определено выше для формулы I;



a2) взаимодействие соединения формулы IV с соединением формулы $\text{HO}C(=\text{S})\text{NH}_2$ в присутствии трифторметансульфоната серебра в инертном растворителе, таком как этилацетат, с получением соединения формулы V.

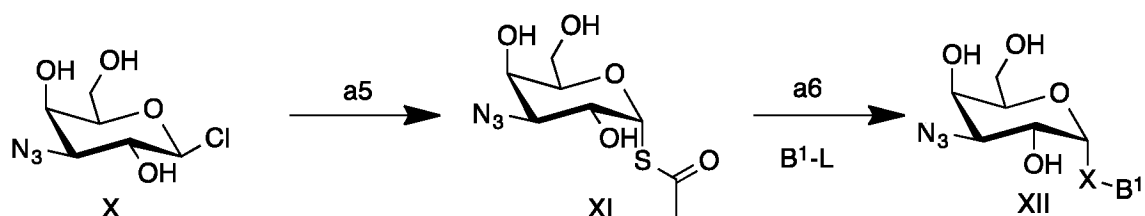
В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы IX, где B^1 является таким, как определено выше для формулы 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающему стадии a3 и a4;



a3) взаимодействие соединения VI с хлорирующим реагентом, таким как дихлорметилметилэфир или PCl_5 , в присутствии кислоты Льюиса, такой как $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, в инертном растворителе, таком как дихлорметан или хлороформ, с получением соединения формулы VII.

15 a4) взаимодействие соединения формулы VII с нуклеофилом, таким как соединение VIII, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в инертном растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения формулы IX.

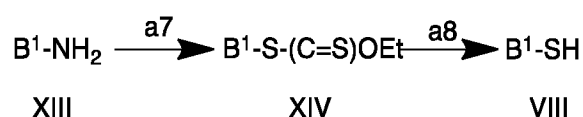
В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XII, где X представляет собой серу, и B^1 является таким, как определено для формулы 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающему стадии a5 и a6;



а5) взаимодействие соединения формулы X с серосодержащим нуклеофилом, таким как тиоацетат калия, с получением соединения XI, в инертном растворителе, таком как ДМФА.

а6) взаимодействие соединения формулы XI с соединением формулы B¹-L, где L представляет собой уходящую группу, такую как фтор, хлор или бром, в инертном растворителе, таком как ДМФА, с использованием основания, такого как диметиламин, с получением соединения формулы XII.

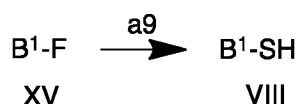
В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VIII, включающему стадию а7-а8, где B¹ является таким, как определено выше для формулы (1);



а7) соединение формулы XIII при обработке нитритом натрия может образовывать соответствующее диазосоединение. Указанное соединение можно затем приводить во взаимодействие с источником серы, таким как этилксантогенат калия, с получением соединения формулы XIV.

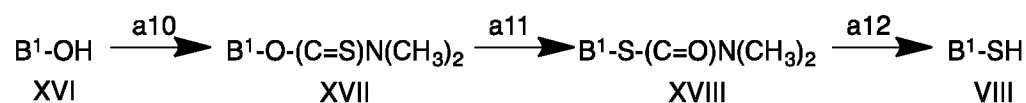
а8) взаимодействие соединения формулы XIV с основанием, таким как гидроксид калия, с получением соединения формулы VIII.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VIII, включающему стадию а9, где B¹ является таким, как определено выше для формулы (1);



а9) взаимодействие соединения формулы XV с Na₂S•10H₂O в присутствии основания, такого как NaOH, в инертном растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения формулы VIII.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XI, включающему стадию a10-a12, где B¹ является таким, как определено выше для формулы (1);



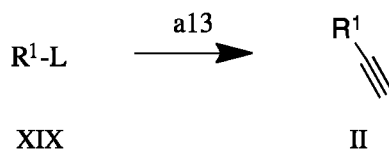
5

a10) взаимодействие соединения формулы XVI с активированным тиоамидом, таким как диметилкарбамоилхлорид, с использованием основания, такого как гидрид натрия, в инертном растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения формулы XVII.

10 a11) нагревание соединения формулы XVII при повышенной температуре с получением соединения XVIII.

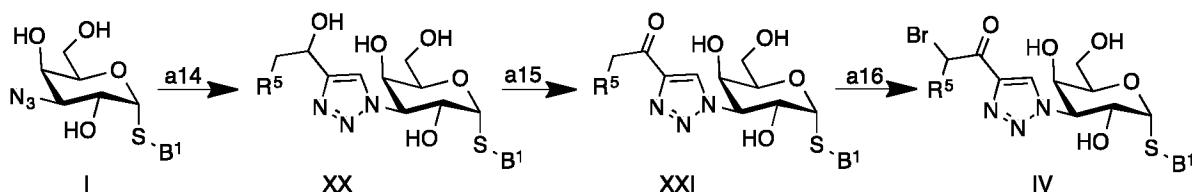
a12) взаимодействие соединения формулы XVIII с основанием, таким как гидроксид калия, с получением соединения формулы VIII.

15 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы II, включающему стадию a13, где R¹ является таким, как определено выше для формулы (1):



20 a12) взаимодействие соединения формулы XIX, где L представляет собой уходящую группу, такую как хлор или бром, с триметилсиланацетиленом с использованием палладиевого катализатора, такого как хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II), йодида меди и основания, такого как диизопропилэтиламин, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), с получением соединения формулы II.

25 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы IV, включающему стадию a14-a16, где B¹ и R⁴ являются такими, как определено выше для формулы (1);



a14) взаимодействие соединения формулы I с соединением формулы R⁴-CH₂CHOH-CO-NH с получением соединения формулы XX, с использованием CuI в инертном растворителе, таком как ДМФА или ацетонитрил, с применением

5

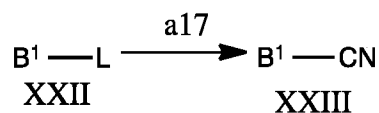
основания, такого как диизопропилэтиламин.
a15) взаимодействие соединения формулы XX с окислительным реагентом, таким как периодинан Десса-Мартина, в инертном растворителе, таком как ДХМ, с получением соединения формулы XXI.

10

a16) введение атома брома посредством взаимодействия соединения формулы XXI сначала с TBSOTf в присутствии основания, такого как ТЭА, в инертном растворителе, таком как ДХМ, с получением промежуточного соединения, которое затем приводят во взаимодействие с NBS в инертном растворителе, таком как ТГФ, с получением соединения формулы IV.

15

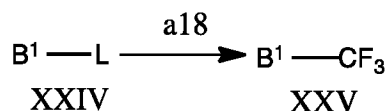
В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XXIII, включающему стадию a17;



20

a17) взаимодействие соединения формулы XXII, где B¹ является таким, как определено выше, и L представляет собой уходящую группу, такую как бром, с CuCN в инертном растворителе, таком как диметилформамид, необязательно при повышенной температуре, с получением соединения формулы XXIII.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XXV, включающему стадию a18;

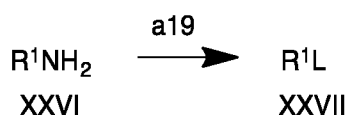


25

a18) взаимодействие соединения формулы XXIV, где B¹ является таким, как определено выше, и L представляет собой уходящую группу, такую как йод, с KF и CuI, необязательно при повышенной температуре, с получением

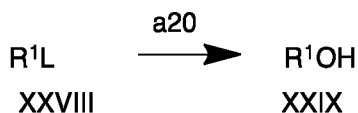
промежуточного соединения, которое затем приводят во взаимодействие с триметил(трифторметил)силаном с получением промежуточного соединения, которое растворяют в инертном растворителе, таком как 1-метил-2-пирролидинон (NMP) и добавляют 3,5-дихлор-2-йодпиридин с получением соединения формулы XXV.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XXVII, включающему стадию a19;



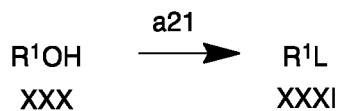
10 a20) взаимодействие соединения формулы XXVI, где R¹ является таким, как определено выше, с изоамилнитритом, с последующим взаимодействием с CuL, где L представляет собой галоген, такой как хлор или бром, с получением соединения формулы XXVII.

15 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XXXII, включающему стадию a20;



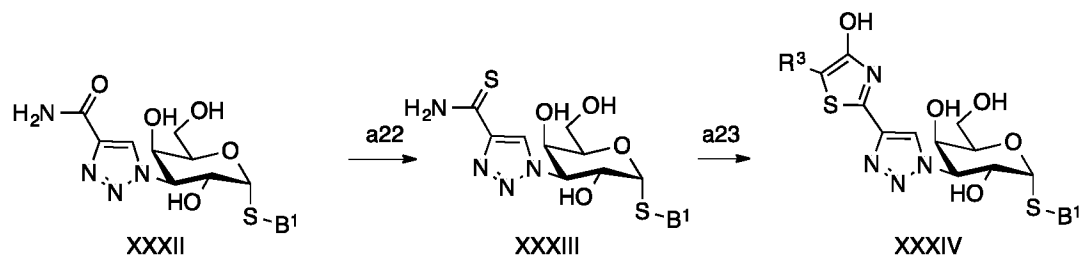
20 a20) взаимодействие соединения формулы XXVIII с водой или защищенной гидроксигруппой, такой как бензилокси-группа, с получением соединения формулы XXIX, в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XXXIV, включающему стадию a21;



25 a21) взаимодействие соединения формулы XXXIII, где R¹ является таким, как определено выше, с галогенирующим соединением, таким как соединение формулы PO₂L₃, где L представляет собой галоген, такой как фтор, хлор или бром (например, POCl₃), с получением соединения формулы XXXI.

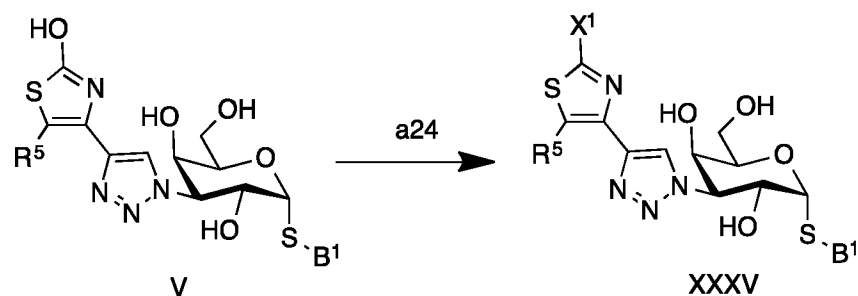
В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XXXIV, включающему стадию a22-a23;



5 a22) взаимодействие соединения формулы XXXII с таким реагентом, как реактив Лавессона, с получением соединения формулы XXXIII.

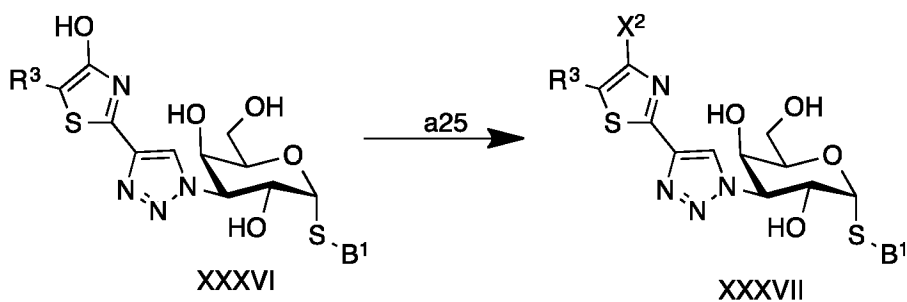
a23) взаимодействие соединения формулы XXXIII с таким реагентом, как $R^3CHClC(=O)Cl$, в присутствии основания, такого как бикарбонат натрия, в инертном растворителе, таком как ДХМ, с получением соединения формулы XXXIV.

10 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XXXV, где X^1 представляет собой галоген, такой как Cl, Br, F, и B^1 и R^5 являются такими, как определено выше для формулы 1, включающему стадию a24;



15 a24) взаимодействие соединения формулы V с галогенирующим соединением, таким как $POCl_3$, $POBr_3$, реагент Яровенко или DAST, с получением соединения формулы XXXV.

20 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы XXXVII, где X^2 представляет собой галоген, такой как Cl, Br, F, и B^1 и R^3 являются такими, как определено выше для формулы 1, включающему стадию a25;



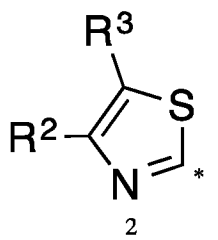
а24) взаимодействие соединения формулы XXXVI с галогенирующим соединением, таким как POCl_3 , POBr_3 , реагент Яровенко или DAST, с получением соединения формулы XXXVII.

5 Подробное описание изобретения

Предложенные соединения формулы (1) отличаются от известных соединений, в частности, тем, что пиранозное кольцо представляет собой α -D-галактопиранозу. Важно подчеркнуть, что альфа- и бета-аномеры являются очень разными изомерами, и специалисты в данной области техники никоим образом не могут ожидать одинаковую или подобную активность для обоих аномеров. Следовательно, альфа- и бета-аномеры, в целом, не обладают одинаковой активностью, и это хорошо известно специалистам в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой новые соединения α -D-галактопиранозы, которые неожиданно демонстрируют высокую аффинность и специфичность к галектину-1, и они рассмотрены как новые потенциально эффективные лекарственные соединения. Некоторые из новых соединений α -D-галактопиранозы обладают аффинностью и к галектину-1, и к галектину-3, и поэтому имеют более широкий профиль лечения различных заболеваний, по сравнению с селективными ингибиторами галектина-1.

В широком аспекте настоящее изобретение относится к соединению представленной выше формулы (1), где R^1 и B^1 соответствуют определению. Ниже описаны дополнительные варианты реализации.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой



где звездочка * означает атом углерода гетероароматического кольца, который ковалентно присоединен к триазольной группе формулы (1);

где R² выбран из группы, состоящей из OH и галогена; и

R³ выбран из группы, состоящей из водорода (H), C₁₋₆ алкила и галогена.

- 5 В одном варианте реализации R² выбран из группы, состоящей из OH, хлора, брома и фтора. В предпочтительном варианте реализации R² представляет собой OH. В другом предпочтительном варианте реализации R² представляет собой Cl. В дополнительном предпочтительном варианте реализации R² представляет собой Br. В дополнительном предпочтительном варианте реализации R² представляет собой F.
- 10

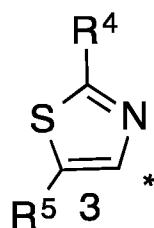
В дополнительном предпочтительном варианте реализации R³ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и галогена.

- В другом варианте реализации R² представляет собой OH, и R³ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и галогена. Если R² представляет собой OH, и R³ представляет собой H, то в зависимости от среды, например, кислотной или щелочной, группа OH может быть в оксо-таутомерной форме.
- 15

- В дополнительном варианте реализации R² представляет собой галоген, и R³ выбран из группы, состоящей из водорода и галогена. Обычно R² представляет собой галоген, и R³ представляет собой H. В дополнительном варианте реализации оба R² и R³ представляют собой галоген, такой как Cl или F.
- 20

Описанные выше соединения, в которых R¹ имеет формулу 2, обладают высокой аффинностью и к галектину-1, и к галектину-3.

В дополнительном варианте реализации R¹ представляет собой



- 25 где звездочка * означает атом углерода гетероароматического кольца, который ковалентно присоединен к триазольной группе формулы (1);

где R⁴ выбран из группы, состоящей из OH и галогена, предпочтительно F, Cl и Br; и R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и галогена. В предпочтительном варианте реализации R⁴ представляет собой OH.

В одном варианте реализации R^4 представляет собой OH, и R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и галогена. Если R^4 представляет собой OH в предложенных соединениях формулы (1), где R^1 представляет собой 3, то полученные данные свидетельствуют о том, что такие соединения обладают селективностью в отношении галектина-1, и, в частности, если R^4 представляет собой OH, и R^5 представляет собой H, то такие соединения являются высокоселективными ингибиторами галектина-1.

В дополнительном варианте реализации R^4 представляет собой галоген, и R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и галогена. Обычно R^4 выбран из Cl и F. В дополнительном варианте реализации R^4 выбран из Cl и F, и R^5 представляет собой H.

В дополнительном варианте реализации B^1 выбран из фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена, SC_{1-3} алкила, необязательно замещенного атомом F; C_{1-6} алкила и CN.

В дополнительном варианте реализации B^1 выбран из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из Cl, F, Br, CF_3 , SCF_3 , CH_3 и CN. Обычно фенил замещен по меньшей мере 2 Cl, например, 3 Cl или 2 Cl и одним F. В другом варианте реализации фенил замещен одним Cl и одним F. В дополнительном варианте реализации фенил замещен по меньшей мере одним Br, например, двумя Br и одним F, или одним Br и одним CN. В дополнительном варианте реализации фенил замещен одним галогеном, таким как Cl, и одним заместителем, выбранным из CF_3 , SCF_3 и CH_3 .

В дополнительном варианте реализации B^1 выбран из фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена и $-CONR^{35}R^{36}$, где R^{35} и R^{36} независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, циклопропила и изопропила. В одном варианте реализации B^1 выбран из фенила, замещенного группой, выбранной из галогена, такого как 1, 2 или 3 атомов галогена, например, Cl и F, например, 2 Cl и одним F или 1 Cl и 2 F. В другом варианте реализации B^1 выбран из фенила, замещенного группой, выбранной из галогена, такого как Cl, и $-CONR^{35}R^{36}$, где R^{35} и R^{36} независимо выбраны из H и C_{1-3} алкила, такого как метил. Так, в одном примере B^1 выбран из фенила, замещенного одним атомом галогена, таким как Cl, и одной группой $-CONR^{35}R^{36}$, где оба R^{35} и R^{36} представляют собой метил.

В дополнительном варианте реализации B^1 выбран из пиридинила, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена; $-COOH$; $-CONR^{35}R^{36}$, где R^{35} и R^{36} независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, циклопропила и изопропила; изопропила, необязательно замещенного атомом F; CN; и метила, необязательно замещенного атомом F.

В дополнительном варианте реализации B^1 выбран из пиридинила, замещенного двумя заместителями, выбранными из Cl, Br, $COOH$, $CONH_2$, изопропила, CN и CF_3 . Обычно в отдельных вариантах реализации указанные заместители представляют собой Br и CF_3 , или Br и CN, или Cl и CN, или Cl и CF_3 . В других отдельных вариантах реализации указанные заместители представляют собой Cl и $CONH_2$, Cl и $COOH$, Br и изопропил.

В дополнительном варианте реализации B^1 выбран из пиридинила, замещенного группой, выбранной из галогена, такого как Cl, и $-CONR^{35}R^{36}$, где R^{35} и R^{36} независимо выбраны из H и C_{1-3} алкила, такого как метил. Так, в одном примере B^1 выбран из пиридинила, замещенного одним атомом галогена, таким как Cl, и одной группой $-CONR^{35}R^{36}$, где оба R^{35} и R^{36} представляют собой метил.

В дополнительном варианте реализации соединение формулы (1) выбрано из любых следующих соединений:

- 5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-бромтиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Хлор-2-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Бром-6-циано-3-пиридил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3,4-Дихлорфенил-3-[4-(2-хлортиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-флортиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,

- 3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(4-фтортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(4,5-дифтортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5 3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(4-гидрокситиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 10 5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Бром-6-циано-3-пиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 15 5-Хлор-2-циано-3-пиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Хлор-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3,5-Дихлор-4-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 20 3-Хлор-4-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3,4,5-Трихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 25 3,5-Дибром-4-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3-Бром-4-цианофенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-Бром-6-трифторметил-3-пиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 30 3-Хлор-4-трифторметилфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3-Хлор-4-трифторметилтиофенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,

- 3-Хлор-4-метилфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
5-Хлорпиколинамид-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид,
5 2-Карбокси-5-хлорпиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(4,5-дихлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
5-Бром-2-изопропилпиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид.
10

В дополнительном варианте реализации соединения формулы (1) выбрано из любых следующих соединений:

- 3,4-Дихлор-6-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
15 4-Хлор-N,N'-диметилбензамид-2-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
5-Хлор-N,N'-диметилпиколинамид-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид.

- 20 Специалистам в данной области техники понятно, что может потребоваться корректировка или изменение порядка стадий в способах а1 – а23, и такое изменение порядка предусмотрено аспектами способа, описанного выше на схемах реакций и в сопроводительном описании стадий способа.

- 25 Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что для способов, описанных выше и далее, может потребоваться защита функциональных групп промежуточных соединений с помощью защитных групп.

- 30 Функциональные группы, которые необходимо защищать, включают гидроксигруппу, аминогруппу и группу карбоновой кислоты. Подходящие защитные группы для гидроксигруппы включают необязательно замещенные и/или ненасыщенные алкильные группы (например, метил, аллил, бензил или трет-бутил), триалкилсилильные или диарилалкилсилильные группы (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), АсО

(ацетокси), TBS (трет-бутилдиметилсилил), TMS (триметилсилил), PMB (п-метоксibenзил) и тетрагидропиранил. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают (C₁₋₆)-алкиловые или бензиловые сложные эфиры. Подходящие защитные группы для аминогруппы включают трет-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, 2-(триметилсилил)этоксиметил или 2-триметилсилилэтоксикарбонил (Teos). Подходящие защитные группы для S включают S-C(=N)NH₂, TIPS.

Защиту и снятие защиты с функциональных групп можно осуществлять до или после любой реакции описанных выше способов.

10 Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что для получения соединений согласно настоящему изобретению альтернативным, и в некоторых случаях более удобным образом, отдельные стадии способов, упомянутые выше, можно осуществлять в другом порядке, и/или отдельные реакции можно осуществлять на другой стадии общего способа (т.е. можно присоединять заместители и/или осуществлять химические превращения в отношении других промежуточных соединений, которые отличны от тех, которые упомянуты выше для конкретной реакции). Это может устранять необходимость или обуславливать необходимость использования защитных групп.

20 В дополнительном варианте реализации соединение (1) представлено в свободной форме. «В свободной форме» в данном контексте означает соединение формулы (1) в форме кислоты или в форме основания, или в форме нейтрального соединения, в зависимости от заместителей. Свободная форма не содержит никаких дополнительных солей кислот или солей оснований. В одном варианте реализации свободная форма является безводной. В другом варианте реализации свободная форма представляет собой сольват, такой как гидрат.

В дополнительном варианте реализации соединение формулы (1) представлено в кристаллической форме. Специалисты в данной области техники могут провести испытания для обнаружения полиморфов, и предусмотрено, что такие полиморфы входят в термин «кристаллическая форма», используемый в данном контексте.

Если соединения и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, используют для описанного выше лечения, то млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения.

5 Термин «C_{1-x} алкил» в данном контексте означает алкильную группу, содержащую 1-х атомов углерода, например, C₁₋₅ или C₁₋₆, такую как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

10 Термин «разветвленный C₃₋₆ алкил» в данном контексте означает разветвленную алкильную группу, содержащую 3-6 атомов углерода, такую как изопропил, изобутил, трет-бутил, изопентил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил.

Термин «C₃₋₇ циклоалкил» в данном контексте означает циклическую алкильную группу, содержащую 3-7 атомов углерода, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и 1-метилциклопропил.

15 Термин «C₅₋₇ циклоалкил» в данном контексте означает циклическую алкильную группу, содержащую 5-7 атомов углерода, такую как циклопентил, циклогексил или циклогептил.

Термин «оксо» в данном контексте означает атом углерода с двойной связью, также обозначаемый как =O.

20 Термин «CN» в данном контексте означает нитрил.

Термин «пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо» в данном контексте означает одно пятичленное гетероароматическое кольцо или одно шестичленное гетероароматическое кольцо. Пятичленное гетероароматическое кольцо содержит 5 кольцевых атомов, из которых от одного до четырех представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S. Шестичленное гетероароматическое кольцо содержит 6 кольцевых атомов, из которых от одного до пяти представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S. Примеры включают тиофен, фуран, пиран, пиррол, имидазол, пиразол, изотиазол, изоксазол, пиридин, пиазин, пиримидин и пиридазин. Если такие гетероароматические кольца являются заместителями, они могут быть описаны терминами тиофенил, фуранил, пиранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил и пиридазинил. Также включены оксазолил, тиазолил, тиадиазолил, оксадиазолил и пиридонил.

25

30

Термин «гетероцикл, такой как гетероарил или гетероциклоалкил» в данном контексте означает гетероцикл, состоящий из одной или более 3-7-членных кольцевых систем, содержащих один или более гетероатомов, и при этом такие кольцевые системы необязательно могут быть ароматическими.

- 5 Термин «гетероарил» в данном контексте означает моно- или бициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую один или более гетероатомов, например, 1-10, например, 1-6, выбранных из O, S и N, включая, но не ограничиваясь ими, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиадиазолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил, пиридонил, пиримидонил, хинолинил, азахинолил, изохинолинил, азаизохинолил, хиназолинил, азахиназолинил, бензоксазолил, азабензоксазолил, бензотиазолил или азабензотиазолил. Термин «гетероциклоалкил» в данном контексте означает моно- или бициклический 3-7-членный алифатический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, например, 1-7, например, 1-5, выбранных из O, S и N, включая, но не ограничиваясь ими, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил или пиперидонил.

- Термин «лечить» и «лечение» в данном контексте означает наблюдение и уход за пациентом с целью борьбы с патологическим состоянием, таким как заболевание или расстройство. Данный термин включает полный спектр вариантов лечения данного патологического состояния, от которого страдает пациент, таких как введение активного соединения для облегчения симптомов или осложнений, для отсрочки прогрессирования заболевания, расстройства или патологического состояния, для смягчения или облегчения симптомов и осложнений и/или для исцеления или устранения заболевания, расстройства или патологического состояния, а также для предупреждения возникновения патологического состояния, причем предупреждение следует понимать как наблюдение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или расстройством, и оно включает введение активных соединений для предупреждения возникновения симптомов или осложнений. Лечение можно осуществлять экстренным образом или на постоянной основе. Пациент, подлежащий лечению, предпочтительно представляет собой млекопитающее; в частности, человека, но также может включать животных, таких как собаки, кошки, коровы, овцы и свиньи.

Термин «терапевтически эффективное количество» соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению в данном контексте означает количество, достаточное для исцеления, облегчения или частичной остановки клинических проявлений данного заболевания и его осложнений. Количество, достаточное для достижения этого, определено как «терапевтически эффективное количество». Эффективные количества для каждой цели зависят от тяжести заболевания или повреждения, а также от массы и общего состояния субъекта. Следует понимать, что определение подходящей дозы можно осуществлять с помощью обычных экспериментов, построением матрицы значений и испытания различных точек матрицы, и все предложенные варианты известны опытным врачам или ветеринарам.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (1) и необязательно фармацевтически приемлемую добавку, такую как носитель или вспомогательное вещество.

В данном контексте «фармацевтически приемлемая добавка» включает, без ограничения, носители, вспомогательные вещества, разбавители, адъюванты, окрашивающие агенты, ароматизаторы, консерванты и т.д., которые специалисты в данной области техники рассматривают при составлении рецептуры соединения согласно настоящему изобретению для получения фармацевтической композиции.

Адъюванты, разбавители, вспомогательные вещества и/или носители, которые можно использовать в композиции согласно настоящему изобретению, должны быть фармацевтически приемлемыми в том смысле, что они являются совместимыми с соединением формулы (1) и с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не являются вредными для реципиента. Предпочтительно, предложенные композиции не должны содержать материалы, которые могут вызывать неблагоприятную реакцию, такую как аллергическая реакция. Адъюванты, разбавители, вспомогательные вещества и носители, которые можно использовать в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, известны специалистам в данной области техники.

Как указано выше, композиции и, в частности, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, помимо соединений, описанных в настоящем документе, могут дополнительно содержать по меньшей мере один

фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель, вспомогательное вещество и/или носитель. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции содержат от 1 до 99% по массе указанного по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого адъюванта, разбавителя, вспомогательного

5 вещества и/или носителя и от 1 до 99% по массе соединения, описанного в настоящем документе. Суммарное количество активного ингредиента и фармацевтически приемлемого адъюванта, разбавителя, вспомогательного вещества и/или носителя не может составлять более 100% по массе композиции, в частности, фармацевтической композиции.

10 В некоторых вариантах реализации для целей, описанных выше, используют только одно соединение, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации для целей, описанных выше используют комбинацию двух или более соединений, описанных в настоящем документе.

15 Композиция, в частности, фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, может быть выполнена с возможностью перорального, внутривенного, местного интраперитонеального, назального, буккального, сублингвального или подкожного введения или введения через дыхательную систему в форме, например, аэрозоля или

20 взвешенного в воздухе тонкодисперсного порошка. Таким образом, фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблеток, капсул, порошков, наночастиц, кристаллов, аморфных веществ, растворов, трансдермальных пластырей или суппозиториев.

Дополнительные варианты реализации предложенного способа описаны в экспериментальном разделе настоящего документа, и каждый отдельный способ,

25 а также каждое исходное вещество образует варианты реализации, которые могут образовывать часть других вариантов реализации.

Описанные выше варианты реализации следует рассматривать как относящиеся к любому из аспектов (таких как «способ лечения»,

30 «фармацевтическая композиция», «соединение для применения в качестве лекарственного средства» или «соединение для применения в способе»), описанных в настоящем документе, а также в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, если не указано, что данный вариант

реализации относится к определенному аспекту или аспектам настоящего изобретения.

5 Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, цитируемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была отдельно и специально указана как включенная посредством ссылки и была представлена в настоящем документе в полном объеме.

10 Все заголовки и подзаголовки использованы в данном контексте лишь для удобства, и их никоим образом не следует толковать как ограничение настоящего изобретения.

Любая комбинация вышеописанных элементов во всех их возможных вариантах входит в объем настоящего изобретения, если иное не указано в настоящем документе или явно не противоречит контексту.

15 Термины в единственном числе, используемые в контексте описания настоящего изобретения, следует толковать как включающие единственное и множественное число, если в настоящем документе не указано иное, или очевидно не опровергается контекстом.

20 Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для краткости отдельного упоминания каждого отдельного значения, входящего в указанный диапазон, если не указано иное, и каждое отдельное значение включено в данное описание, как если бы оно было специально перечислено в данном документе. Если не указано иное, все точные значения, приведенные в настоящем документе, являются иллюстративными для соответствующих приблизительных значений (например, все точные
25 иллюстративные значения, приведенные в отношении конкретного фактора или измерения, можно считать также как представляющие соответствующее приблизительное измерение, модифицированное термином «примерно», если это уместно).

30 Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное, или если очевидно не опровергается контекстом.

Применение любого или всех примеров или иллюстративной формулировки (например, «такой как»), представленных в настоящем документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и не

предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, если не указано иное. Никакие формулировки настоящего описания не следует толковать как указывающие на то, что какой-либо элемент является существенным для практического осуществления настоящего изобретения, если это не указано в явном виде.

Цитирование и включение патентных документов в настоящем документе сделано лишь для удобства и не отражает никакого взгляда на достоверность, патентоспособность и/или возможность осуществления указанных патентных документов.

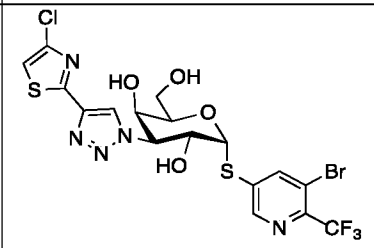
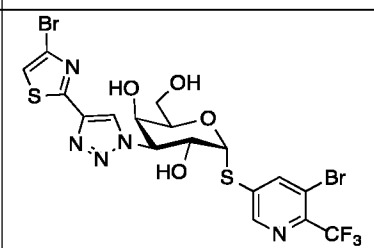
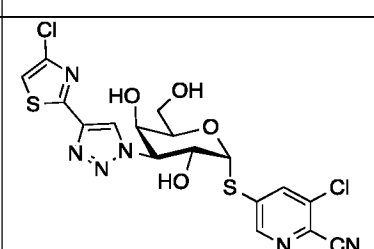
В данном контексте описание любого аспекта или варианта реализации настоящего изобретения с использованием таких терминов, как «включающий», «содержащий», «имеющий» или «имеющий в своем составе» со ссылкой на элемент или элементы, предназначено для обеспечения подкрепления аналогичного аспекта или варианта реализации настоящего изобретения, который «состоит из», «состоит по существу из» или «по существу содержит» указанный конкретный элемент или элементы, если не указано иное или если это очевидно не опровергается контекстом (например, композицию, описанную в настоящем документе как содержащую определенный элемент, следует рассматривать также в контексте описания композиции, состоящей из указанного элемента, если не указано иное или если это очевидно не опровергается контекстом). Настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты заявленного объекта, указанного в аспектах или пунктах формулы изобретения, представленных в настоящем документе, в максимальной степени, допустимой применимыми правовыми нормами.

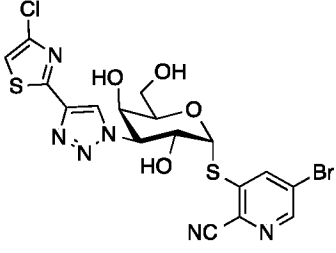
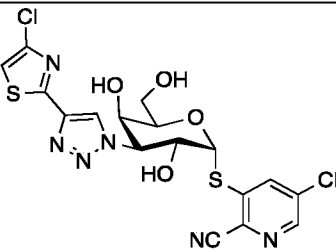
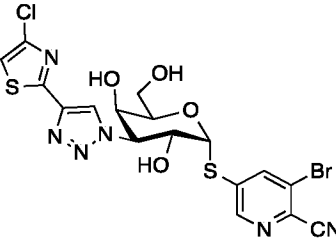
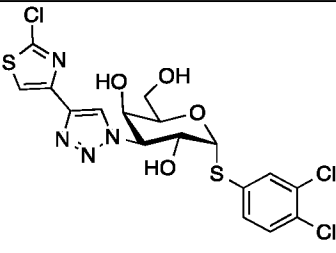
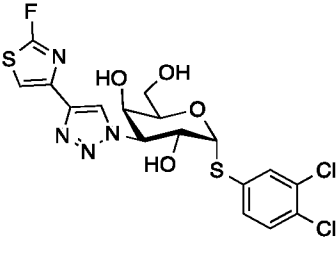
Настоящее изобретение иллюстрировано далее следующими примерами, которые однако не следует толковать как ограничение объема правовой защиты. Признаки, описанные в изложенном выше описании и в следующих примерах, по отдельности или в любой их комбинации могут быть материалом для реализации настоящего изобретения в его разнообразных формах.

Экспериментальные способы (определение значений K_d)

Аффинность примеров 1-33 к галектинам определяли с помощью анализа флуоресцентной анизотропии, в котором соединение использовали в качестве ингибитора взаимодействия между галектином и сахаридным зондом с

флуоресцентной меткой, как описано в публикациях Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U. J., и Leffler H. (2004), Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. Anal. Biochem. 334: 36-47, (Sörme et al., 2004), и Monovalent interactions of Galectin-1 By Salomonsson, Emma; Larumbe, Amaia; Tejler, Johan; Tullberg, Erik; Rydberg, Hanna; Sundin, Anders; Khabut, Areej; Frejd, Torbjorn; Lobsanov, Yuri D.; Rini, James M.; et al, From Biochemistry (2010), 49(44), 9518-9532, (Salomonsson et al., 2010).

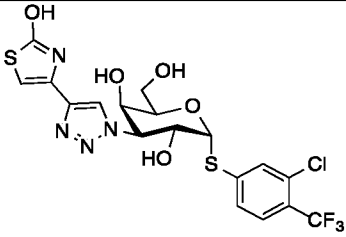
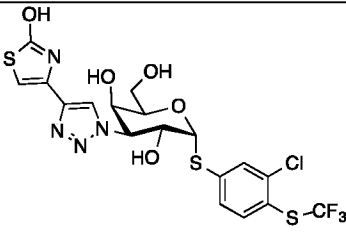
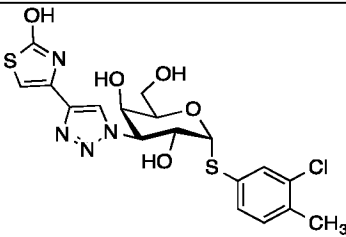
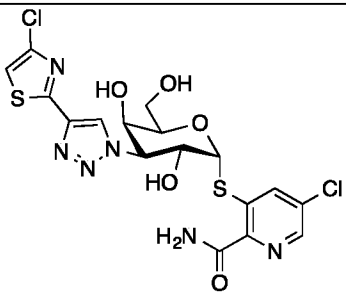
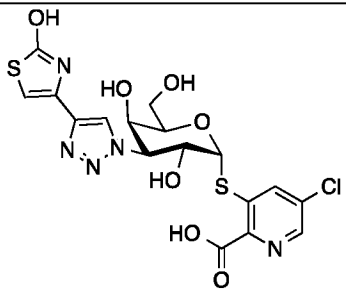
П ри ме р	Название	Структура	Kd для галектин а-1 (мкМ)	Kd для галекти на-3 (мкМ)
1	5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,11	0,25
2	5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-бромтиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,16	0,58
3	5-хлор-6-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,095	0,42

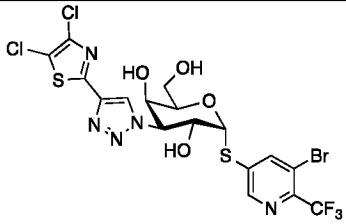
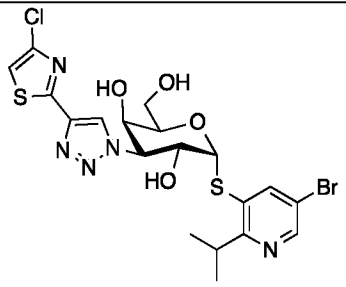
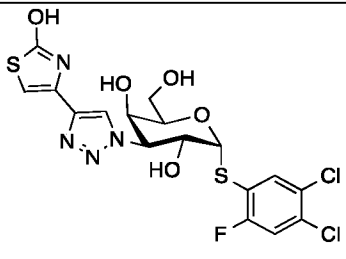
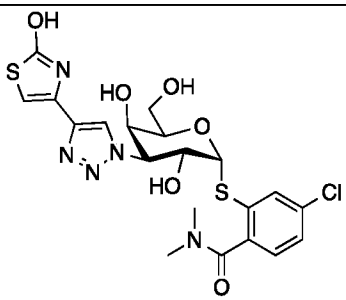
4	5-бром-2-циано-3-пиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,085	0,2
5	5-хлор-2-циано-3-пиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,095	0,22
6	5-бром-6-циано-3-пиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,068	0,25
7	3,4-Дихлорфенил-3-[4-(2-хлортиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,49	1,4
8	3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-фтортиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид			

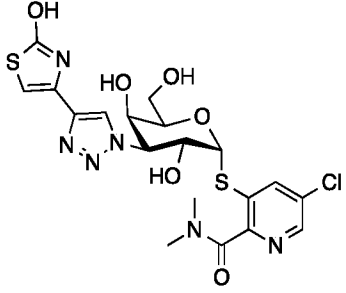
9	3,4-Дихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(4-фтортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид			
10	3,4-Дихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(4,5-дифтортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид			
11	3,4-Дихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(4-гидрокситиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,65	1,7
12	3,4-Дихлорфенил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,058	8,6
13	5-хлор-6-циано-3-пиридин-3-ил-3-дезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,038	8

14	5-бром-2-циано-3-пиридин-3-ил-3-дезоксидезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,033	2,6
15	5-бром-6-циано-3-пиридин-3-дезоксидезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,019	2,8
16	5-хлор-2-циано-3-пиридин-3-дезоксидезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,006	2,2
17	5-хлор-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезоксидезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,028	2,8
18	3,5-дихлор-4-фторфенил-3-дезоксидезокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,027	9,7

19	3-хлор-4-фторфенил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид			
20	3,4,5-трихлорфенил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,056	6
21	3,5-дибром-4-фторфенил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,050	4,6
22	3-бром-4-цианофенил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,063	6
23	5-бром-6-трифторметил-3-пиридил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,032	3,1

24	3-хлор-4-трифторметилфенил-3-дезоксигидрокси-3-[4-(2-гидрокси-1H-1,2,3-триазол-1-ил)]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,071	6,5
25	3-хлор-4-трифторметилтиофенил-3-дезоксигидрокси-3-[4-(2-гидрокси-1H-1,2,3-триазол-1-ил)]-1-тио- α -D-галактопиранозид			
26	3-хлор-4-метилфенил-3-дезоксигидрокси-3-[4-(2-гидрокси-1H-1,2,3-триазол-1-ил)]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,082	6,6
27	5-хлорпиколинамид-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигидрокси-1-тио- α -D-галактопиранозид			
28	2-Карбокси-5-хлорпиримидил-3-дезоксигидрокси-3-[4-(2-гидрокси-1H-1,2,3-триазол-1-ил)]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,046	5,7

29	5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(4,5-дихлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,39	0,069
30	5-бром-2-изопропилпиридин-3-ил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид			
31	3,4-Дихлор-6-фторфенил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,013	4,6
32	4-хлор-N,N'-диметилбензамид-2-ил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид		0,044	2,1

33	5-хлор- <i>N,N'</i> - диметилпиколинамид- 3-ил-3-дезокси-3-[4- (2-гидрокситиазол-4- ил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол- 1-ил]-1-тио- α -D- галактопиранозид		0,054	1,7
----	---	--	-------	-----

Синтез примеров и промежуточных соединений

Общие способы

- 5 Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записывали на приборе Bruker AVANCE III 500 при 400 МГц или на приборе Varian при 400 МГц при 25 °С. Химические сдвиги записывали в м.д. (d), используя остаточный растворитель в качестве внутреннего стандарта. Мультиплетность пиков записывали следующим образом: с, синглет; д, дублет; dd, дублет дублетов; т, триплет; dt, дублет триплетов; к, квартет; м, мультиплет; шс, широкий синглет.
- 10 ЖХ-МС записывали на ВЭЖХ хроматографе Agilent 1200, подключенном к масс-спектрометру Agilent MSD, работающему в режиме ионизации электрораспылением ИЭР (+). Колонка: XBridge C18 (4,6 × 50 мм, 3,5 мкм) или SunFire C18 (4,6 × 50 мм, 3,5 мкм). Растворитель А: вода + 0,1% ТФК, и растворитель В: ацетонитрил + 0,1% ТФК, или растворитель А: вода (10 мМ гидрокарбонат аммония), и растворитель В: ацетонитрил. Длина волны: 254 нм.
- 15 Альтернативно, ЖХ-МС записывали на ВЭЖХ хроматографе Agilent 1100, подключенном к масс-спектрометру Agilent MSD, работающему в режиме ионизации электрораспылением ИЭР (+). Колонка: Waters Symmetry 2,1 x 30 мм C18 или Chromolith RP-18 2 x 50 мм. Растворитель А: вода + 0,1% ТФК, и растворитель В: ацетонитрил + 0,1% ТФК. Длина волны 254 нм.
- 20 Препаративную ВЭЖХ проводили на приборе Gilson 215. Поток: 25 мл/мин., колонка: XBrige Prep C18 10 мкм OBD (19 × 250 мм). Длина волны: 254 нм. Растворитель А: вода (10 мМ гидрокарбонат аммония), и растворитель В: ацетонитрил. Альтернативно, препаративную ВЭЖХ проводили на системе
- 25 Gilson. Поток: 15 10124EP00 52 мл/мин., колонка: Kromasil 100-5-C18. Длина

волны: 220 нм. Растворитель А: вода + 0,1% ТФК, и растворитель В: ацетонитрил + 0,1% ТФК.

Использованы следующие сокращения:

водн.: водный

5 Расч.: Расчетный

CH₃CN: Ацетонитрил

CuI: йодид меди

ДХМ: Дихлорметан

DIPEA: Диизопропилэтиламин

10 ДМФА: N,N-диметилформамид

ИЭР-МС: Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением

EtOAc или EA: Этилацетат

ГХ: Газовая хроматография

ч.: час(ы)

15 ВЭЖХ: Высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ: Жидкостная хроматография

MeCN: Ацетонитрил

мл: миллилитр

MeOH: Метанол

20 MeOD: Дейтерированный метанол

мм: миллиметр

мМ: миллимолярный

МС: Масс-спектрометрия

нм: нанометр

25 NaI: Йодид натрия

NaOMe: Метоксид натрия

NMP: N-метил-2-пирролидон

N₂: Газообразный азот

ЯМР: Ядерный магнитный резонанс

30 PE: петролейный эфир

pH: кислотность

PMB: п-метоксибензил

Преп.: Препаративный

комн. т-ра: Комнатная температура

ТЭА: Триэтиламин

ТФК: трифторуксусная кислота

ТГФ: Тетрагидрофуран

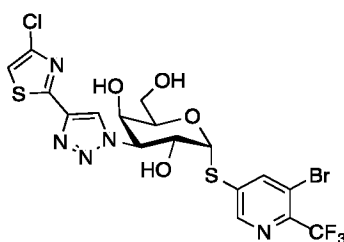
TMS: Триметилсилил

5 УФ: Ультрафиолет

Å: Ангстрем

Пример 1

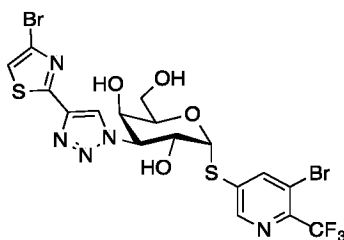
10 **5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид**



15 Раствор 5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид (50,0 мг, 0,0699 ммоль) в MeOH/ТЭА/Н₂O (1/0,6/0,2) (1,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт препаративной ВЖЖХ с получением указанного в заголовке соединения (24,0 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, J=2 Гц, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,50 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 6,11 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 5,10 – 5,07 (м, 1Н), 20 4,98 – 4,93 (м, 1Н), 4,40 – 4,39 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 4,20 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 3,70 – 3,68 (м, 2Н). m/z расч. для [C₁₇H₁₄BrClF₃N₅O₄S₂]⁺ [M+H]⁺: 588,0; найдено: 588,0.

Пример 2

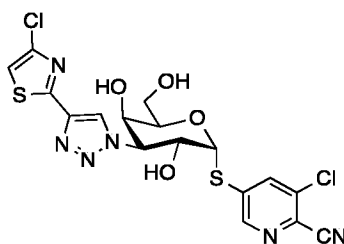
25 **5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-бромтиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид**



5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-бромтиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксидезокси-1-тио-α-D-галактопиранозид (22,0 мг, 0,0290 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл), затем добавляли ТЭА (14,6 мг, 0,145 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь подкисляли до pH=6, добавляя 2 М HCl. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (3,80 мг, 20,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, J=2 Гц 1H), 8,61 (с, 1H), 8,50 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 6,12 – 6,11 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,98 – 4,96 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,40 (т, J = 3,4 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,70 – 3,69 (м, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₄BrF₃N₅O₄S₂]⁺ [M+H]⁺: 632,0; найдено: 632,0.

Пример 3

15 **5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксидезокси-1-тио-α-D-галактопиранозид**

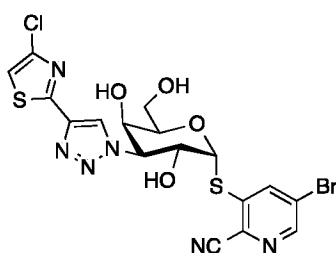


20 Раствор 5-хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксидезокси-1-тио-α-D-галактопиранозид (110 мг, 0,175 ммоль) в MeOH/ТЭА/H₂O (0,5/0,3/0,1) (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением 50,0 мг указанного в заголовке соединения (выход 56,9%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,33 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,20 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 11,3, 5,4 Гц, 1H), 4,34 (т, J = 6,1 Гц, 1H),

4,19 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,69 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H). m/z расч. для $[C_{17}H_{14}Cl_2N_6O_4S_2]^+$
[M+H]⁺: 501,4 найдено: 502.

Пример 4

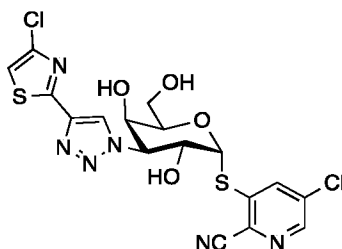
5 5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид



10 Раствор 5-бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид (40,0 мг, 0,0597 ммоль) в MeOH/ТЭА/H₂O (0,5/0,3/0,1) (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением 20,0 мг (62%) указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,63 – 8,56 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,21 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J = 11,4, 2,8$ Гц, 1H), 4,99 (дд, $J = 11,3, 5,4$ Гц, 1H), 4,37 (т, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 3,72 – 3,63 (м, 2H). m/z расч. для $[C_{17}H_{14}BrClN_6O_4S_2]^+$ [M+H]⁺: 544; найдено: 545.

20 Пример 5

5-Хлор-2-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид

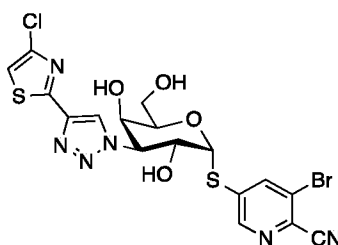


25 Раствор 5-хлор-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид (46,0 мг,

0,0733 ммоль) в 5 мл MeOH/ТЭА/Н₂O (5/3/1) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением 21,4 мг указанного в заголовке соединения (58,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,22 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 11,3, 2,8 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 11,3, 5,4 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,24 – 4,18 (м, 1H), 3,71 – 3,64 (м, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₅Cl₂N₆O₄S₂]⁺ [M+H]⁺: 501,0; найдено: 501,1

Пример 6

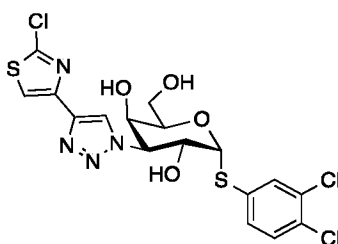
10 **5-Бром-6-циано-3-пиридил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид**



15 Раствор 5-бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид (57,0 мг, 0,0908 ммоль) в 5 мл MeOH/ТЭА/Н₂O (5/3/1) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением 25,9 мг указанного в заголовке соединения (56,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,18 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 11,4, 5,3 Гц, 1H), 4,35 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,23 – 4,19 (м, 1H), 3,75 – 3,66 (м, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₅BrClN₆O₄S₂]⁺ [M+H]⁺: 544,95; найдено: 545,0

Пример 7

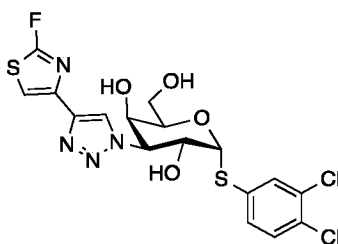
25 **3,4-Дихлорфенил-3-[4-(2-хлортиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид**



Раствор 3,4-дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил 3-[4-(2-хлортиазол-4-ил) -1H-1,2,3-
 триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид (10,0 мг, 0,0157 ммоль) в
 5 MeOH/ГЭА/H₂O (0,5/0,3/0,1) (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в
 течение 4 часов. Смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт
 препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде
 белого твердого вещества (1,91 мг, 0,00322 ммоль, выход: 20,5%). ¹H ЯМР (400
 10 МГц, MeOD) δ 8,40 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,58 – 7,51 (м, 1H),
 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,84 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 11,5, 2,7 Гц, 1H), 4,91
 (дд, J = 11,5, 5,3 Гц, 1H), 4,48 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 3,76 – 3,65
 (м, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₅Cl₃N₄O₄S₂]⁺ [M + H]⁺: 509,0; найдено: 509,0

Пример 8

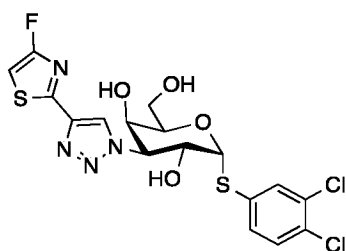
15 **3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-флортиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид**



Указанное соединение получали способом а24 или а1, как описано выше.

20 Пример 9

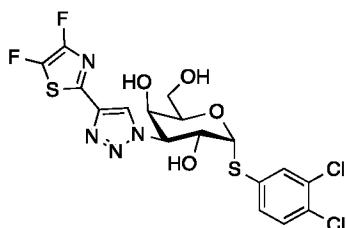
3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(4-флортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид



Указанное соединение получали способом а25 или а1, как описано выше.

5 Пример 10

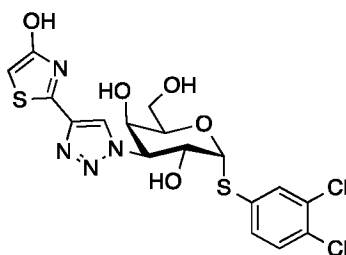
3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(4,5-дифтортриазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид



10 Указанное соединение получали способом а25 или а1, как описано выше.

Пример 11

3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(4-гидрокситриазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид



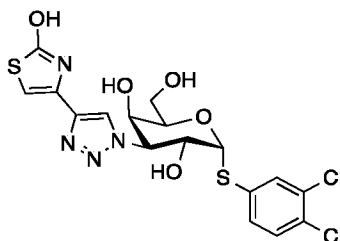
15

Растворяли 3,4-дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(4-гидрокситриазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид (60,0 мг, 0,0972 ммоль) в MeOH (2 мл) и доводили рН до 8-9, добавляя метоксид натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 2 часов. Смесь выпаривали досуха при низкой температуре и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением 10,0 мг указанного в заголовке соединения (21%). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66 (дд, J = 94,9, 48,9

Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,56 – 7,43 (м, 2H), 5,83 (дд, $J = 7,7, 4,7$ Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,95 – 4,86 (м, 3H), 4,47 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 1H), 3,70 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H). m/z расч. для $[C_{17}H_{16}Cl_2N_4O_5S_2]^+ [M+H]^+$: 617,0; найдено: 617,0

5 Пример 12

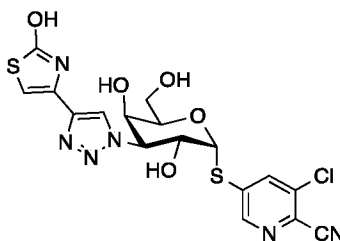
3,4-Дихлорфенил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



10 Раствор 3,4-дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид (23,0 мг, 0,0372 ммоль) в MeOH/ТЭА/H₂O (0,5/0,3/0,1) (0,9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением 10,0 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (27%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,35 (с, 1H), 7,79 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,83 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,98 (дд, $J = 11,4, 2,8$ Гц, 1H), 4,83 (дд, $J = 11,4, 5,3$ Гц, 1H), 4,47 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 3,76 – 3,64 (м, 2H). m/z расч. для $[C_{17}H_{16}Cl_2N_4O_5S_2]^+ [M+H]^+$: 491,0; найдено: 491,2

20 Пример 13

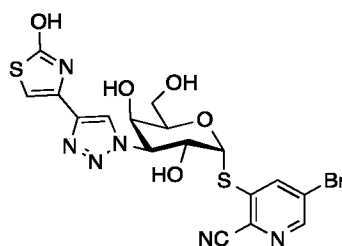
5-Хлор-6-циано-3-ил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



К раствору 5-хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил 3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид (60,0 мг, 0,099 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли ТЭА (0,841 мл, 6,03 ммоль) и воду (280 мг, 16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем удаляли растворители. Остаток очищали на колонке С-18 с получением указанного в заголовке соединения (16,0 мг, 0,053 ммоль, выход: 54%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,41 – 8,33 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,21 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J = 11,3, 2,9$ Гц, 1H), 4,95 (дд, $J = 11,3, 5,3$ Гц, 1H), 4,35 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,70 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H). m/z расч. для $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 482,9; найдено: 483.

Пример 14

5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



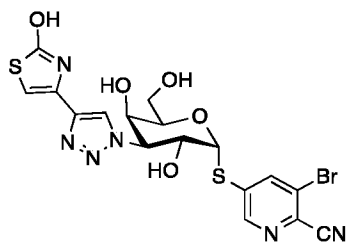
15

К раствору 5-бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид (25,0 мг, 0,0383 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли ТЭА (0,841 мл, 6,03 ммоль) и воду (280 мг, 15,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (8,00 мг, 0,015 ммоль, выход: 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,22 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5,08 (дд, $J = 11,3, 2,8$ Гц, 1H), 4,96 (дд, $J = 11,4, 5,4$ Гц, 1H), 4,37 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,72 – 3,63 (м, 2H). m/z расч. для $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{O}_5\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 527; найдено: 527.

25

Пример 15

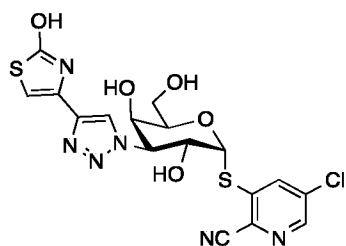
5-Бром-6-циано-3-пиридил-3-дезоксигалактопиранозид



- 5 К раствору 5-бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил 3-дезоксигалактопиранозид (45,0 мг, 0,069 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли ТЭА (0,841 мл, 6,03 ммоль) и воду (280 мг, 15,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя получали остаток, который очищали
- 10 препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (16,0 мг, 0,0303 ммоль, выход: 44,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,20 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 4,93 (дд, J = 11,4, 5,4 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,71 (д, J = 6,0 Гц, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₅BrN₆O₅S₂]⁺ [M+H]⁺: 527; найдено:
- 15 527.

Пример 16

5-Хлор-2-циано-3-пиридил-3-дезоксигалактопиранозид

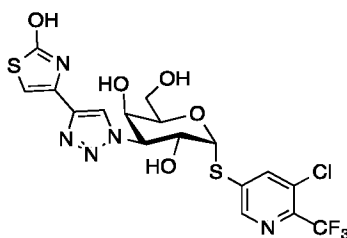


- 20 К раствору 5-хлор-2-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид (45,0 мг, 0,0739 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли ТЭА (0,841 мл, 6,03 ммоль) и воду (280 мг, 15,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
- 25 ночи. После удаления растворителя получали остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг,

0,0414 ммоль, выход: 56,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,12 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 11,5, 2,5 Гц, 1H), 4,85 (дд, J = 11,3, 5,4 Гц, 2H), 4,25 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₅ClN₆O₅S₂]⁺ [M+H]⁺: 482,9; найдено: 483,0

Пример 17

5-Хлор-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид



10

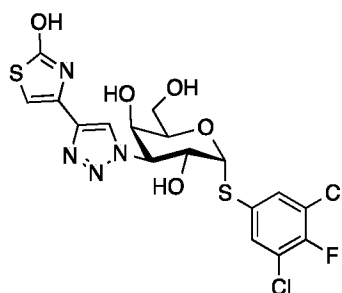
К раствору 5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозида (12,0 мг, 0,0184 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли ТЭА (0,841 мл, 6,03 ммоль) и воду (280 мг, 15,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя получали остаток, который очищали на колонке С-18 с получением указанного в заголовке соединения (2,45 мг, 0,00466 ммоль, выход: 25,3%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,40 – 8,32 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 6,14 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 11,8, 2,9 Гц, 1H), 4,95 (дд, J = 11,8, 5,4 Гц, 1H), 4,41 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,19 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,71 (д, J = 6,4 Гц, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₂ClF₃N₅O₅S₂]⁺ [M+H]⁺: 526,0; найдено: 526,0.

20

Пример 18

3,5-Дихлор-4-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид

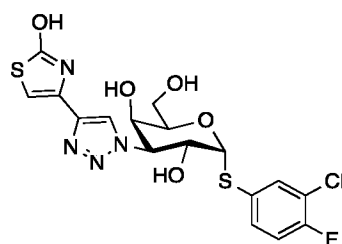
25



Раствор 3,5-дихлор-4-фторфенил-3-2,4,6-три-О-ацетилдеокси-3-[4-(2-
 гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозида
 (70,0 мг, 0,110 ммоль) в MeOH/ТЭА/H₂O (5/3/1) (2 мл) перемешивали при
 5 комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выпаривали досуха и очищали
 неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением указанного в
 заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9,00 мг, 0,0177 ммоль,
 выход: 16,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,26 (с, 1H), 7,63 (д, J = 6,3 Гц, 2H),
 6,60 (с, 1H), 5,72 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,88 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 4,74 (дд, J =
 10 11,4, 5,3 Гц, 1H), 4,38 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 3,66 – 3,56 (м,
 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₂Cl₂FN₄O₅S₂]⁺ [M+H]⁺: 509,0; найдено: 509,0.

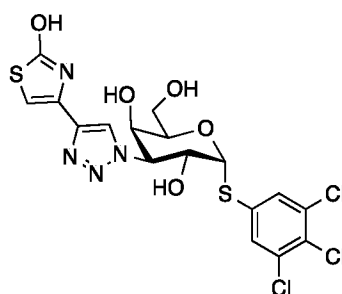
Пример 19

3-Хлор-4-фторфенил-3-деокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-
 15 триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид



Пример 20

3,4,5-Трихлорфенил-3-деокси-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-
 триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид

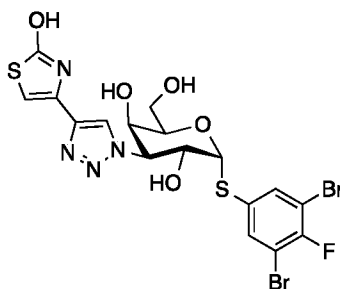


20

К раствору 3,4,5-трихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (35,0 мг, 0,0537 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли ТЭА (1,00 мл, 7,17 ммоль) и воду (19,3 мг, 1,07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования очищали остаток колоночной хроматографией (MeCN/H₂O=10/1~95/5, колонка C-18, 10 мл/мин., УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, 0,030 ммоль, выход: 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,24 (с, 1H), 7,67 (с, 2H), 6,59 (с, 1H), 5,81 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,88 (дд, J = 11,3, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (м, 1H), 4,34 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,67 – 3,55 (м, 2H). *m/z* расч. для [C₁₇H₁₅Cl₃N₄O₅S₂]: [M+1]⁺: 525,0; найдено: 525.

Пример 21

3,5-Дибром-4-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



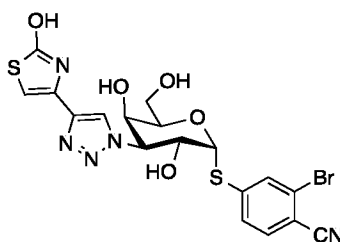
15

Раствор 3,5-дибром-4-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид (50,0 мг, 0,0690 ммоль) в MeOH/Et₃N/H₂O (0,5/0,3/0,1) (0,9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем удаляли растворитель посредством выпаривания. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (X-Select, 10 мкм, 19*250 мм, 20 мл/мин., MeOH/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 20%~90%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,0 мг, 0,0267 ммоль, выход: 38,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,32 (с, 1H), 7,88 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,79 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 11,4, 2,7 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 4,47 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,16 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 3,71 (дд, J = 6,0, 2,0 Гц, 2H). *m/z* расч. для [C₁₇H₁₂Br₂FN₄O₄S₂]⁺ [M+H]⁺: 597; найдено: 597.

25

Пример 22

3-Бром-4-цианофенил-3-дезоксис-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



5

К раствору 3-бром-4-цианофенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксис-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид (30,0 мг, 0,0460 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли ТЭА (0,841 мл, 6,03 ммоль) и воду (280 мг, 15,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя получали остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (MeCN/H₂O = 1/20~3/1, колонка С-18, 20 мл/мин., УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (95,0%, 20,0 мг, 0,0361 ммоль, выход: 78,5%). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,26 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64 – 7,51 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,99 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,83 – 4,78 (м, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,65 – 3,51 (м, 2H). *m/z* расч. для [C₁₈H₁₆BrN₅O₅S₂]: [M+1]⁺: 526; найдено: 526

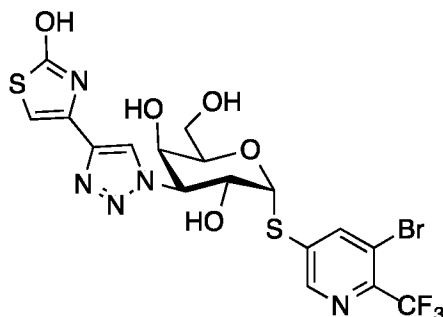
10

15

Пример 23

5-Бром-6-трифторметил-3-пиридил-3-дезоксис-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

20

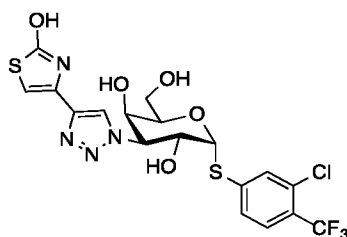


Раствор 5-бром-6-трифторметил-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксис-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

(65,0 мг, 0,0933 ммоль) в MeOH/Et₃N/H₂O (5/3/1, 8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляли выпариванием с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (X-Select, 10 мкм, 19*250 мм, 20 мл/мин., MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 20%~80%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (21,0 мг, 0,0368 ммоль, выход: 39,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,13 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 11,3, 2,9 Гц, 1H), 4,93 (дд, J = 11,3, 5,4 Гц, 1H), 4,42 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,77 – 3,66 (м, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₅BrF₃N₅O₅S₂] [M+H]⁺: 572; найдено: 572.

Пример 24

3-хлор-4-трифторметилфенил-3-дезоксис-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид



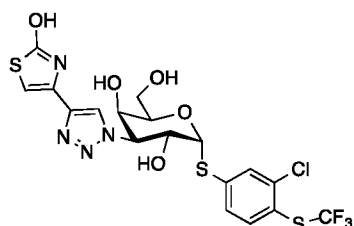
15

К раствору 3-хлор-4-трифторметилфенил-2,4,6-три-*O*-ацетил-3-дезоксис-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид (30,0 мг, 0,0461 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли ТЭА (704 мг, 6,96 ммоль) и воду (323 мг, 17,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя получали остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (MeCN/H₂O = 1/20~1/5, Колонка C-18, 20 мл/мин., УФ 254) с получением 1-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1,3-дидезокси-1-тио-α-D-галактопиранозид (9,00 мг, выход: 36,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,58 (с, 2H), 6,60(с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,89 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,60 (м, 2H). m/z расч. для [C₁₈H₁₆ClF₃N₄O₅S₂] [M+1]⁺: 525; найдено: 525.

25

Пример 25

3-Хлор-4-трифторметилтиофенил-3-дезоксис-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

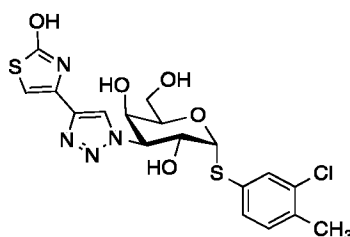


Указанное соединение получали способом a1 или a2, описанным выше.

5

Пример 26

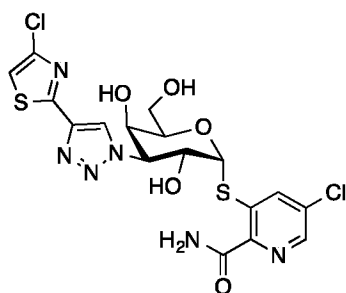
3-Хлор-4-метилфенил-3-дезоксис-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



- 10 Раствор 3-хлор-4-метилфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксис-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид (50,0 мг, 0,0837 ммоль) в MeOH/Et₃N/H₂O (5/3/1) (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителей остаток очищали препаративной ВЭЖХ (X-Select, 10 мкм, 19*250 мм, 20 мл/мин.,
- 15 MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 30%~90%) с получением указанного в заголовке соединения (20,6 мг, 0,0437 ммоль, выход: 52,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,35 (с, 1H), 7,62 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,73 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 11,5, 2,7 Гц, 1H), 4,83 – 4,77 (м, 1H), 4,52 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 3,70 (кд, J = 11,4, 6,2 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H). m/z расч. для [C₁₈H₁₉ClN₄O₅S₂] [M+H]⁺: 471; найдено: 471.
- 20

Пример 27

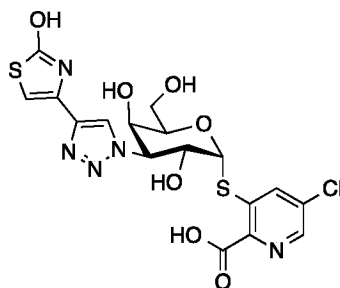
- 25 **5-Хлорпиколинамид-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксис-1-тио- α -D-галактопиранозид**



Указанное соединение получали способом а1 или а2, описанным выше.

Пример 28

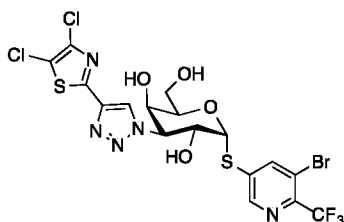
5 2-Карбокси-5-хлорпиридил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



К перемешанному раствору 5-хлор-2-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил-2,4,6-три-
 10 О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид (200,0 мг, 0,311 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли ТЭА (2
 мл) и H₂O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре
 в течение 24 часов. Добавляли LiOH·H₂O (65,4 мг, 1,56 ммоль) и перемешивали
 15 реакцию при комнатной температуре в течение 4 часов. В раствор
 добавляли кислотную смолу и доводили pH до значения 3~4. После
 20 фильтрования удаляли растворитель и дважды очищали полученный остаток
 препаративной ВЭЖХ (X-Select, 10 мкм, 19*250 мм, 20 мл/мин., MeCN/H₂O =
 0%~10%) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,02 ммоль,
 выход: 6,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,44 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,80
 (с, 1H), 6,06 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,20 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 11,6, 5,5
 20 Гц, 1H), 4,58 (дд, J = 7,7, 4,4 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,78~3,68 (м, 2 H).
 m/z расч. для [C₁₇H₁₆ClN₅O₇S₂] [M+1]⁺: 502, найдено: 502.

Пример 29

5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(4,5-дихлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

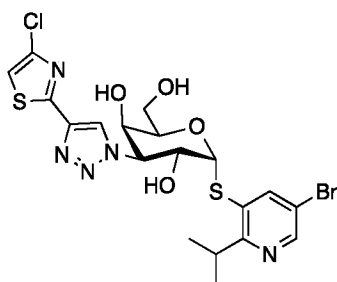


- 5 Раствор 5-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил-3-дезоксигалактопиранозид (45,0 мг, 0,0601 ммоль) в MeOH/ТЭА/H₂O (5/3/1) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворители выпаривали, а неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (X-Select, 10 мкм, 19*250 мм, 20
- 10 мл/мин., MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 20%~80%) с получением указанного в заголовке соединения (26,0 мг, 0,0417 ммоль, выход: 69,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 6,13 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 11,3, 2,8 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 11,3, 5,3 Гц, 1H), 4,42 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,78 – 3,66 (м, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₀BrCl₂F₃N₅O₄S₂]⁺ [M+H]⁺: 622;
- 15 найдено: 622.

Пример 30

5-Бром-2-изопропилпиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид

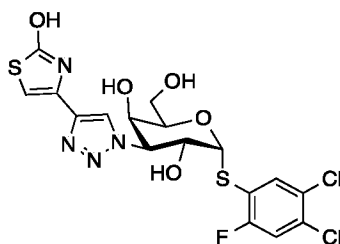
20



Указанное соединение получали способом a1 или a25, описанным выше.

25 **Пример 31**

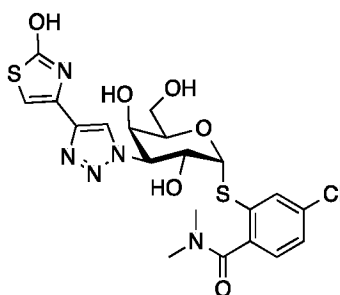
3,4-Дихлор-6-фторфенил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



5

К раствору 3,4-дихлор-6-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид (53,0 мг, 0,0834 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли ТЭА (1,50 мл, 10,8 ммоль) и воду (500 мг, 27,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования очищали остаток колоночной хроматографией (MeCN/H₂O = 1/20~1/5, колонка С-18, 15 мл/мин., УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (97,0%, 15,6 мг, 0,0297 ммоль, выход: 35,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,35 (с, 1H), 7,89 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,93 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 4,88 (м, 1H), 4,39 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,71 – 3,50 (м, 2H). m/z расч. для [C₁₇H₁₅Cl₂FN₄O₅S₂] [M+1]⁺: 509, найдено: 509

Пример 32
4-Хлор-N,N'-диметилбензамид-2-ил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



5-Хлор-N,N'-диметилбензамид-2-ил-3-азидо-3-дезоксигалактопиранозид (53 мг, 0,13 ммоль), 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол

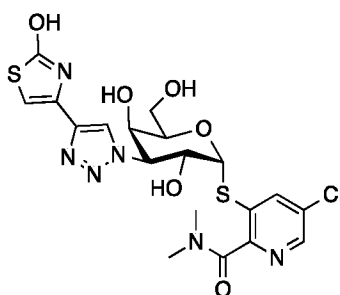
(39 мг, 0,20 ммоль) и CuI (2,5 мг, 0,013 ммоль) растворяли в MeCN (3 мл), затем добавляли DIPEA (68 мкл, 0,40 ммоль) и перемешивали 16 часов при 50 °С. Смесь концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ (C₁₈, H₂O/MeCN/0,1% ТФК), и сушили замораживанием с получением указанного в заголовке соединения в виде

5 белого порошка (53 мг, 76%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,2, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,91 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 11,5, 2,7 Гц, 1H), 4,87 – 4,85 (м, 1H), 4,47 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,76 – 3,65 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,89 (с, 3H). ИЭР-МС *m/z* расч. для [C₂₀H₂₂ClN₅O₆S₂]⁺ (M+H)⁺: 528,1; найдено: 528,1.

10

Пример 33

5-Хлор-*N,N'*-диметилпиколинамид-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид



15

Раствор CuSO₄•5H₂O (5,5 мг, 0,022 ммоль) и натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (8,7 мг, 0,044 ммоль) в H₂O (0,5 мл) добавляли к раствору 5-хлор-2-(диметилкарбамоил)-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид (116 мг, 0,22 ммоль), 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ола (65 мг, 0,33 ммоль) и K₂CO₃ (303 мг, 2,19 ммоль) в MeOH (3 мл) и ТГФ (3 мл). После перемешивания в течение 20 часов при 50 °С добавляли CuI (10 мг, 0,053 ммоль), и после перемешивания в течение следующих 20 часов при 50 °С концентрировали смесь. После очистки с помощью ВЭЖХ (C₁₈, H₂O/MeCN/0,1% ТФК) и сушки замораживанием получали указанное в заголовке соединение в виде

20 белого порошка (6 мг, 5%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,35 (с, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,02 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 11,4, 2,7 Гц, 1H), 4,89 – 4,85 (м, 1H), 4,43 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 4,17 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,89 (с, 3H). ИЭР-МС *m/z* расч. для [C₁₉H₂₁ClN₆O₆S₂]⁺ (M+H)⁺: 529,1; найдено: 529,1.

25

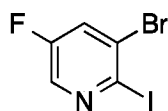
Промежуточные соединения, использованные для получения примеров 1-

33

5 Промежуточное соединение 1

5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид

3-Бром-5-фтор-2-йодпиридин

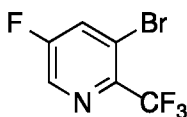


10

К раствору 2,3-дибром-5-фторпиридина (5,00 г, 19,6 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли NaI (8,82 г, 58,9 ммоль) и триметилсилилхлорид (2,12 г, 19,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере N₂. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (PE) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 44,8%). *m/z* расч. для [C₅H₂BrFIN]⁺ [M+H]⁺: 301,0; найдено: 301,0.

15

3-Бром-5-фтор-2-(трифторметил)пиридин



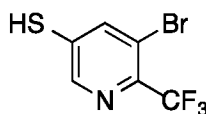
20

KF (423 мг, 7,29 ммоль) и йодид меди (1,26 г, 6,63 ммоль) тщательно смешивали, затем нагревали под вакуумом (1 мм рт.ст.) в пламени горелки Бунзена, осторожно встряхивая до получения однородного зеленоватого цвета. Добавляли NMP (20 мл), (трифторметил)триметилсилан (942 мг, 6,63 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 45 минут, затем добавляли 3-бром-5-фтор-2-йодпиридин (2 г, 6,63 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Ход реакции контролировали по ГХ-МС. К смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали EA (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали

25

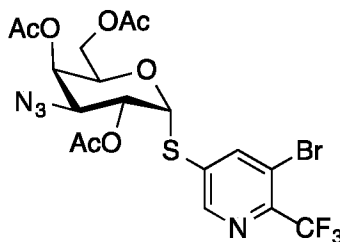
насыщенным соевым раствором и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на системе Biotage® (EA/PE=1%~50%, ISCO® 40 г, 25 мл/мин., нормально-фазовый силикагель, УФ 254) с получением 1,15 г указанного в заголовке соединения (71,1%) в виде
5 белого твердого вещества. m/z расч. для $[C_6H_2BrF_4N]^+ [M+H]^+$: 244,0; найдено: 244,0.

3-Тиол-5-бром-6-(трифторметил)пиридин



К раствору 3-бром-5-фтор-2-(трифторметил)пиридина (1,15 г, 4,71 ммоль) в
10 ДМФА (20 мл) добавляли сульфид натрия (1,245 г, 5,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. pH довели до pH~9, добавляя 10% NaOH (водн.). Смесь экстрагировали Et₂O (30 мл x 3) и подкислили водный слой с помощью 2M NaHSO₄ до pH~3. Смесь экстрагировали EA (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным
15 соевым раствором и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на системе Biotage® (EA/PE=1%~50%, ISCO® 20 г, 15 мл/мин., нормально-фазовый силикагель, УФ 254) с получением 729 мг указанного в заголовке соединения (60%) в виде коричневого маслянистого вещества. m/z расч. для $[C_6H_3BrF_3NS]^+ [M+H]^+$: 257,0; найдено:
20 257,0.

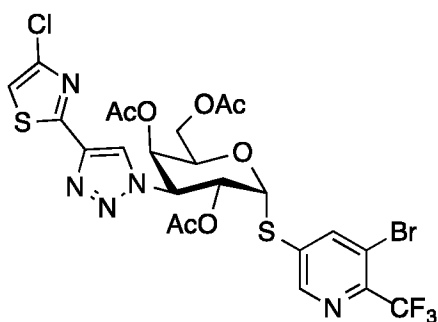
5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид



Cs₂CO₃ (1,40 г, 4,29 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-6-
25 (трифторметил)пиридин-3-тиола (738 мг, 2,86 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0 °С.

Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-β-D-галактопиранозилхлорид (1,00 г, 2,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл X 3) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением продукта, который очищали флэш-хроматографией на системе Biotage® (EA/PE=5% ~40%, ISCO® 40 г, 30 мл/мин., нормально-фазовый силикагель, УФ 254) с получением требуемого соединения (226 мг, 13,8%) в виде белого твердого вещества. *m/z* расч. для [C₁₈H₁₈BrF₃N₄O₇S]⁺ [M+H]⁺: 571,0; найдено: 571,0.

5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид



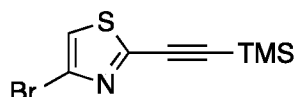
К раствору 5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид (80,0 мг, 0,140 ммоль) в CH₃CN (2 мл) добавляли ТЭА (0,0976 мл, 0,700 ммоль), йодид меди (I) (8,00 мг, 0,0420 ммоль), CsF (31,9 мг, 0,210 ммоль), 2-(4-хлортиазол-2-ил)этинилтриметилсилан (45,3 мг, 0,210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (5 мл) и ДХМ (5 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали ДХМ (10 мл X 2), и промывали объединенные органические фазы водой (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители удаляли, а неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (PE/EA=2/1) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. *m/z* расч. для [C₂₃H₂₀BrClF₃N₅O₇S₂]⁺ [M+H]⁺: 714,0; найдено: 714,0.

Промежуточное соединение 2

5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-бромтиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид

5

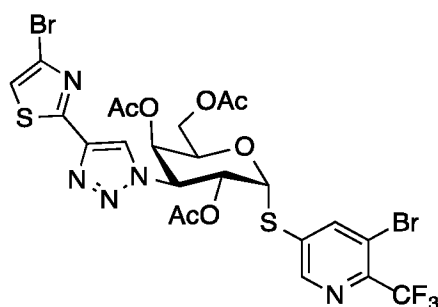
4-Бром-2-((триметилсилил)этинил)тиазол



10 К раствору 2,4-дибромтиазола (500 мг, 2,07 ммоль) в CH₃CN (10 мл) добавляли CuI (20 мг, 0,10 ммоль), ТЭА (1,4 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (73 мг, 0,10 ммоль), этинил(триметил)силан (304 мг, 3,10 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере N₂ при 50 °С в течение 20 часов. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (РЕ/ЕА=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 65,3%). m/z расч. для [C₈H₁₀BrNSSi]

15 [M]: 258,9; найдено: 260,0 [M+H].

5-Бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-бромтиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид



20

К раствору 5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксигалактопиранозид (38,0 мг, 0,0665 ммоль) в CH₃CN (5 мл) добавляли 2-(4-бромтиазол-2-ил)этинилтриметилсилан (26,0 мг, 0,0998 ммоль), DIPEA (0,0569 мл, 0,333 ммоль), йодид меди (I) (12,7 мг, 0,0665 ммоль) и CsF (10,1 мг, 0,0665 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере N₂ при кипении с обратным холодильником в течение ночи. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией с получением 22,0 мг указанного

25

в заголовке соединения (43,6%) в виде белого твердого вещества. m/z расч. для $[C_{23}H_{20}Br_2F_3N_5O_7S_2]^+$ $[M+H]^+$: 758,0; найдено: 758,0.

Промежуточное соединение 3

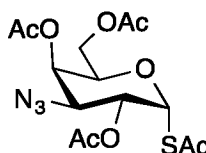
5 **5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид**

и

Промежуточное соединение 4

10 **5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид**

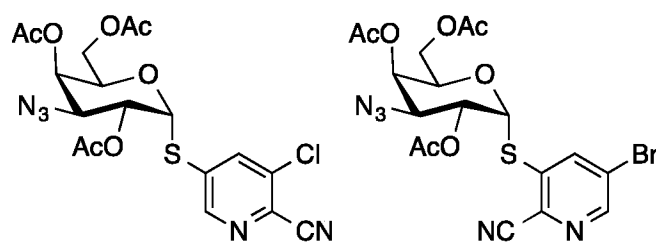
Ацетил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид



15 К раствору 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлорида (3,49 г, 10,0 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли тиоацетат калия (2,28 г, 20,0 ммоль) и 4 Å молекулярные сита (3,5 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем удаляли растворители в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в

20 заголовке соединения (2,2 г, 57%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,18 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,36 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 5,33 (дд, $J = 11,0, 5,3$ Гц, 1H), 4,08 – 4,00 (м, 2H), 3,98 – 3,92 (м, 1H), 3,64 (дд, $J = 10,9, 3,3$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,97 (с, 3H). m/z расч. для $[C_{14}H_{19}N_3O_8S]^+$ $[M+H]^+$: 390,1; найдено: 390,1.

25 **5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид и 5-бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид**



К раствору ацетил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид (900 мг, 2,31 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 2-циано-3-бром-5-хлорпиридин (1379 мг, 4,62 ммоль) и диэтиламин (502 мг, 2,31 ммоль).

5 Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляли, а остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанной в заголовке смеси продуктов (450 мг).

10 5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид

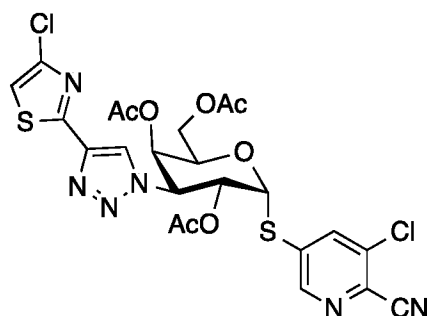
m/z расч. для [C₁₈H₁₈ClN₅O₇S]⁺ [M+H]⁺: 484,1; найдено: 484,1.

5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид

m/z расч. для [C₁₈H₁₈BrN₅O₇S]⁺ [M+H]⁺: 529,0; найдено: 529,0.

15 Промежуточное соединение 3

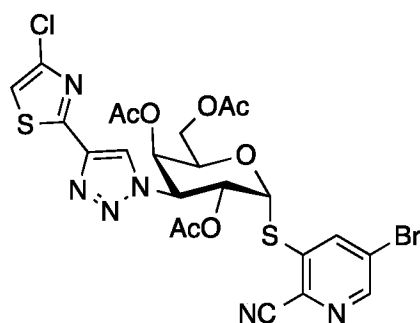
5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид



и

20 Промежуточное соединение 4

5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид



К смеси 5-хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид и 5-бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (107 мг, 0,203 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 2-(4-хлортиазол-2-ил)этинилтриметилсилан (65 мг, 0,304 ммоль). Добавляли триэтиламин (102 мг, 1,01 ммоль), йодид меди (I) (11,6 мг, 0,061 ммоль) и CsF (46,3 мг, 0,305 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали остаток колоночной хроматографией (PE/EA=5/1) с получением

промежуточного соединения 3

5-хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид, 110 мг, m/z расч. для $[C_{23}H_{20}Cl_2N_6O_7S_2]^+$ $[M+H]^+$: 627,5; найдено: 628,

и

промежуточного соединения 4

5-бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид, 40 мг, m/z расч. для $[C_{23}H_{20}BrClN_6O_7S_2]^+$ $[M+H]^+$: 671,9; найдено: 672.

Промежуточное соединение 5

5-Хлор-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

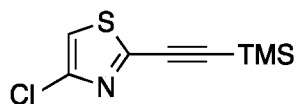
и

Промежуточное соединение 6

5-Бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

4-Хлор-2-((триметилсилил)этинил)тиазол

5



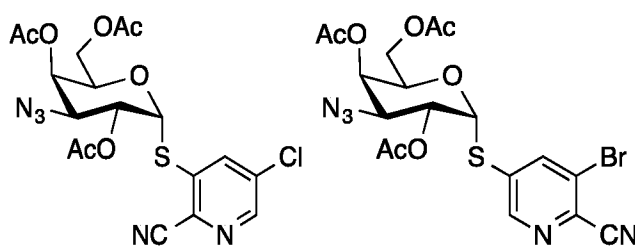
К раствору 2-бром-4-хлортиазола (500 мг, 2,52 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли йодид меди(I) (24 мг, 0,13 ммоль), ТЭА (1,76 мл, 12,6 ммоль), $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$ (88,4 мг, 0,126 моль), этинил(триметил)силан (0,495 г, 5,04 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 3 часов. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1) с получением 110 мг (20%) указанного в заголовке соединения. m/z расч. для $[C_8H_{11}ClN_3Si]^+ [M+H]^+$: 216,01; найдено: 216,0

15 5-Хлор-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

и

5-Бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

20



Ацетил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (784 мг, 2,01 ммоль) и 3-бром-5-хлорпиридин-2-карбонитрил (876 мг, 4,03 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл). Добавляли диэтиламин (295 мг, 4,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли воду (50 мл) и ДХМ (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (50 мл \times 2), объединенные органические фазы промывали водой (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали остаток,

который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=3/1) с получением 265 мг смеси указанных в заголовке соединений (25%).

5-Хлор-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

5 m/z расч. для $[C_{18}H_{19}ClN_5O_7S]^+ [M+H]^+$: 484,07; найдено: 484,1

5-Бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

m/z расч. для $[C_{18}H_{19}BrN_5O_7S]^+ [M+H]^+$: 528,02; найдено: 528,0

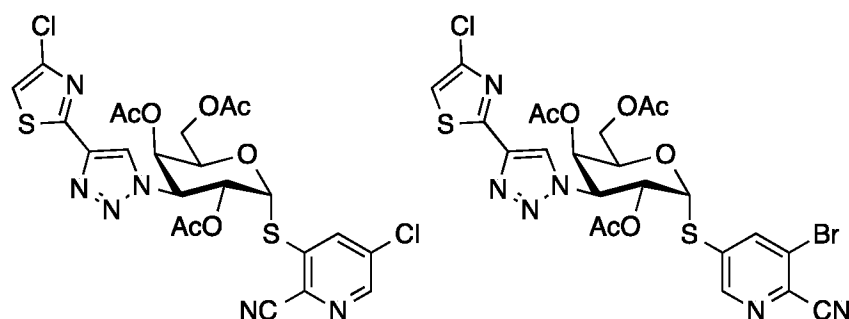
10 Промежуточное соединение 5

5-хлор-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

и

Промежуточное соединение 6

15 5-бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид



20

К смеси 5-бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид и 5-хлор-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (100 мг, 0,189 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (0,132 мл, 0,946 ммоль), йодид меди (I) (10,8 мг, 0,0568 ммоль), CsF (43,1 мг, 0,284 ммоль), 2-(4-хлортиазол-2-ил)этинилтриметилсилан (61,3 мг, 0,284 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере N_2 . Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (10 мл \times 2), объединенные

органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=4/1) с получением

5 промежуточного соединения 5

5-хлор-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид, 46,0 мг (38,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,22 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,98 (дд, $J = 11,7, 5,6$ Гц, 1H), 5,58 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,18 (дд, $J = 11,8, 3,0$ Гц, 1H), 4,83 – 4,67 (м, 1H), 4,11 (дд, $J = 11,8, 4,9$ Гц, 1H), 4,02 (тд, $J = 11,6, 7,3$ Гц, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,95 (с, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 627,03; найдено: 627,0, промежуточного соединения 6

15 5-бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид, 57,0 мг (45%)

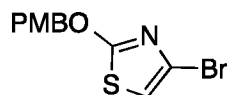
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,12 – 8,01 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,28 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,97 (дд, $J = 11,7, 5,6$ Гц, 1H), 5,56 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 5,18 (дд, $J = 11,7, 3,0$ Гц, 1H), 4,72 – 4,57 (м, 1H), 4,10 (дд, $J = 11,8, 4,7$ Гц, 1H), 4,02 (тд, $J = 11,6, 7,4$ Гц, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,91 (с, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrClN}_6\text{O}_7\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 670,98; найдено: 671,0

Промежуточное соединение 7

3,4-Дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

25

4-Бром-2-[(4-метоксифенил)метокси]тиазол

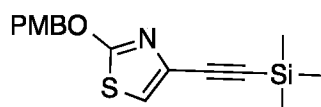


30 К раствору (4-метоксифенил)метанола (313 мг, 2,26 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaH (59,3 мг, 2,47 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли 2,4-дибромтиазол (500 мг, 2,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя получали остаток, который очищали

колоночной хроматографией (PE/EA=10/1) с получением 500 мг (80,9%) указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,75 (с, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_3\text{H}_2\text{BrNOS}] [\text{M-PMB+H}]^+$: 180,0; найдено: 180,1

5

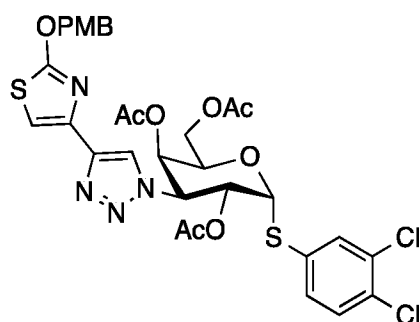
2-[2-[(4-Метоксифенил)метокси]тиазол-4-ил]этинилтриметилсилан



К раствору 4-бром-2-[(4-метоксифенил)метокси]тиазола (500 мг, 1,67 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли Йодид меди (I) (15,9 мг, 0,0833 ммоль), ТЭА (1,16 мл) 10 8,33ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (58,5 мг, 0,0833ммоль), этинил(триметил)силан (469 мг, 4,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере N_2 при 50 °С в течение 20 часов. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1) с получением 60,0 мг указанного в заголовке соединения (11,3%).

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31 (дд, $J = 8,9, 2,5$ Гц, 2H), 6,88 – 6,81 (м, 3H), 5,33 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 0,18 (с, 9H). m/z расч. для $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SSi}]^+ [\text{M-PMB+H}]^+$: 198,0; найдено: 198,1.

20 3,4-Дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-((4-метоксибензил)окси)тиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

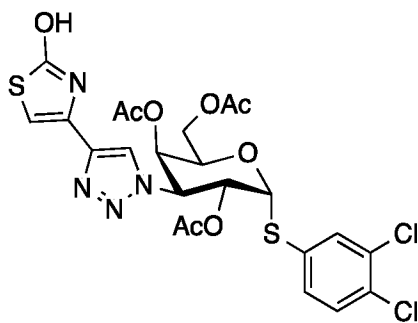


25 К раствору 3,4-дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (60,0 мг, 0,122 ммоль) (полученного в соответствии с WO2016/120403) в CH_3CN (5 мл) добавляли ТЭА (0,0849 мл, 0,609ммоль), йодид меди (I) (6,96 мг, 0,0366 ммоль), CsF (27,8 мг, 0,183 ммоль), 2-[2-[(4-метоксифенил)метокси]тиазол-4-ил]этинилтриметилсилан (58,0 мг, 0,183ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере N₂. Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (5 мл X 2), объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=2/1) с получением 55,0 мг продукта (61,2%).

m/z расч. для [C₃₁H₃₀Cl₂N₄O₉S₂]⁺ [M+H]⁺: 737,1; найдено: 737,1

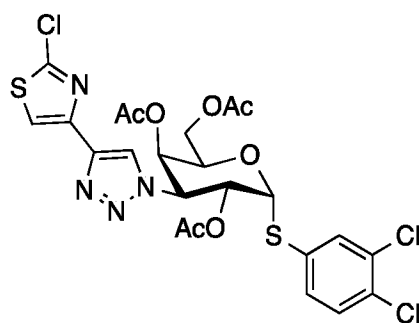
10 3,4-Дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокси-4-тиазол-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид



К раствору 3,4-дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-((4-метоксибензил)окси)тиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид (55,0 мг, 0,0746 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (0,0277 мл, 0,373 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выпаривали досуха и очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (PE/EA=2/1) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, 0,0356 ммоль, выход: 47,8%). *m/z* расч. для [C₂₃H₂₂Cl₂N₄O₈S₂]⁺ [M+H]⁺: 617,0; найдено: 617,0

3,4-Дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(2-хлортиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксигалактопиранозид

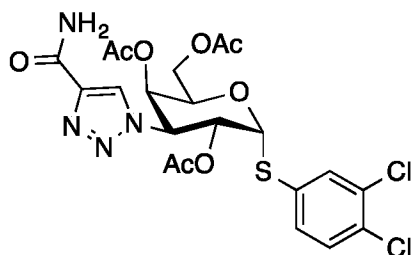
25



3,4-Дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид (60,0 мг, 0,0972 ммоль) растворяли в POCl₃ (2 мл) и нагревали реакционную смесь до 100 °С в течение 5 ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (водн.). Водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл X 2), а объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали остаток, который очищали 10 колоночной хроматографией (PE/EA=2/1) с получением 10,0 мг (16,2%) указанного в заголовке соединения. *m/z* расч. для [C₂₃H₂₁Cl₃N₄O₇S₂]⁺ [M + H]⁺: 635,0; найдено: 635,0

Промежуточное соединение 11

15 **3,4-Дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(4-карбамоил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид**

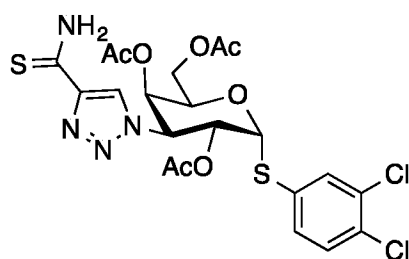


К раствору 3,4-дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид (4,00 г, 8,12 ммоль) (полученного в соответствии с WO2016/120403) в CH₃CN (20 мл) добавляли ТЭА (5,66 мл, 40,6 ммоль), йодид меди (I) (77,4 мг, 0,406 ммоль), проп-2-инамид (842 мг, 12,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере N₂. Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали 20

водную фазу ДХМ (5 мл * 2), объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали остаток, который

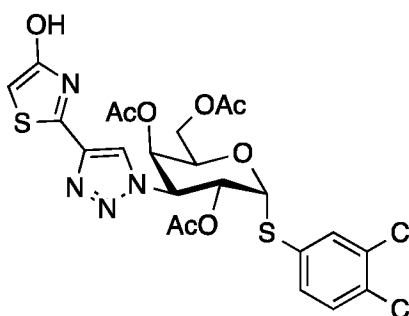
5 очищали колоночной хроматографией (PE/EA=2/1) с получением 1,20 г (26,3%) указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,12 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,14 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,93 (дд, $J = 11,7, 5,5$ Гц, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,59 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,26 (дд, $J = 11,7, 2,9$ Гц, 1H), 4,82 (т, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,19 – 4,00 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,98 (с, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$:
10 561,1; найдено: 561,2

3,4-Дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(4-карбамотиоил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



15 К раствору 3,4-дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид (1,20 г, 2,1 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли реагент Лавессона (1,73 г, 4,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=2/1) с
20 получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 1,13 ммоль, выход: 52,7%). m/z расч. для $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 577,0; найдено: 577,0

3,4-Дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(4-гидрокситиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



25

К раствору 3,4-дихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(4-карбамотиоил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозида (100 мг, 0,173 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли NaHCO_3 (145 мг, 1,73 ммоль), 2-хлорацетилхлорид (156 мг, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 5 комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере N_2 . Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (5 мл * 2), объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После 10 удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (РЕ/ЕА=2/1) с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, 0,0972 ммоль, выход: 56,1%) m/z расч. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 617,0; найдено: 617,0

Промежуточное соединение 12

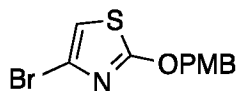
15 См. промежуточное соединение 7

Промежуточное соединение 13

5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид 20 и

Промежуточное соединение 14

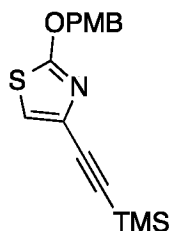
5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид 25 4-Бром-2-[(4-метоксифенил)метокси]тиазол



К раствору (4-метоксифенил)метанола (6,256 г, 45,3 ммоль) в THF (100 мл) добавляли NaN (1,087 г, 45,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной 30 температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли 2,4-дибромтиазол (10,0 г, 41,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (РЕ/ЕА=10/1) с получением указанного в заголовке

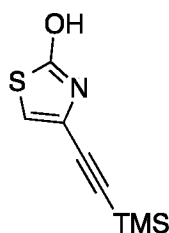
соединения (7,00 г, 23,3 ммоль, выход: 56,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,75 (с, 3H). m/z расч. для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$: 300,1; найдено: 300,1.

5 2-[2-[(4-Метоксифенил)метокси]тиазол-4-ил]этинилтриметилсилан



К раствору 4-бром-2-[(4-метоксифенил)метокси]тиазола (7,00 г, 23,3 ммоль) в ДМФА (70 мл) добавляли йодид меди (I) (222 мг, 1,17 ммоль), ТЭА (16,3 мл, 117 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (819 мг, 1,17 ммоль), этинил(триметил)силан (3,4 г, 35,0 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере N_2 при 50°C в течение 20 часов. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 7,9 ммоль, выход: 34%) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,30 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,89 – 6,80 (м, 3H), 5,33 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 0,18 (с, 9H). m/z расч. для $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SSi}]$: 317; найдено: 317.

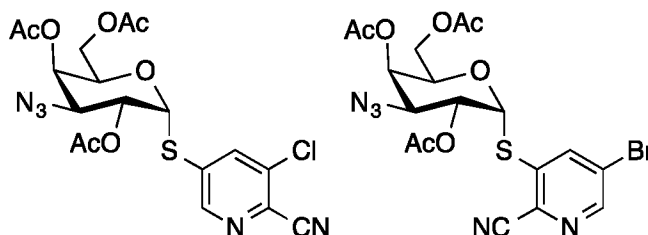
4-(2-Триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол



20 Раствор 2-[2-[(4-метоксифенил)метокси]тиазол-4-ил]этинилтриметилсилана (2,50 г, 7,87 ммоль) в ТФК/ДХМ (20 мл, об./об.=1/20) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем pH доводили до pH 7-8, добавляя водн. NaHCO_3 . Разделяли фазы, и органический слой сушили и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с
25 получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 6,08 ммоль, выход: 77,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 0,17 (с, 9H), m/z расч. для $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NOSSi}]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 197,3; найдено: 197

5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид и 5-бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид



10 К раствору ацетил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (900 мг, 2,31 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 2-циано-5-бром-3-хлорпиридин (1379 мг, 4,62 ммоль) и диэтиламин (502 мг, 2,31 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией с получением указанной в заголовке смеси продуктов (450 мг).

5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

m/z расч. для $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 484,1; найдено: 484,1.

20

5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

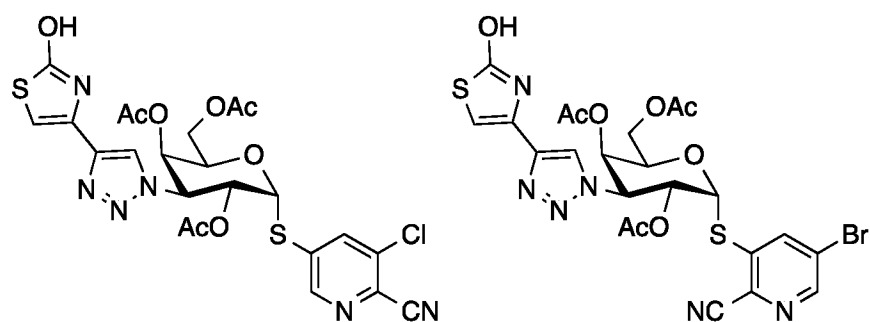
m/z расч. для $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_7\text{S}]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 529,0; найдено: 529,0.

25

5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид и

5-Бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

30



К раствору 5-хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозида и 5-бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозида в ацетонитриле (5 мл) добавляли 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (112 мг, 0,568 ммоль), растворенный в ацетонитриле (5 мл). Добавляли триэтиламин (102 мг, 1,01 ммоль), йодид меди (I) (21,6 мг, 0,114 ммоль) и CsF (46,3 мг, 0,305 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали остаток колоночной хроматографией с получением двух указанных в заголовке соединений:

5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид, 60,0 мг (26,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,26 (с, 1H), 8,57 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,29 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,03 (дд, *J* = 11,7, 5,6 Гц, 1H), 5,57 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,20 (дд, *J* = 11,7, 2,9 Гц, 1H), 4,69 (дд, *J* = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 4,21 – 3,96 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,93 (д, *J* = 6,3 Гц, 6H). *m/z* расч. для [C₂₃H₂₁ClN₆O₈S₂]⁺ [M+H₂O]⁺: 609; найдено: 627.

5-бром-2-цианопиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид, 25 мг (10%)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,48 (с, 1H), 8,63 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,23 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,05 (дд, *J* = 11,6, 5,5 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,16 (дд, *J* = 11,7, 2,7 Гц, 1H), 4,84 – 4,70 (м, 1H), 4,14 – 4,03 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,96 (д, *J* = 3,3 Гц, 6H). *m/z* расч. для [C₂₃H₂₁BrN₆O₈S₂]⁺ [M+H₂O]⁺: 653; найдено: 671.

Промежуточное соединение 15

**5-Бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил 3-дезоксид-3-[4-(2-
гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид**

5 и

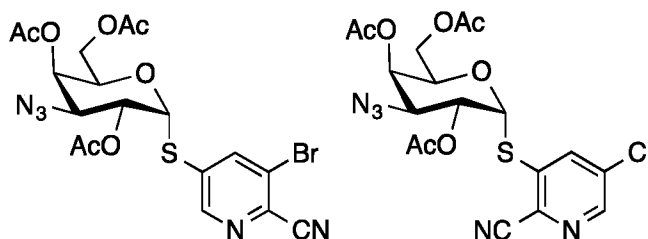
Промежуточное соединение 16

**5-Хлор-2-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-
гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид**

10 5-Бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-
галактопиранозид

и

5-Хлор-2-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-
галактопиранозид



15

К раствору ацетил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-
галактопиранозида (900 мг, 2,31 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 2-циано-3-
20 бром-5-хлорпиридин (1379 мг, 4,62 ммоль) и диэтиламин (502 мг, 2,31 ммоль).
Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение ночи.
Удаляли растворитель с получением остатка, который очищали колоночной
хроматографией с получением указанной в заголовке смеси продуктов (450 мг).

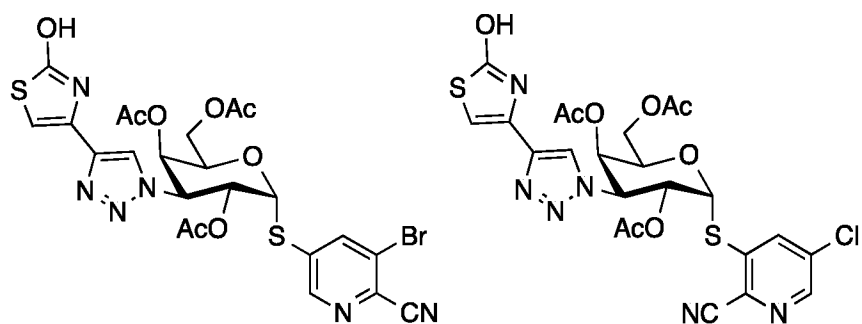
25 5-Бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-
галактопиранозид

m/z расч. для [C₁₈H₁₈BrN₅O₇S]⁺ [M+H]⁺: 529,0; найдено: 529,0.

5-Хлор-2-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-
галактопиранозид

30 *m/z* расч. для [C₁₈H₁₈ClN₅O₇S]⁺ [M+H]⁺: 484,1; найдено: 484,1.

- 5-Бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил 3-дезоксид-3-[4-(2-
 гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид и
 5-Хлор-2-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-
 5 гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



- К раствору смеси 5-бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-
 10 дезокси-1-тио- α -D-галактопиранозид и 5-хлор-2-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-
 ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (200 мг) в ацетонитриле
 (5 мл) добавляли 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (112 мг, 0,568 ммоль),
 растворенный в ацетонитриле (5 мл), затем триэтиламин (102 мг, 1,01 ммоль),
 йодид меди (I) (21,6 мг, 0,114 ммоль) и CsF (46,3 мг, 0,305 ммоль). Реакционную
 15 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь
 концентрировали в вакууме и очищали остаток колоночной хроматографией
 (PE/EA=5/1) с получением двух указанных в заголовке соединений.

- 5-Бром-6-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил 3-дезоксид-3-[4-(2-
 20 гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид, 45
 мг (17%)

- ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,74 (с, 1H), 8,60 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 1,9$
 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,28 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,03 (дд, $J = 11,7, 5,5$ Гц,
 1H), 5,56 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 5,17 (дд, $J = 11,7, 3,0$ Гц, 1H), 4,76 – 4,62 (м, 1H), 4,24
 25 – 3,97 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,93 (д, $J = 8,2$ Гц, 6H). m/z расч. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{O}_8\text{S}_2]^+$
 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$: 653; найдено: 671.

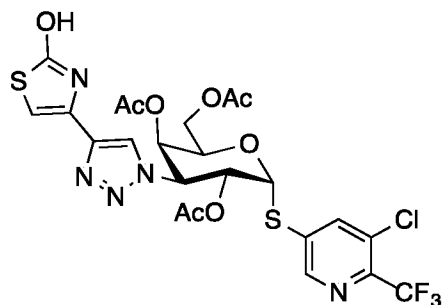
5-Хлор-2-циано-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-
гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид, 45
мг (18%)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,71 (с, 1Н), 8,53 (д, $J = 2,1$ Гц, 1Н), 8,01 (д, $J = 2,1$
5 Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 6,57 (с, 1Н), 6,24 (д, $J = 5,5$ Гц, 1Н), 6,05 (дд, $J = 11,6, 5,5$ Гц,
1Н), 5,59 (д, $J = 2,3$ Гц, 1Н), 5,17 (дд, $J = 11,7, 2,9$ Гц, 1Н), 4,86 – 4,71 (м, 1Н), 4,25
– 3,92 (м, 2Н), 2,03 (с, 3Н), 1,97 (д, $J = 4,0$ Гц, 6Н).

m/z расч. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_8\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$: 609; найдено: 627.

10 Промежуточное соединение 17

5-Хлор-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-
гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



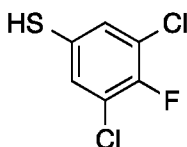
К раствору 5-хлор-6-трифторметилпиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-
15 дезокси-1-тио- α -D-галактопиранозид (15,0 мг, 0,0285 ммоль) (WO2016/120403)
в CH_3CN (2 мл) добавляли ТЭА (0,0198 мл, 0,142 ммоль), йодид меди (I) (1,63 мг,
0,00854 ммоль), CsF (6,49 мг, 0,0427 ммоль), 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-
2-ол (8,43 мг, 0,0427 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
температуре при перемешивании в течение 20 часов в атмосфере N_2 . Добавляли
20 воду (10 мл) и ДХМ (10 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали ДХМ
(5 мл X 2) и объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и
насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом
натрия. После удаления растворителя получали остаток, который очищали
25 колоночной хроматографией (PE/EA=2/1) с получением указанного в заголовке
соединения (12 мг, 0,0184 ммоль, выход: 64,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ
11,14 (с, 1Н), 8,55 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 7,95 (д, $J = 1,3$ Гц, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 6,62 (с,
1Н), 6,26 (д, $J = 5,5$ Гц, 1Н), 6,02 (дд, $J = 11,7, 5,5$ Гц, 1Н), 5,57 (д, $J = 2,4$ Гц, 1Н),

5,21 (дд, $J = 11,7, 2,9$ Гц, 1H), 4,72 (дд, $J = 7,5, 4,9$ Гц, 1H), 4,14 – 3,94 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,92 (д, $J = 2,6$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение 18

3,5-Дихлор-4-фторфенил-3-2,4,6-три-О-ацетилдезоксигалактопиранозид-1-тио- α -D-галактопиранозид

3,5-Дихлор-4-фторбензолтиол

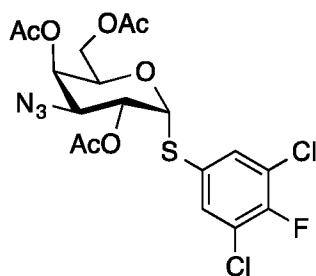


10 Раствор 3,5-дихлор-4-фторанилина (1 г, 5,58 ммоль) в конц. HCl (20 мл) охлаждали до 0-5 °С. По каплям добавляли раствор нитрита натрия (424 мг, 6,14 ммоль) в воде (1 мл) в течение 20 минут при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 0-5 °С. Добавляли этилксантогенат калия (1,33 г, 8,37 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 70 °С в течение ночи. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (20 мл x 3).

15 Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали жидкостной хроматографией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в EtOH (20 мл), затем добавляли 2 М NaOH (5,6 мл). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. Смесь экстрагировали ДХМ (30 мл) и доводили pH водного слоя до pH 5-6 с помощью водн. NaHSO₄, затем добавляли ДХМ (30 мл). Органический слой отделяли и промывали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением 90,2 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной

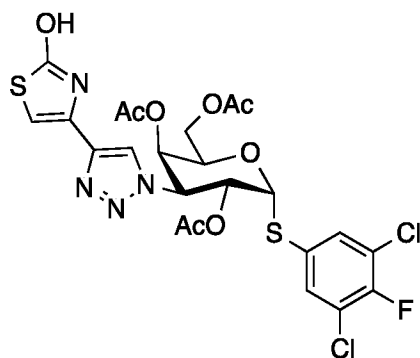
25 очистки. m/z расч. для [C₆H₃Cl₂FS]⁺ [M-H]⁻: 195,0; найдено: 195,0.

3,5-Дихлор-4-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксигалактопиранозид-1-тио- α -D-галактопиранозид



Cs_2CO_3 (149 мг, 0,458 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дихлор-4-фторбензолтиола (90,2 мг, 0,458 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °С. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-β-D-галактопиранозилхлорид (80,0 мг, 0,229 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (15 мл X 3) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на системе Biotage® (EA/PE=5% ~40%, 30 мл/мин., нормально-фазовый силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,157 ммоль, выход: 68,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,37 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 5,86 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 5,19 (дд, $J = 11,0, 5,6$ Гц, 1H), 4,53 (дд, $J = 7,4, 4,6$ Гц, 1H), 4,01 (ддд, $J = 19,6, 11,7, 6,4$ Гц, 2H), 3,84 (дд, $J = 11,0, 3,2$ Гц, 1H). m/z расч. для $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 510,0; найдено: 510,0.

3,5-Дихлор-4-фторфенил-3-2,4,6-три-О-ацетилдезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид



К раствору 3,5-дихлор-4-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозида (80,0 мг, 0,157 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляли ТЭА (0,109 мл, 0,784 ммоль), йодид меди (I) (1,63 мг, 0,00854 ммоль), CsF (35,7 мг, 0,235 ммоль), 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (46,4 мг, 0,235 ммоль).

5 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере N_2 . Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл) и разделяли фазы, водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл X 2) и промывали объединенные органические фазы водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя

10 получали остаток, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=2/1) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, 0,110 ммоль, выход: 70,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,00 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,49 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,12 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,02 (дд, $J = 11,7, 5,5$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,21 (дд, $J = 11,6, 3,0$ Гц, 1H), 4,90 – 4,78 (м, 1H), 4,22 – 4,02 (м, 2H).

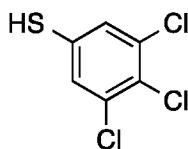
15 m/z расч. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_8\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 635,0; найдено: 635,0.

Промежуточное соединение 20

3,4,5-Трихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

20

3,4,5-Трихлорбензолтиол



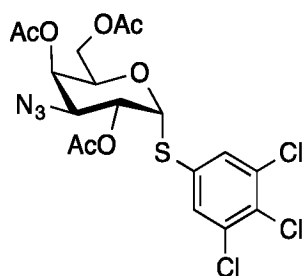
К раствору 3,4,5-трихлоранилина (1000 мг, 5,09 ммоль) в водном растворе HCl (10 мл) добавляли NaNO_2 (702 мг, 10,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в

25 течение 2 часов. Затем в полученную выше смесь добавляли водный раствор этилксантогената калия (1632 мг, 10,2 ммоль) (10 мл) и перемешивали реакционную смесь при 55 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (15 мл X 2), и концентрировали объединенные органические слои с получением остатка.

30 Остаток растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли 2 М водный раствор NaOH (2 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в атмосфере азота в течение 2 часов. Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). После разделения экстрагировали водную фазу ДХМ

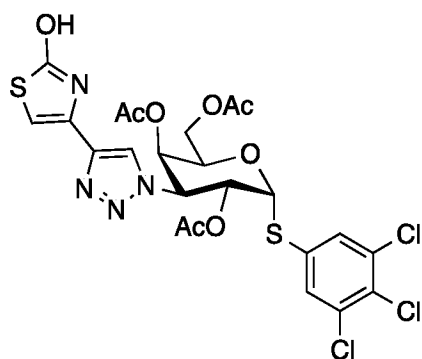
(5 мл X 2) и затем доводили pH до значения pH = 6-7 с помощью насыщенного водного раствора NaHSO₄. Полученный раствор экстрагировали ДХМ (5 мл X 2) и промывали объединенные органические фазы водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя получали указанное в заголовке соединение (чистота 50,0%, 710 мг, 1,66 ммоль, выход: 32,7%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

3,4,5-Трихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид



К раствору 3,4,5-трихлорбензолтиола (300 мг, 1,41 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлорид (442 мг, 1,26 ммоль) и Cs₂CO₃ (687 мг, 2,11 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды и экстрагировали ЕА (10 мл X 2). Органические слои промывали водой (5 мл X 5). Органический слой концентрировали с получением коричневого остатка, который очищали колоночной хроматографией (РЕ/ЕА=8/1~2/1, Silica-CS 12 г, 30 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,380 ммоль, выход: 27,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (с, 2H), 5,94 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 5,21 (дд, J = 10,9, 5,6 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,98 – 3,88 (м, 1H), 3,85 (дд, J = 11,0, 3,3 Гц, 1H), 2,11 (д, J = 7,5 Гц, 6H), 1,94 (с, 3H). *m/z* расч. для [C₁₈H₁₈Cl₃N₃O₇S]: [M+18]⁺: 543; найдено: 543.

3,4,5-Трихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид



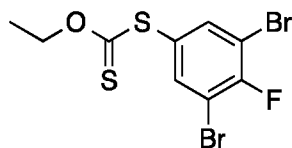
К раствору 3,4,5-трихлорфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид (200 мг, 0,380 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (150 мг, 0,759 ммоль), йодид меди (I) (21,7 мг, 0,114 ммоль), CsF (115 мг, 0,759 ммоль) и DIPEA (0,195 мл, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (10 мл X 2). Органический слой промывали водой (5 мл X 5). Органический слой концентрировали с получением коричнево-черного остатка, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~1/1, Silica-CS 4 г, 10 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (35,0 мг, 0,0537 ммоль, выход: 14,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,11 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,97 (дд, J = 11,8, 5,3 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,13 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 4,81 – 4,64 (м, 1H), 4,15 – 4,05 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,91 (с, 3H). *m/z* расч. для [C₂₃H₂₁Cl₃N₄O₈S₂]: [M+1]⁺: 651,0; найдено: 651,0.

Промежуточное соединение 21

3,5-Дибром-4-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид

20

O-этил-(3,5-дибром-4-фторфенил)сульфанилметантиоат



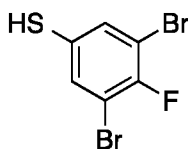
Раствор NaNO₂ (192 мг, 2,79 ммоль) в воде (1 мл) по каплям, в течение 20 минут добавляли к перемешанному раствору 3,5-дибром-4-фторанилина (500 мг, 1,86 ммоль) в концентрированном водном растворе HCl/H₂O (1/3, 12 мл) при 0-5 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0-5 °С и

25

затем по каплям добавляли к раствору этилксантогената калия (894 мг, 5,58 ммоль) в 2 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Полученную реакцию смесь охлаждали и экстрагировали EtOAc (10 мл X 3).

5 Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=20/1~10/1, Silica-CS 12 г, 20 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,07 ммоль, выход: 57,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.59 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,56 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,30 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

3,5-Дибром-4-фторбензолтиол



15

К раствору О-этил-(3,5-дибром-4-фторфенил)сульфанилметантиоата (400 мг, 1,07 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли NaOH (2 М водный раствор, 2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 70 °С в течение 2 часов. Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (5

20

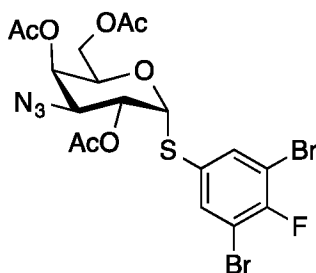
мл X 2). pH водного раствора доводили до pH = 6-7 насыщенным водным раствором NaHSO₄. Полученный раствор экстрагировали ДХМ (15 мл X 2). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали неочищенный продукт (250 мг, 0,874 ммоль, выход: 81,8%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

25

m/z расч. для [C₆H₃Br₂FS]⁻ [M-H]⁻: 285; найдено: 285,5.

3,5-Дибром-4-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид

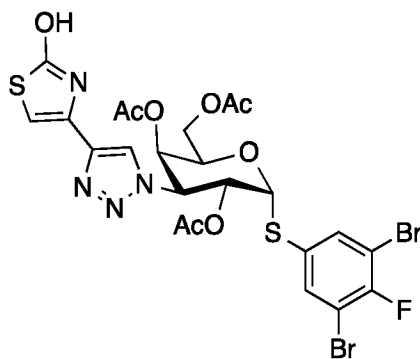
30



Cs_2CO_3 (279 мг, 0,858 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дибром-4-фторбензолтиола (245 мг, 0,858 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °С. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-β-D-галактопиранозилхлорид (200 мг, 0,572 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь экстрагировали EtOAc (5 мл X 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~4/1, Silica-CS 12 г, 20 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 0,300 ммоль, выход: 52,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 5,87 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,19 (дд, $J = 11,0, 5,5$ Гц, 1H), 4,56 – 4,49 (м, 1H), 4,01 (ддд, $J = 19,4, 11,6, 6,2$ Гц, 2H), 3,84 (дд, $J = 11,0, 3,2$ Гц, 1H), 2,11 (д, $J = 11,1$ Гц, 6H), 1,98 (с, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 598; найдено: 598.

3,5-Дибром-4-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид

20



К раствору 3,5-дибром-4-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид (90,0 мг, 0,150 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли

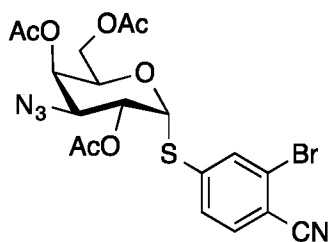
ТЭА (0,105 мл, 0,751 ммоль), йодид меди (I) (8,58 мг, 0,0451 ммоль), CsF (34,2 мг, 0,225 ммоль), 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (44,5 мг, 0,225 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 20 часов. Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (5 мл X 2). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~2/1, Silica-CS 4 г, 12 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, 0,0690 ммоль, выход: 46,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,13 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 6,01 (д, J = 27,9 Гц, 2H), 5,53 (с, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,07 (д, J = 19,0 Гц, 2H), 2,00 (д, J = 14,8 Гц, 6H), 1,92 (с, 3H). m/z расч. для [C₂₃H₂₁Br₂FN₄O₈S₂]⁺ [M+H]⁺: 723; найдено: 723.

15

Промежуточное соединение 22

3-Бром-4-цианофенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид

20 3-Бром-4-цианофенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид



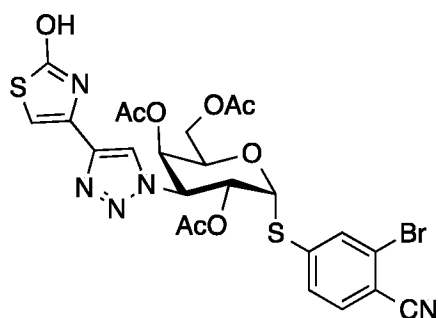
К раствору 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-β-D-галактопиранозилхлорида (544 мг, 1,56 ммоль) и 2-бром-4-сульфанилбензонитрила (500 мг, 2,33 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (3000 мг, 9,2 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (15 мл X 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением коричневого остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~3/1, Silica-CS 12 г, 20 мл/мин.,

30

силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, выход: 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,69 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J = 8,2, 1,7$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 5,24 (дд, $J = 11,0, 5,6$ Гц, 1H), 4,50 – 4,37 (м, 1H), 4,07 (дд, $J = 11,6, 5,0$ Гц, 1H), 3,90 (ддд, $J = 14,3, 11,3, 5,5$ Гц, 2H), 2,10 (т, $J = 4,3$ Гц, 6H), 1,89 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_7\text{S}]$ $[\text{M}+18-3\text{Ac}]^+$: 418; найдено: 418

3-Бром-4-цианофенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

10



К раствору 3-бром-4-цианофенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксигалактопиранозид (15,0 мг, 0,0284 ммоль) в MeCN (2,0 мл) добавляли 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (13,9 мг, 0,0706 ммоль), йодид меди (I) (1,63 мг, 0,00853 ммоль), CsF (8,64 мг, 0,0569 ммоль) и DIPEA (18,4 мг, 0,143 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=8/1~3/1, Silica-CS 4 г, 10 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 80,8%).

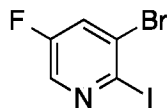
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,78 (с, 1H), 8,66 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,32 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,09 (дд, $J = 11,7, 5,6$ Гц, 1H), 5,63 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,26 (дд, $J = 11,7, 3,0$ Гц, 1H), 4,79 (дд, $J = 7,4, 4,8$ Гц, 1H), 4,13 (ддд, $J = 19,5, 11,8, 6,2$ Гц, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (д, $J = 1,8$ Гц, 6H). m/z расч. для $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_8\text{S}_2]$: $[\text{M}+1]^+$: 652; найдено: 652

25

Промежуточное соединение 23

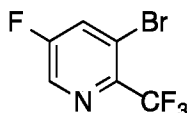
5-Бром-6-трифторметил-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

3-Бром-5-фтор-2-йодпиридин



Смесь 2,3-дибром-5-фторпиридина (5,00 г, 19,6 ммоль), NaI (8,821 г, 58,9 ммоль) и хлор(триметил)силана (2,131 г, 19,6 ммоль) в MeCN (50 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 45 минут. Затем реакционную смесь выливали в 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (10 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (EA/PE=1% ~ 10%, Silica-CS 40 г, 25 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением требуемого соединения в виде серого твердого вещества (2,2 г, выход 37,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H). m/z расч. для [C₅H₂BrFIN] [M]: 300,8; найдено: 301 (ЖХМС).

3-Бром-5-фтор-2-(трифторметил)пиридин

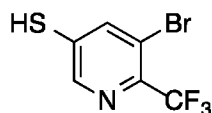


К раствору 3-бром-5-фтор-2-йодпиридина (800 мг, 2,65 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли CuI (3,533 г, 18,6 ммоль), метилфторсульфонилдифторацетат (3,564 г, 18,6 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере азота при 80 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл), затем экстрагировали EtOAc (15 мл X 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (EA/PE=5% ~40%, Silica-CS 40 г, 30 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,64 ммоль, выход: 61,9%).

m/z расч. для [C₆H₂BrF₄N] [M]: 243; найдено: 243 (ГХМС).

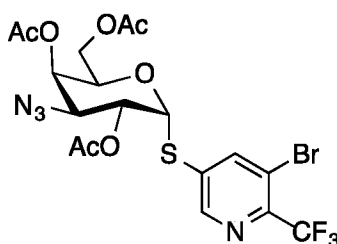
30

5-Бром-6-(трифторметил)пиридин-3-тиол



К раствору 3-бром-5-фтор-2-(трифторметил)пиридина (410 мг, 1,68 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Na₂S (393 мг, 5,04 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 8 часов. В смесь добавляли 10% водный раствор NaOH до pH 9. Смесь экстрагировали Et₂O (3 X 30 мл) и подкисляли водный слой 2 М раствором NaHSO₄ до pH = 3. Смесь экстрагировали EA (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и выпаривали с получением неочищенного продукта (280 мг, 1,09 ммоль, выход: 64,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,65 (дд, J = 6,8, 4,3 Гц, 1H). *m/z* расч. для [C₆H₃BrF₃NS] [M-1]⁺: 256; найдено: 256.

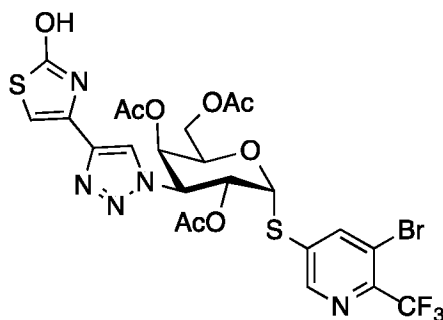
5-Бром-6-(трифторметил)-3-пиридинил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид



Cs₂CO₃ (405 мг, 1,24 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-тиола (300 мг, 1,16 ммоль) в ДМФА (8 мл) при 0 °С. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-β-D-галактопиранозилхлорид (290 мг, 0,829 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (30 мл). Затем смесь экстрагировали EtOAc (30 мл X 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (EA/PE=5% ~40%, Silica-CS 40 г, 30 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения

(220 мг, 0,385 ммоль, выход: 46,4%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,25 (дд, $J = 10,9, 5,5$ Гц, 1H), 4,48 (дд, $J = 7,4, 4,6$ Гц, 1H), 3,97 – 3,87 (м, 2H), 3,65 (дд, $J = 7,0, 5,1$ Гц, 1H), 2,12 (д, $J = 7,3$ Гц, 6H), 1,91 (с, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}] [\text{M}+1]^+$: 571; найдено: 571.

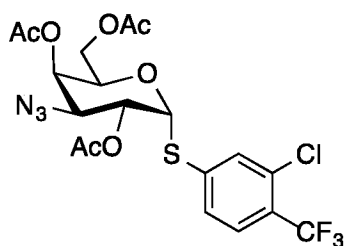
5-Бром-6-трифторметил-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



10 К раствору 5-бром-6-(трифторметил)-3-пиридинил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (70,0 мг, 0,123 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЭА (0,0854 мл, 0,613 ммоль), йодид меди (I) (7,00 мг, 0,0368 ммоль), CsF (37,2 мг, 0,245 ммоль), 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (48,4 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
15 20 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали ДХМ (5 мл X 2), объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=2/1, Silica-CS 12 г, 20
20 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (65,0 мг, 0,0933 ммоль, выход: 76,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,30 (с, 1H), 8,58 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,03 (дд, $J = 11,6, 5,5$ Гц, 1H), 5,55 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 5,17 (дд, $J = 11,6, 2,9$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,06 (ддд, $J = 19,7, 11,9, 6,5$ Гц, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,92
25 (д, $J = 1,5$ Гц, 6H). m/z расч. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 698; найдено: 697,8.

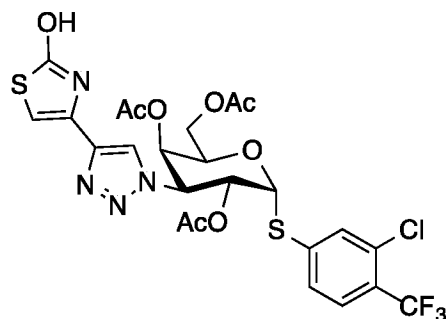
Промежуточное соединение 24

3-Хлор-4-трифторметилфенил-2,4,6-три-*O*-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид



К раствору 2,4,6-три-*O*-ацетил-3-азидо-3-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлорида
5 (500 мг, 1,43 ммоль) и 3-хлор-4-(трифторметил)бензолтиола (454 мг, 2,145 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,4 г, 4,3 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 30 мл воды и экстрагировали EtOAc (15 мл X 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над
10 Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~3/1, Silica-CS 12 г, 20 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (0,386 г, выход: 51,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,37 – 7,29 (м, 1H), 6,06 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,27 – 5,20 (м, 1H), 4,49 (дд, $J = 7,3, 5,3$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,97 – 3,93 (м, 1H), 3,88 (дд, $J = 11,0, 3,3$ Гц, 1H), 2,11 (д, $J = 2,5$ Гц, 6H), 1,86 (д, $J = 3,7$ Гц, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}]$ $[\text{M}+18]^+$: 543; найдено: 543

3-Хлор-4-трифторметилфенил-2,4,6-три-*O*-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-
20 гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



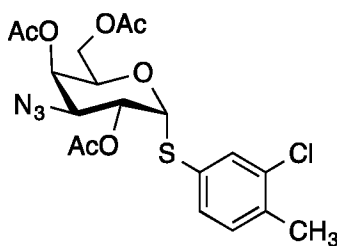
К раствору 3-хлор-4-трифторметилфенил-2,4,6-три-*O*-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-
1-тио- α -D-галактопиранозида (15,0 мг, 0,0260 ммоль) в MeCN (2,0 мл) добавляли
4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (14 мг, 0,0708 ммоль), йодид меди (I)
25 (1,63 мг, 0,00856 ммоль), CsF (8,67 мг, 0,0570 ммоль) и DIPEA (18,4 мг, 0,143

ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем выпаривали растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~1/1, Silica-CS 4 г, 12 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 80,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,52 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,60 – 7,55 (м, 2H), 7,39 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,25 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 11,7, 5,5 Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,18 (дд, J = 11,6, 2,9 Гц, 1H), 4,75 – 4,67 (м, 1H), 4,10 – 4,02 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,93 – 1,86 (м, 6H). *m/z* расч. для [C₂₄H₂₂ClF₃N₄O₈S₂] [M+1]⁺: 651; найдено: 651.

10 Промежуточное соединение 26

3-хлор-4-метилфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид

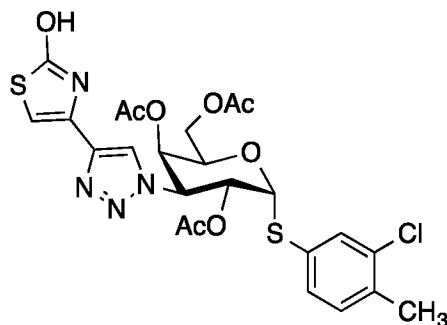
15 3-Хлор-4-метилфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид



20 Cs₂CO₃ (838 мг, 2,57 ммоль) добавляли к раствору 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-β-D-галактопиранозилхлорида (300 мг, 0,858 ммоль) и 3-хлор-4-метилбензолтиола (272 мг, 1,72 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После разбавления водой (20 мл) реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~3/1, Silica-
25 CS 12 г, 20 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 0,572 ммоль, выход: 66,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,15 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,89 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,25 (дд, J = 10,8, 5,4 Гц, 1H), 4,65 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,11 (дд, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 4,05 – 3,87 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (д,

$J = 12,3$ Гц, 6H), 2,02 (д, $J = 13,2$ Гц, 3H). m/z расч. для $[C_{19}H_{22}ClN_3O_7S]$ $[M+18]^+$: 489; найдено: 489,2.

3-Хлор-4-метилфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксидезокси-3-[4-(2-гидрокси-1,2,3-триазол-1-ил)-1-тио- α -D-галактопиранозид]



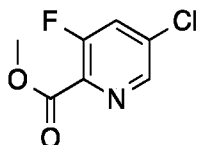
К раствору 3-хлор-4-метилфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксидезокси-1-тио- α -D-галактопиранозида (100 мг, 0,212 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (0,181 мл, 1,06 ммоль), йодид меди (I) (12,1 мг, 0,0636 ммоль), CsF (64,4 мг, 0,424 ммоль), 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (83,6 мг, 0,424 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл \times 2), объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=8/1~1/1, Silica-CS 12 г, 20 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, 0,0837 ммоль, выход: 39,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,79 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,49 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,31 – 7,27 (м, 1H), 7,19 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,09 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,00 (дд, $J = 11,6, 5,6$ Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,25 (дд, $J = 11,6, 2,9$ Гц, 1H), 4,87 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,14 (дд, $J = 11,7, 5,5$ Гц, 1H), 4,06 (дд, $J = 11,6, 7,3$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (д, $J = 14,5$ Гц, 6H). m/z расч. для $[C_{24}H_{25}ClN_4O_8S_2]$ $[M+H]^+$: 597; найдено: 597,1.

25

Промежуточное соединение 28

5-Хлор-2-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

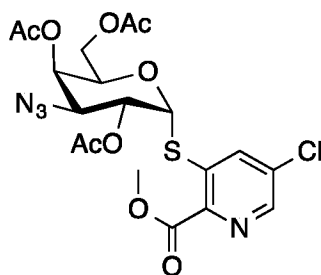
5 5-Хлор-3-фтор-2-(метоксикарбонил)пиридин



К раствору 5-хлор-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (1000 мг, 5,70 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли тионилхлорид (1355 мг, 11,4 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи.

10 После концентрирования разбавляли остаток ДХМ (20 мл) и доводили pH до значения pH = 8~9 с помощью водного раствора K₂CO₃. Органический слой концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (720 мг, 3,80 ммоль, выход: 66,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (д, J = 1,1 Гц, 1 H), 7,63 (дд, J = 9,5, 1,9 Гц, 1 H), 4,02 (с, 3 H). *m/z* расч. для [C₇H₅ClFNO₂] [M+1]⁺: 190, найдено: 190.

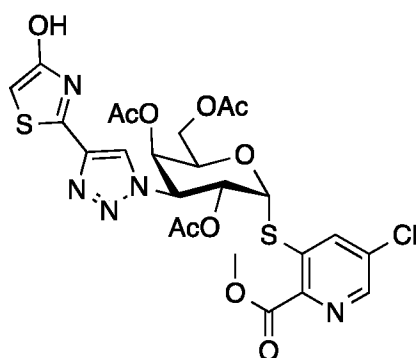
5-Хлор-2-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид



20 К раствору 5-хлор-3-фтор-2-(метоксикарбонил)пиридина (300 мг, 1,58 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлорид (1232 мг, 3,17 ммоль) и диэтиламин (231 мг, 3,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды, затем
25 экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл X 3) и насыщенным солевым раствором (10 мл X 3). Раствор в EtOAc сушили над Na₂SO₄ и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали

остаток колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~2/1, Silica-CS 12 г, 15 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения. (240 мг, 0,464 ммоль, выход: 29,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,46 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,47 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,37 (дд, $J = 11,0, 5,6$ Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 1H), 4,11 (ддд, $J = 13,1, 8,5, 4,3$ Гц, 3H), 4,03 (д, $J = 5,5$ Гц, 3H), 2,18 (д, $J = 2,7$ Гц, 6H), 1,92 (с, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_9\text{S}]$ $[\text{M}+1]^+$: 517, найдено: 517.

5-Хлор-2-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид

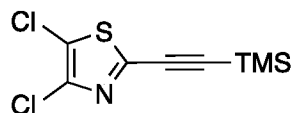


К раствору 5-хлор-2-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозида (240 мг, 0,464 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 4-(2-триметилсилилэтинил)тиазол-2-ол (183 мг, 0,929 ммоль), йодид меди (I) (26,5 мг, 0,139 ммоль), CsF (141 мг, 0,929 ммоль) и DIPEA (0,318 мл, 1,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды, затем экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл X 3) и насыщенным солевым раствором (10 мл X 3). Раствор в EtOAc сушили над Na_2SO_4 и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией (PE/EA=8/1~1/2, Silica-CS 12 г, 15 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,234 ммоль, выход: 40,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,86 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,27 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,10 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,31 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,90 (с, 3H). m/z расч. для $[\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_{10}\text{S}_2]$ $[\text{M}+1]^+$: 642, найдено: 642.

Промежуточное соединение 29

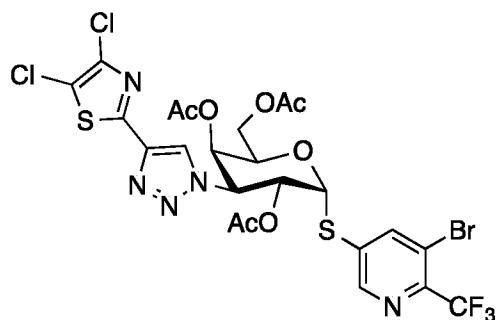
5-Бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил-3-дезоксигалактопиранозид-1-тио- α -D-галактопиранозид

5 2-(4,5-Дихлортиазол-2-ил)этинилтриметилсилан



К раствору 2,4,5-трихлортиазола (500 мг, 2,39 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли CuI (15,2 мг, 0,0796 ммоль), ТЭА (1,11 мл, 7,96 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (55,9 мг, 0,0796 ммоль) и этинил(триметил)силан (313 мг, 3,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 30 °С в течение 20 часов. После удаления растворителя в вакууме получали остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA=50/1~10/1, Silica-CS 20 г, 20 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,799 ммоль, выход: 50,2%). *m/z* расч. для [C₈H₉Cl₂NSSi] [M]: 249; найдено: 249 (ГХМС).

5-Бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил-3-дезоксигалактопиранозид-1-тио- α -D-галактопиранозид



20

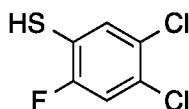
К раствору 5-бром-6-(трифторметил)-3-пиридинил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксигалактопиранозид (промежуточное соединение 23) (50,0 мг, 0,0875 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли ТЭА (0,0610 мл, 0,438 ммоль), йодид меди (I) (5,00 мг, 0,0263 ммоль), CsF (26,6 мг, 0,175 ммоль) и триметил-[2-(2-пиридил)этинил]силан (140 мг, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли

воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). После разделения экстрагировали водную фазу ДХМ (5 мл X 2). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (РЕ/ЕА=8/1~2/1, Silica-CS 12 г, 15 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (45,0 мг, 0,0601 ммоль, выход: 68,6%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,17 – 8,07 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,25 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,97 (дд, J = 11,7, 5,6 Гц, 1H), 5,55 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,19 (дд, J = 11,7, 3,1 Гц, 1H), 4,77 – 4,66 (м, 1H), 4,16 – 3,95 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,92 (д, J = 2,8 Гц, 6H). m/z расч. для [C₂₃H₁₉BrCl₂F₃N₅O₇S₂]⁺ [M+H]⁺: 748; найдено: 748.

Промежуточное соединение 31

3,4-Дихлор-6-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксигалактопиранозид

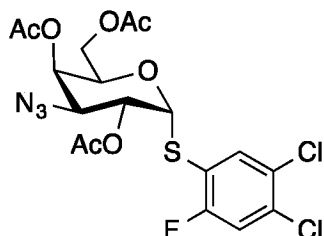
4,5-Дихлор-2-фторбензолтиол



К раствору 4,5-дихлор-2-фторанилина (500 мг, 2,78 ммоль) в HCl (10 мл) добавляли NaNO₂ (383 мг, 5,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли раствор калиевой соли этилксантогеновой кислоты (891 мг, 5,56 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивали при 55 °C в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме и разбавляли остаток EtOH (5 мл), затем добавляли 2 М раствор NaOH (2 мл). Смесь нагревали при 70 °C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли 10 мл воды и 10 мл ДХМ. После разделения экстрагировали водную фазу ДХМ (5 мл X 2) и доводили pH до значения pH = 6-7 насыщенным раствором NaHSO₄. Полученный раствор экстрагировали ДХМ (5 мл X 3) и промывали объединенные органические фазы водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получали неочищенный

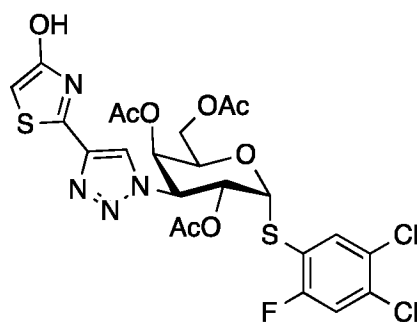
продукт (чистота (60,0%, 547 мг, выход: 50,2%), который использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

4,5-Дихлор-2-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-
5 галактопиранозид



К раствору 4,5-дихлор-2-фторбензолтиола (410 мг, 2,08 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлорид (655 мг, 1,87 ммоль) и Cs₂CO₃ (1017 мг, 3,12 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды, затем экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл X 3) и насыщенным соевым раствором (10 мл X 3). Раствор в EtOAc сушили над Na₂SO₄ и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией (PE/EA=10/1~3/1, Silica-CS 20 г, 20 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 0,431 ммоль, выход: 17,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,61 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,98 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,48 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,28 (дд, J = 11,0, 5,5 Гц, 1H), 4,65 – 4,54 (м, 1H), 4,08 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,03 – 3,91 (м, 2H), 2,22 – 2,12 (м, 6H), 1,99 (с, 3H). *m/z* расч. для [C₁₈H₁₈Cl₂FN₃O₇S] [M+1]⁺: 510, найдено: 510

3,4-Дихлор-6-фторфенил-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид



К раствору 4,5-дихлор-2-фторфенил-2,4,6-три-*O*-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (100 мг, 0,196 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 4-(2-триметилсилилэтинил)гиазол-2-ол (77,3 мг, 0,392 ммоль), йодид меди (I) (11,2 мг, 0,0588 ммоль), CsF (59,5 мг, 0,392 ммоль) и DIPEA (0,101 мл, 0,588 ммоль).

5 Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 8 мл воды, затем экстрагировали EtOAc (5 мл X 3). Объединенные органические слои промывали водой (5 мл X 3) и насыщенным соевым раствором (5 мл X 3). Раствор в EtOAc сушили над Na₂SO₄ и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали

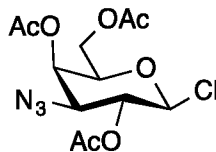
10 остаток колоночной хроматографией (PE/EA=8/1~1/1, Silica-CS 12 г, 15 мл/мин., силикагель, УФ 254) с получением указанного в заголовке соединения (17,0 мг, 0,0268 ммоль, выход: 13,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,65 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,64 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,14 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,02 (дд, J = 11,6, 5,5 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,28 (дд, J = 11,7, 2,8 Гц, 1H), 4,85 – 4,71 (м, 1H), 4,05 (ддд, J = 18,9, 11,7, 6,3 Гц, 2H), 2,02 (дд, J = 27,5, 8,7 Гц, 9H). *m/z* расч. для [C₂₃H₂₁Cl₂FN₄O₈S₂] [M+1]⁺: 635, найдено: 635

Промежуточное соединение 32

5-Хлор-*N,N'*-диметилбензамид-2-ил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

20

2,4,6-Три-*O*-ацетил-3-азидо-3-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлорид

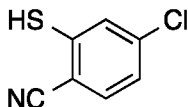


25 1,2,4,6-Тетра-*O*-ацетил-3-азидо-3-дезоксид- β -D-галактопиранозид (12,0 г, 32,1 ммоль), PCl₅ (7,5 г, 36,0 ммоль) и VF₃OEt₂ (50 мкл, 8,16 ммоль) перемешивали в ДХМ (150 мл) в течение 1 часа, затем разделяли между NaHCO₃ (насыщ.) и ДХМ. Органическую фазу сушили, концентрировали и растирали в смеси эфир/петролейный эфир с получением указанного в заголовке соединения в виде

30 кристаллического твердого вещества (10,2 г, 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,48 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 5,34 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 5,24 (д, J = 8,7 Гц,

1H), 4,18 (дд, $J = 11,5, 6,1$ Гц, 1H), 4,10 (дд, $J = 11,6, 6,7$ Гц, 1H), 3,98 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,60 (дд, $J = 10,3, 3,3$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

4-Хлор-2-сульфанилбензонитрил

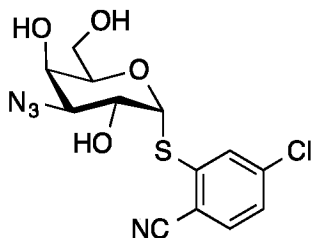


5

4-Хлор-2-фторбензонитрил (8,0 г, 50,4 ммоль), NaHS•H₂O (50,4 ммоль, 4,006 г) и ДМФА (30 мл) перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа. Смесь разделяли между диэтиловым эфиром и HCl (0,5 М), затем органическую фазу экстрагировали NaOH (2 М, 50 мл), а водную фазу немного концентрировали, затем подкисляли с помощью HCl, в результате чего получали осадок, который выделяли и сушили с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, 59%).
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,53 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 4,15 (с, 1H).

10

15 **4-Хлорбензонитрил-2-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид**



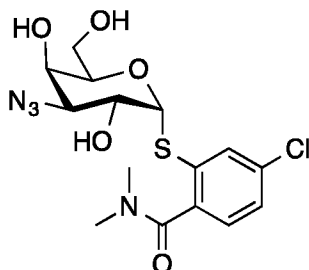
20

2,4,6-Три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-β-D-галактопиранозилхлорид (9,6 г, 27,3 ммоль), 4-хлор-2-сульфанилбензонитрил (5,1 г, 30,06 ммоль), Cs₂CO₃ (17,8 г, 54,7 ммоль) и ДМФА (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем разделяли между смесью диэтиловый эфир/EtOAc/водн. HCl/вода, органическую фазу отделяли, концентрировали и подвергали остаток хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc) и получали указанное в заголовке соединение (5,63 г, 42%).
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,69 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,51 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,31 (дд, $J = 11,0, 5,5$ Гц, 1H), 4,68 – 4,60 (м, 1H),

25

4,14 (дд, $J = 11,7, 5,1$ Гц, 1H), 4,05 (дд, $J = 11,6, 7,6$ Гц, 1H), 3,99 (дд, $J = 11,0, 3,2$ Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,02 (с, 3H).

5-Хлор-*N,N'*-диметилбензамид-2-ил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид



Раствор 4-хлорбензонитрил-2-ил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид (200 мг, 0,41 ммоль) в EtOH (12 мл) и NaOH (водн. 2 М, 6 мл) перемешивали в течение 8 часов при 80 °С. Раствор подкисляли с помощью HCl (12 М), pH 2-3, концентрировали и добавляли MeOH. Полученную суспензию отфильтровывали и выпаривали с получением темно-коричневого остатка, который разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили, выпаривали и растворяли полученную карбоновую кислоту вместе с гидратом 1-гидроксибензотриазола (63 мг, 0,41 ммоль) и гидрохлоридом *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (79 мг, 0,41 ммоль) в ДМФА (2 мл). К смеси добавляли диметиламин (0,41 мл, 2 М в ТГФ, 0,83 ммоль) и перемешивали в течение 5 часов при 40 °С. Смесь концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ (C₁₈, H₂O/MeCN/0,1% ТФК) и сушили замораживанием с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (53 мг, 32%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,81 (с, 1H), 7,38 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 8,2$, 1H), 5,74 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,37 (дд, $J = 10,8, 5,4$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,70 (дд, $J = 11,5, 5,4$ Гц, 1H), 3,65 (дд, $J = 11,4, 6,8$ Гц, 1H), 3,47 (дд, $J = 10,8, 2,8$ Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,88 (с, 3H). ИЭР-МС m/z расч. для [C₁₅H₁₉ClN₄O₅S]⁺ (M+H)⁺: 403,1; найдено: 403,1.

25

Промежуточное соединение 33

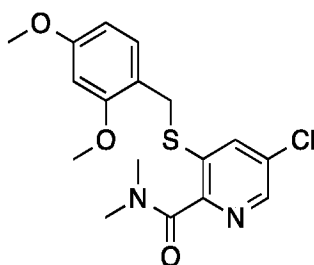
5-Хлор-2-(диметилкарбамоил)-3-пиридил-2,4,6-три-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид

3-Бром-5-хлор-*N,N'*-диметилпиридин-2-карбоксамид



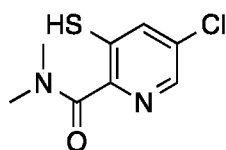
Диметиламин (1,16 мл, 2 М в ТГФ, 2,31 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-5-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (455 мг, 1,92 ммоль), гидрата 1-гидроксибензотриазола (354 мг, 2,31 ммоль) и гидрохлорида *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (443 мг, 2,31 ммоль) в ДМФА (6 мл) и Et₃N (0,32 мл, 2,31 ммоль). После перемешивания в течение 22 часов при комнатной температуре смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc и сушили объединенные органические фазы, выпаривали и очищали хроматографией (SiO₂, EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (346 мг, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,54 – 8,52 (м, 1H), 7,97 – 7,95 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,87 (с, 3H). ИЭР-МС *m/z* расч. для [C₈H₈BrClN₂O]⁺ (M+H)⁺: 263,0; найдено: 262,9.

5-Хлор-3-[(2,4-диметоксифенил)метилсульфанил]-*N,N'*-диметилпиридин-2-карбоксамид



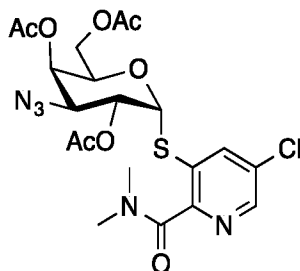
К продукту азотом раствору 3-бром-5-хлор-*N,N'*-диметилпиридин-2-карбоксамид (346 мг, 1,31 ммоль), Pd(dba)₂ (45 мг, 0,079 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (38 мг, 0,066 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли раствор (2,4-диметоксифенил)метантиола (266 мг, 1,44 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и DIPEA (0,45 мл, 2,63 ммоль) и нагревали полученную смесь в течение 4 часов при 100 °С. Смесь концентрировали и очищали хроматографией (SiO₂, EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (332 мг, 69%). ИЭР-МС *m/z* расч. для [C₁₇H₁₉ClN₂O₂]⁺ (M+H)⁺: 367,1; найдено: 367,1.

5-Хлор-*N,N'*-диметил-3-сульфанилпиридин-2-карбоксамид



ТФК (1,5 мл) добавляли к раствору 5-хлор-3-[(2,4-
5 диметоксифенил)метилсульфанил]-*N,N'*-диметилпиридин-2-карбоксамид (332
5 мг, 0,91 ммоль) в ДХМ (3 мл) и Et₃SiH (1,5 мл) и перемешивали смесь в течение
5 дней при комнатной температуре. Смесь концентрировали и очищали
хроматографией (SiO₂, EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в
заголовке соединения (159 мг, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,31 (д, J
= 2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,93 (с, 3H). ИЭР-
10 МС *m/z* расч. для [C₈H₉ClN₂OS]⁺ (M+H)⁺: 217,0; найдено: 217,0.

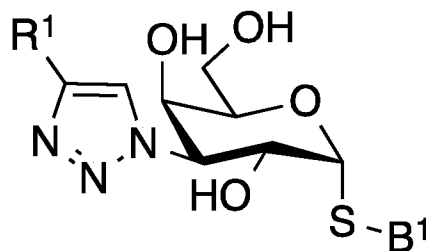
5-Хлор-2-(диметилкарбамоил)-3-пиридил-2,4,6-три-*O*-ацетил-3-азидо-3-
дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозид



15 NaN (84 мг, 60% в масле, 2,20 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-*N,N'*-диметил-
3-сульфанилпиридин-2-карбоксамид (159 мг, 0,73 ммоль) и 2,4,6-три-*O*-ацетил-
3-азидо-3-дезоксид- β -D-галактопиранозилхлорида (385 мг, 1,10 ммоль) в ДМФА
(5 мл) и перемешивали смесь в течение 5 часов при комнатной температуре.
Смесь разбавляли EtOAc и дважды промывали водой и один раз насыщенным
20 соевым раствором, органическую фазу сушили, выпаривали и очищали
хроматографией (SiO₂, EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в
заголовке соединения (202 мг, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,45 (д, J
= 2,1 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,05 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,48 (д, J = 3,1 Гц,
1H), 5,28 (дд, J = 11,0, 5,5 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 7,4, 4,6 Гц, 1H), 4,13 – 4,09 (м, 1H),
25 4,05 (дд, J = 11,6, 7,7 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 11,0, 3,3 Гц, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,88 (с,
3H), 2,18 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03 (с, 3H). ИЭР-МС *m/z* расч. для [C₂₀H₂₄ClN₅O₈S]⁺
(M+H)⁺: 530,1; найдено: 530,2.

Формула изобретения:

1. Соединение D-галактопиранозы формулы (1)

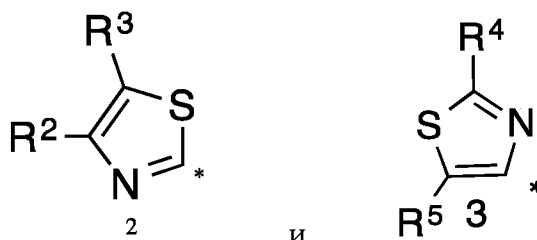


5

(1)

где пиранозное кольцо представляет собой α -D-галактопиранозу,

R^1 выбран из группы, состоящей из



и

10

где звездочка * означает атом углерода гетероароматического кольца, который ковалентно присоединен к триазольной группе формулы (1);

где R^2 выбран из группы, состоящей из OH и галогена;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и галогена;

R^4 выбран из группы, состоящей из OH и галогена;

15

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и галогена;

B^1 выбран из а) арила, такого как фенил или нафтил, необязательно

замещенного группой, выбранной из галогена; CN; -COOH; -CONR²⁹R³⁰, где R²⁹

и R³⁰ независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, циклопропила и изопропила; C_{1-3}

алкила, необязательно замещенного атомом F; циклопропила, необязательно

замещенного атомом F; изопропила, необязательно замещенного атомом F; OC_{1-3}

алкила, необязательно замещенного атомом F; SC_{1-3} алкила, необязательно

замещенного атомом F; O-циклопропила, необязательно замещенного атомом F;

O-изопропила, необязательно замещенного атомом F; NR³¹R³², где R³¹ и R³²

независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила и изопропила; OH; и R³³-CONH-, где R³³

25

выбран из C_{1-3} алкила и циклопропила; б) гетероцикла, такого как гетероарил или гетероциклоалкил, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена;

CN; -COOH; -CONR³⁵R³⁶, где R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из H, C₁₋₃ алкила, циклопропила и изопропила; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного атомом F; циклопропила, необязательно замещенного атомом F; изопропила, необязательно замещенного атомом F; OC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного атомом F; O-циклопропила, необязательно замещенного атомом F; SC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного атомом F; O-изопропила, необязательно замещенного атомом F; NR³⁷R³⁸, где R³⁷ и R³⁸ независимо выбраны из H, C₁₋₃ алкила и изопропила; OH; и R³⁹-CONH-, где R³⁹ выбран из C₁₋₃ алкила и циклопропила; или
10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ выбран из формулы 2, где R² выбран из группы, состоящей из OH и галогена; и R³ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и галогена.
15

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что R² представляет собой OH, и R³ представляет собой H.

4. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что R² представляет собой галоген, и R³ выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.
20

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ выбран из формулы 3, где R⁴ выбран из группы, состоящей из OH и галогена; и R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и галогена.
25

6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой OH, и R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и галогена.

7. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой галоген, и R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила и галогена.
30

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что B¹ выбран из фенила, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена, SC₁₋₃ алкила,

необязательно замещенного атомом F; C₁₋₆ алкила; CN; и -CONR³⁵R³⁶, где R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из H, C₁₋₃ алкила, циклопропила и изопропила.

9. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что В¹ выбран из фенила,
5 замещенного одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из Cl, F, Br, CF₃, SCF₃, CH₃, CON(CH₃)₂ и CN.

10. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что В¹ выбран из пиридинила, необязательно замещенного группой, выбранной из галогена; -COOH; -CONR³⁵R³⁶, где R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из H, C₁₋₃ алкила, циклопропила и изопропила; изопропила, необязательно замещенного атомом F; CN; и метила, необязательно замещенного атомом F.

11. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что В¹ выбран из
15 пиридинила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br, изопропила, COOH, CONH₂, CN, CON(CH₃)₂ и CF₃.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, выбранное из:

- 20 5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,
5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-[4-(4-бромтиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,
5-хлор-6-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,
25 5-бром-2-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,
5-хлор-2-цианопиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,
5-бром-6-циано-3-пиридил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-
30 дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,
3,4-Дихлорфенил-3-[4-(2-хлортиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио-α-D-галактопиранозид,
3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-флортиазол-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид,

- 3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(4-фтортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(4,5-дифтортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5 3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(4-гидрокситиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3,4-Дихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 10 5-хлор-6-цианопиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-бром-2-цианопиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-бром-6-циано-3-пиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 15 5-хлор-2-циано-3-пиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 5-хлор-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 20 3,5-дихлор-4-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3-хлор-4-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3,4,5-трихлорфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 25 3,5-дибром-4-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3-бром-4-цианофенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 30 5-бром-6-трифторметил-3-пиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,
- 3-хлор-4-трифторметилфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид,

- 3-хлор-4-трифторметилтиофенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозида,
3-хлор-4-метилфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозида,
- 5 5-хлорпиколинамид-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозида,
2-Карбокси-5-хлорпиридил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозида,
5-бром-6-трифторметилпиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(4,5-дихлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозида,
- 10 5-бром-2-изопропилпиридин-3-ил-3-[4-(4-хлортиазол-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-3-дезоксид-1-тио- α -D-галактопиранозида,
3,4-Дихлор-6-фторфенил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозида,
- 15 4-хлор-N,N'-диметилбензамид-2-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозида,
5-хлор-N,N'-диметилпиколинамид-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(2-гидрокситиазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозида; или
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
- 20
13. Соединение по любому из пп. 1-12 для применения в качестве лекарственного средства.
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из
25 предшествующих пунктов и необязательно фармацевтически приемлемую добавку, такую как носитель или вспомогательное вещество.
15. Соединение по любому из пп. 1-12 для применения в способе лечения
расстройства, касающегося связывания галектина-1 с лигандом, у
30 млекопитающего, такого как человек.
16. Соединение для применения по п. 15, отличающееся тем, что указанное
расстройство выбрано из группы, состоящей из воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, офтальмологический фиброз и

фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов; формирования патологических рубцов; склеродермии; склероза; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы; метастазирующих раков; неоваскуляризации, связанной с раком; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка; отторжения трансплантата; метаболических расстройств; болезни сердца; сердечной недостаточности; патологического ангиогенеза, такого как глазной ангиогенез, или заболеваний или патологических состояний, связанных с глазным ангиогенезом, например, неоваскуляризации, связанной с раком; и глазных заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна и роговичная неоваскуляризация; атеросклероза; метаболических заболеваний, таких как диабет; ожирения; астмы и других интерстициальных болезней легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиому; расстройств печени, таких как неалкогольный стеатогепатит.

17. Способ лечения расстройства, которое касается связывания галектина-1 с лигандом, у млекопитающего, такого как человек, в котором млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-12.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное расстройство выбрано из группы, состоящей из воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, офтальмологический фиброз и фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов; формирования патологических рубцов; склеродермии; склероза; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы; метастазирующих раков; неоваскуляризации, связанной с раком; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка; отторжения трансплантата; метаболических расстройств; болезни сердца; сердечной недостаточности; патологического ангиогенеза, такого как глазной ангиогенез, или заболеваний или патологических состояний, связанных с глазным

ангиогенезом, например, неоваскуляризации, связанной с раком; и глазных заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна и роговичная неоваскуляризация; атеросклероза; метаболических заболеваний, таких как диабет; ожирения; астмы и других интерстициальных болезней легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиому; расстройств печени, таких как неалкогольный стеатогепатит.