

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392444 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.01

(22) Дата подачи заявки
2022.03.02

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)

(54) ТРИАЗОЛИМЕТИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) PCT/EP2021/055348

(32) 2021.03.03

(33) EP

(86) PCT/EP2022/055224

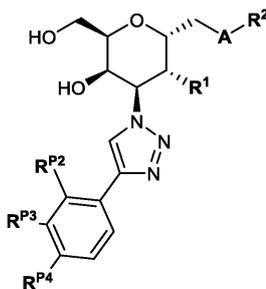
(87) WO 2022/184755 2022.09.09

(71) Заявитель:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)

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

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

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам галектина-3 формулы (I)



и их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и их медицинским применениям.

A1

202392444

202392444

A1

ТРИАЗОЛИЛ-МЕТИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИДНЫЕ
ПРОИЗВОДНЫЕ

5

Настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I), которые являются ингибиторами галектина-3, и их применению для лечения заболеваний и нарушений, которые имеют отношение к связыванию галектина-3 с природными лигандами. Изобретение также касается родственных аспектов, включая способы

10 получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений Формулы (I), и их медицинское применение в качестве ингибиторов галектина-3. Соединения Формулы (I), в особенности, можно применять в качестве отдельных средств или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами.

15 Галектины определяют как семейство белков на основе консервативных β -галактозид-связывающих сайтов, обнаруженных в их характеристических ~ 130 аминокислотных (ак) доменах распознавания углеводов (CRD) (Barondes SH и др., Cell 1994; 76, 597-598). Последовательности геномов человека, мыши и крысы показывают существование по меньшей мере 16 консервативных галектинов и

20 галектин-подобных белков в одном геноме млекопитающего (Leffler H. и др., Glycoso \dot{c} ij. J. 2002, 19, 433-440). До настоящего времени было идентифицировано три подкласса галектинов: прототипические галектины, содержащие один домен распознавания углеводов (CRD); химерный галектин, состоящий из необычных tandemных повторов богатых пролином и глицином коротких участков, слитых с

25 CRD; и галектины типа tandemных повторов, содержащие два отдельных CRD в tandemе, соединенных линкером (Zhong X., Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197–203). Поскольку галектины могут связываться либо двухвалентно, либо мультивалентно, они могут, например, поперечно сшивать гликоконъюгаты клеточной поверхности, запуская клеточные сигнальные события. Благодаря

30 этому механизму, галектины модулируют широкий спектр биологических процессов (Sundblad V. и др., Histol Histopathol 2011; 26: 247-265).

Галектин-3 (Gal-3), единственный химерный тип в семействе галектинов, имеет у человека молекулярную массу 32–35 кДа и состоит из 250 аминокислотных остатков, высококонсервативного CRD и атипичного N-

терминального домена (ND). Галектин-3 является мономерным вплоть до высоких концентраций (100 мкМ), но может агрегировать с лигандами при гораздо более низких концентрациях, чему способствует его N-терминальная не-CRD область посредством механизма олигомеризации, который еще не полностью понятен (Johannes, L. и др., *Journal of Cell Science* 2018; 131, jcs208884).

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

Существует несколько линий доказательств, подтверждающих функциональное вовлечение Gal-3 в развитие воспалительных/аутоимунных заболеваний, таких как астма, ревматоидный артрит, множественный склероз и диабет (Liu FT и др., *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1253:80-91; Henderson NC, и др., *Immunol Rev.* 2009;230(1):160-71; Li P и др., *Cell* 2016; 167:973-984), сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, сердечная недостаточность и тромбоз (Nachtigal M. и др., *Am J Pathol.* 1998; 152(5):1199-208; Gehlken C. и др., *Heart Fail Clin.* 2018,14(1):75-92; DeRoo EP. и др., *Blood.* 2015, 125(11):1813-21), фиброза органов, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, фиброз глаза и фиброз кожи (Mackinnon AC и др., *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2012; 185: 537-546; Henderson NC и др., *PNAS* 2006; 103: 5060-5065; Henderson NC и др., *Am. J. Pathol.* 2008; 172:288-298; Chen WS. и др., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017, т. 58, 9-20; Taniguchi T. и др.,

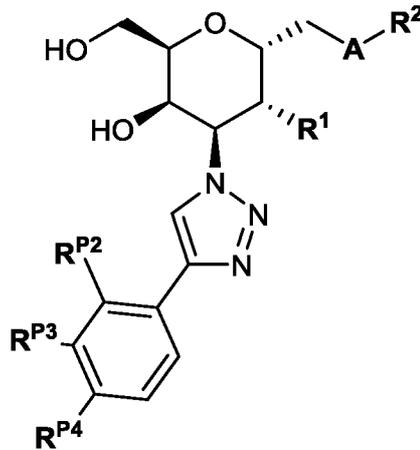
The Journal of Rheumatology 2012, jrheum.110755; Arciniegas E. и др., The American Journal of dermatopathology 2019; 41(3):193-204) и злокачественного новообразования (Farhad M. и др., Oncoimmunology. 2018; 7(6): e1434467; Vuong L. и др., Cancer Res 2019 (79) (7) 1480-1492).

5 Недавно было показано, что ингибиторы Gal-3 оказывают положительные эффекты при применении в комбинированной иммунотерапии (Galectin Therapeutics. Press Release, 7 февраля 2017 г) и при идиопатическом
10 пульмональном фиброзе (Galectin Therapeutics. Press Release, 10 марта 2017 г). WO20180209276, WO2018209255 и WO20190890080 раскрывают соединения,
15 обладающие аффинностью связывания с галектиновыми белками, для лечения системных нарушений резистентности к инсулину. Таким образом, ингибиторы Gal-3, отдельно или в комбинации с другими видами терапии, могут быть полезными для предотвращения или лечения заболеваний или нарушений, таких как острая или хроническая сердечная недостаточность, злокачественные
20 новообразования, хроническое и острое заболевание почек, идиопатический пульмональный фиброз, диабет 2 типа, ревматоидный артрит, псориаз, рубцы, системный склероз, системная красная волчанка и болезнь сухого глаза.

 Несколько публикаций и заявок на патент описывают синтетические ингибиторы Gal-3, которые изучаются в качестве антифибротических агентов (см.,
20 например, WO2005/113568, WO2005/113569, WO2014/067986, WO2016/120403, US2014/0099319, WO2019/067702, WO2019/075045 и WO2014/078655). WO2002/057284, WO2005/113569, WO2014/078655, WO2021/028336, WO2021/028323 и WO2021/028570 раскрывают ингибиторы галектина, имеющие *бета*-конфигурацию. WO2016120403, WO2020104335, WO2021001528,
25 WO2021038068 и WO2021004940 раскрывают широкий генерический спектр *альфа*-D-галактозидных ингибиторов галектинов.

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

1) В первом варианте осуществления, изобретение относится к соединениям
 Формулы (I)



Формула (I),

5 где
 R^{P2} представляет собой галоген (в особенности, фтор);
 R^{P3} представляет собой галоген (в особенности, фтор);
 R^{P4} представляет собой галоген (в особенности, фтор, хлор, бром), метил или
 циано;

10 R¹ представляет собой

- гидрокси;
- C₁₋₄-алкокси (в особенности, метокси);
- -O-CO-C₁₋₃-алкил;
- O-CO-NH-R^{N11}, где R^{N11} представляет собой водород или C₁₋₃-алкил;
- 15 • -O-CH₂-C₁-фторалкил;
- -O-CH₂-HET¹, где HET¹ представляет собой 5-членный гетероарил (в
 особенности, оксазолил, тиазолил или имидазолил), где указанный 5-членный
 гетероарил независимо является незамещенным или монозамещенным
 посредством метила; или

20 • -O-CH₂-CO-R^{1X}, где R^{1X} представляет собой

- -гидрокси;
- C₁₋₃-алкокси (в особенности, метокси);
- морфолин-4-ил; или
- ❖ -NR^{N21}R^{N22}, где R^{N21} и R^{N22} оба независимо представляют собой водород
- 25 или метил; или R^{N21} и R^{N22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены,
 образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из

азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил является монозамещенным посредством гидрокси;

[где, в подварианте осуществления, R^1 , в особенности, представляет собой метокси];

5 A представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил (при этом следует отметить, что R^2 может быть присоединен к положению 1 или к положению 4 указанного [1,2,3]триазол-1,4-диила); и

• R^2 представляет собой разветвленный C_{3-6} -алкил (в особенности, изопропил или *трет*-бутил), где указанный разветвленный C_{3-6} -алкил является

10 ➤ монозамещенным посредством гидрокси [в особенности, такая группа представляет собой 2-гидрокси-1,1-диметилэтил или 1-гидрокси-1-метилэтил],

➤ монозамещенным посредством $-CO-O-C_{1-4}$ -алкила [в особенности, такая группа представляет собой 1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил] или

15 ➤ монозамещенным посредством C_1 -фторалкила [в особенности, такая группа представляет собой 2,2-дифтор-1,1-диметилэтил];

• или R^2 представляет собой насыщенную 3-8-членную моно- или бициклическую группу, где указанная моно- или бициклическая группа представляет собой

20 ❖ моноциклический C_{3-6} -циклоалкил (в особенности, циклопропил, циклобутил или циклопентил),

❖ моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, оксетан-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-3-ил),

25 ❖ мостиковый бициклический C_{5-8} -циклоалкил (в особенности, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, бицикло[2.2.2]октан-1-ил),

❖ конденсированный бициклический C_{6-8} -циклоалкил (в особенности, бицикло[3.1.0]гексан-6-ил),

❖ спиробициклический C_{6-8} -циклоалкил (в особенности, спиро[2.3]гексан-5-ил), или

30 ❖ спиробициклический 7- или 8-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, оксаспиро[3.3]гептан-6-ил);

где указанная моноциклическая или бициклическая группа независимо является незамещенной, или моно-, ди- или тризамещенной, где заместители независимо выбирают из гидрокси; C_{1-3} -алкила (в особенности, метила; или этила

или изопропила); C₁₋₃-алкокси (в особенности, метокси); -C₁₋₃-алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметила или 2-гидроксиэтила); C₁-фторалкила (в особенности, трифторметила); -NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} представляет собой водород, и R^{N2} представляет собой водород или -CO-O-C₁₋₄-алкил (в особенности, -CO-O-*трет*-бутил); и фтора;

где в подварианте осуществления, в особенности, указанная моноциклическая или бициклическая группа независимо является

➤ незамещенной;

➤ монозамещенной посредством гидрокси;

➤ монозамещенной посредством C₁₋₃-алкила (в особенности, метила; или этила или изопропила);

➤ монозамещенной посредством C₁₋₃-алкокси (в особенности, метокси);

➤ монозамещенной посредством -C₁₋₃-алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила);

➤ монозамещенной посредством -C₁₋₃-алкилен-O-C₁₋₃-алкила (в особенности, метоксиметила);

➤ монозамещенной посредством C₁-фторалкила (в особенности, трифторметила);

➤ монозамещенной посредством -NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} представляет собой водород, и R^{N2} представляет собой водород или -CO-O-C₁₋₄-алкил (в особенности, -CO-O-*трет*-бутил);

➤ моно- или дизамещенной посредством фтора;

➤ дизамещенной, где один заместитель представляет собой гидрокси, а другой представляет собой C₁₋₃-алкил (в особенности, метил); или

➤ тризамещенной, где два из указанных заместителей представляют собой фтор (которые, в частности, присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода); и оставшийся заместитель представляет собой C₁₋₃-алкил (в особенности, метил) или -C₁₋₃-алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметил).

2) Во втором варианте осуществления, изобретение относится к соединениям

Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где

R^{P2} представляет собой галоген (в особенности, фтор);

R^{P3} представляет собой галоген (в особенности, фтор);

R^{P4} представляет собой галоген (в особенности, фтор, хлор, бром), метил или циано;

R^1 представляет собой

- гидроксид;
- C_{1-4} -алкокси (в особенности, метокси);
- $-O-CO-C_{1-3}$ -алкил;
- 5 • $O-CO-NH-R^{N11}$, где R^{N11} представляет собой водород или C_{1-3} -алкил;
- $-O-CH_2-C_1$ -фторалкил;
- $-O-CH_2-HEТ^1$, где $HEТ^1$ представляет собой 5-членный гетероарил (в

особенности, оксазолил, тиазолил или имидазолил), где указанный 5-членный гетероарил независимо является незамещенным или монозамещенным

10 посредством метила; или

- $-O-CH_2-CO-R^{1X}$, где R^{1X} представляет собой

- гидроксид;
- C_{1-3} -алкокси (в особенности, метокси);
- морфолин-4-ил; или

- 15 ❖ $-NR^{N21}R^{N22}$, где R^{N21} и R^{N22} оба независимо представляют собой водород или метил; или R^{N21} и R^{N22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил является монозамещенным посредством гидроксид;

20 [где, в подварианте осуществления, R^1 , в особенности, представляет собой метокси];

A представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил (при этом следует отметить, что R^2 может быть присоединен к положению 1 или к положению 4 указанного [1,2,3]триазол-1,4-диила); и

- 25 • R^2 представляет собой разветвленный C_{3-6} -алкил (в особенности, изопропил или *трет*-бутил), где указанный разветвленный C_{3-6} -алкил является

➤ монозамещенным посредством гидроксид [в особенности, такая группа представляет собой 2-гидрокси-1,1-диметилэтил или 1-гидрокси-1-метилэтил],

30 ➤ монозамещенным посредством $-CO-O-C_{1-4}$ -алкила [в особенности, такая группа представляет собой 1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил] или

➤ монозамещенным посредством C_1 -фторалкила [в особенности, такая группа представляет собой 2,2-дифтор-1,1-диметилэтил];

• или R^2 представляет собой насыщенную 3-8-членную моно- или бициклическую группу, где указанная моно- или бициклическая группа представляет собой

- ❖ моноциклический C_{3-6} -циклоалкил (в особенности, циклопропил, циклобутил или циклопентил),
 - ❖ моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, оксетан-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-3-ил),
 - ❖ мостиковый бициклический C_{5-8} -циклоалкил (в особенности, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, бицикло[2.2.2]октан-1-ил),
 - ❖ конденсированный бициклический C_{6-8} -циклоалкил (в особенности, бицикло[3.1.0]гексан-6-ил),
 - ❖ спиробициклический C_{6-8} -циклоалкил (в особенности, спиро[2.3]гексан-5-ил), или
 - ❖ спиробициклический 7- или 8-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, оксаспиро[3.3]гептан-6-ил);
- где указанная моноциклическая или бициклическая группа независимо является
- незамещенной;
 - монозамещенной посредством гидрокси;
 - монозамещенной посредством C_{1-3} -алкила (в особенности, метила; или этила или изопропила);
 - монозамещенной посредством C_{1-3} -алкокси (в особенности, метокси);
 - монозамещенной посредством $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила);
 - монозамещенной посредством $-C_{1-3}$ -алкилен-О- C_{1-3} -алкила (в особенности, метоксиметила);
 - монозамещенной посредством C_1 -фторалкила (в особенности, трифторметила);
 - монозамещенной посредством $-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} представляет собой водород, и R^{N2} представляет собой водород или $-CO-O-C_{1-4}$ -алкил (в особенности, $-CO-O$ -*трет*-бутил);
 - моно- или дизамещенной посредством фтора;

➤ дизамещенной, где один заместитель представляет собой гидроксигруппу, а другой представляет собой C_{1-3} -алкил (в особенности, метил); или

➤ тризамещенной, где два из указанных заместителей представляют собой фтор (которые, в частности, присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода); и оставшийся заместитель представляет собой C_{1-3} -алкил (в особенности, метил) или $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметил).

Следует отметить, что в соединениях Формулы (I) любой неароматический атом кислорода или азота предпочтительно будет удален от другого атома кислорода или азота по меньшей мере на два атома углерода. В частности, атом кислорода или атом азота, который является частью группы R^2 (будь то частью указанной насыщенной 3-8-членной моно- или бициклической группы, или заместителем или частью заместителя указанной насыщенной 3-8-членной моно- или бициклической группы) предпочтительно удален по меньшей мере на два атома углерода от другого атома кислорода или атома азота, который является частью группы R^2 (при этом следует отметить, что указанный другой атом кислорода или атом азота может быть частью указанной насыщенной 3-8-членной моно- или бициклической группы, или частью заместителя указанной насыщенной 3-8-членной моно- или бициклической группы), а также удален по меньшей мере на два атома углерода от ароматического атома азота, который является частью кольца **A** (например, в случае, если такое кольцо **A** представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил, где R^2 присоединен к положению 1). В частности, в группе R^2 , представляющей собой разветвленный C_{3-6} -алкил, который является монозамещенным посредством гидроксигруппы, такой гидроксигруппы заместитель будет удален по меньшей мере на два атома углерода от кольцевого азота - части кольца **A**; в группе R^2 представляющей собой любую насыщенную моно- или бициклическую карбоциклическую группу, которая является монозамещенной посредством гидроксигруппы, такой гидроксигруппы заместитель будет удален по меньшей мере на два атома углерода от кольцевого азота - части кольца **A**; в группе R^2 представляющей собой любую насыщенную моно- или бициклическую карбоциклическую группу, которая является монозамещенной посредством C_{1-3} -алкокси, атом кислорода такого C_{1-3} -алкокси заместителя будет удален по меньшей мере на два атома углерода от кольцевого азота - части кольца **A**; в группе R^2 представляющей собой любую насыщенную моно- или бициклическую

гетероциклоалкильную группу, которая является монозамещенной посредством гидроксигруппы, такой гидроксигруппы заместитель будет удален по меньшей мере на два атома углерода от кольцевого азота - части ароматического кольца А и от кольцевого атома кислорода - части такой насыщенной моно- или бициклической гетероциклоалкильной группы; и в группе R^2 , представляющей собой любую насыщенную моно- или бициклическую гетероциклоалкильную группу, которая является монозамещенной посредством C_{1-3} -алкокси, атом кислорода такого C_{1-3} -алкокси заместителя будет удален по меньшей мере на два атома углерода от кольцевого азота - части ароматического кольца А и от кольцевого атома кислорода - части такой насыщенной моно- или бициклической гетероциклоалкильной группы.

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

В случае, если отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как находящуюся в определенной абсолютной конфигурации, например, в виде (R)- или (S)-энантиомера, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или родовой структуре) в обогащенной, в особенности, по существу чистой, энантиомерной форме. Подобным образом, в случае, если конкретный асимметричный центр в соединении обозначают как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации, или как находящийся в определенной относительной конфигурации, такое обозначение следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности, по существу чистой, форме, что касается соответствующей конфигурации указанного асимметричного центра. Подобным образом, в случае, если такой стереогенный или асимметричный центр обозначают как находящийся в (RS)-конфигурации, это означает, что такой стереогенный или асимметричный

центр в таком соединении может присутствовать в (R)-конфигурации, в (S)-конфигурации, или в виде, соответствующем любой смеси эпимеров относительно такого центра. В случае, если в одной молекуле присутствуют два или большее число таких стереогенных или асимметричных центров (с

5 необозначенной или обозначенной (RS)-конфигурацией), следует понимать, что, если явно не определено иное, порядок, в котором указана абсолютная конфигурация, не указывает на какую-либо определенную относительную конфигурацию, что касается двух или большего числа центров. Следует понимать, что явно обозначенная(-ые) (R)- или (S)-конфигурация(-и) и необозначенная(-ые)

10 или обозначенная(-ые) (RS)-конфигурация(-и), могут сосуществовать в одной и той же молекуле и должны интерпретироваться соответствующим образом. По аналогии, *цис*- или *транс*-обозначения (или (R*,R*) / (R*,S*) обозначения) следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру соответствующей относительной конфигурации в обогащенной форме, в

15 особенности, в по существу чистой форме. Относительная конфигурация стереоизомеров обозначается следующим образом: например, соединение 2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R*,4S*)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил указывает на

20 2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил,

25 2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил или любые их смеси. Подобным образом, соединение

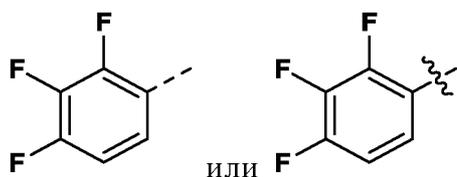
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3R*,4R*)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол указывает на

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3R,4R)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол,

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((

3S,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксим
 етил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол или любые их смеси.

В данной заявке на патент, связь, начерченная пунктирной линией, или
 линией, прерванной в свою очередь волнистой линией, показывает точку
 5 присоединения изображенного радикала. Например, изображенные ниже
 радикалы



описывают 2,3,4-трифторфенильную группу.

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

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

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые, в особенности,
 ^2H (дейтерий) меченые соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами
 осуществления 1) - 25), причем такие соединения являются идентичными
 25 соединениям Формулы (I) за исключением того, что один или каждый из большего
 числа атомов заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но
 атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе.
 Изотопно-меченые, в особенности, ^2H (дейтерий) меченые соединения Формул (I),
 (II) и (III) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение
 30 водорода более тяжелым изотопом ^2H (дейтерий) может привести к большей
 метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному *in-vivo*

периоду полувыведения или сниженной необходимой дозировке, или может привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения, соединения Формулы (I) не являются изотопно-мечеными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения Формулы (I) вообще не являются изотопно-мечеными. Изотопно-меченые соединения Формулы (I) можно получить по аналогии со способами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием подходящего изотопного варианта пригодных реагентов или исходных веществ.

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

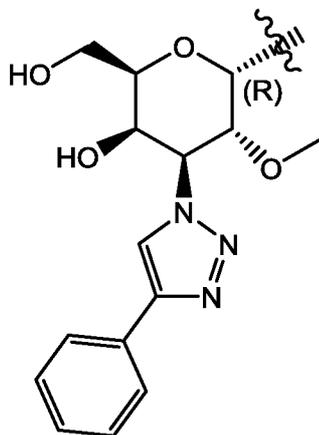
Любую ссылку на соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 25) следует понимать как относящуюся также к солям (и, в особенности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от конкретного случая и целесообразности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения изобретения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в соединении изобретения. В качестве справочной информации см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Определения, представленные в настоящей заявке, предназначены для применения равным образом как к соединениям Формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 20), так и, с соответствующими изменениями, по всему описанию и формуле изобретения, если только иное недвусмысленным образом изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно ясно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо от (и в комбинации с) любого(-ым)

определения(-ем) или предпочтительного(-ым) определения(-ем) любого или всех других терминов, как определено в настоящей заявке.

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



может

быть

назван

(2R,3R,4R,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-илом или, альтернативно,

1,2,3-тридезокси-2-метокси-3-[4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- α -D-галактопиранозид-1-илом, где абсолютная конфигурация атома углерода, несущего точку присоединения к остальной части молекулы, соответствует (2R)-, соответственно, *альфа*-конфигурации.

Например,

соединение

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол следует понимать как также относящееся к 1-(1,2,3-тридезокси-2-метокси-3-[4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- α -D-галактопираноза)-1-(4-циклопентил-1H-триазол-1-ил)-метану.

В случаях, когда заместитель указывается в качестве необязательного, следует понимать, что такой заместитель может отсутствовать (т.е. соответствующий остаток является незамещенным, если говорить о таком необязательном заместителе), и в этом случае все положения, имеющие свободную валентность (к которым такой необязательный заместитель мог бы быть присоединен, такие как, например, кольцевые атомы углерода и/или кольцевые атомы азота в ароматическом кольце, которые имеют свободную валентность) замещены водородом при необходимости. Подобным образом, в

случае, если термин "необязательно" используется в контексте (кольцевого(-ых)) гетероатома(-ов), термин означает, что либо соответствующий(-е) 5
необязательный(-е) гетероатом(-ы), или т.п., отсутствует(-ют) (т.е. определенный фрагмент не содержит гетероатома(-ов)/представляет собой карбоцикл/или т.п.), либо соответствующий(-е) необязательный(-е) гетероатом(-ы) или т.п., присутствует(-ют), как это определено явным образом. Если явно не указано иное в соответствующем варианте осуществления или формуле изобретения, группы, определенные в настоящей заявке, являются незамещенными.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод; в особенности, фтор, 10
хлор или бром; в частности, фтор. В случае заместителя R^{P4} термин, в особенности, означает фтор, хлор или бром.

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести атомов углерода. Термин " C_{x-y} -алкил" (x и y 15
каждый представляет собой целое число), относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{1-6} -алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил и 20
3,3-диметилбутил. Во избежание неверного толкования следует отметить, что в случае, если группа называется, например, пропил или бутил, то обычно подразумевается *n*-пропил, соответственно, *n*-бутил. Примерами разветвленного C_{3-6} -алкила, при использовании для группы R^2 , являются перечисленные выше разветвленные алкильные группы, в особенности, изопропил и *трет*-бутил.

Термин " $-C_{x-y}$ -алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Термин " $-C_{0-y}$ -алкилен-" относится к прямой связи или к группе $-(C_{1-y})$ алкилен- согласно приведенному выше определению. Предпочтительно, точки присоединения 30
 $-C_{1-y}$ -алкиленовой группы соответствуют 1,1-диильной или 1,2-диильной, или 1,3-диильной схеме. В случае, если C_{0-y} -алкиленовая группа используется в комбинации с другим заместителем, термин означает, что либо указанный заместитель присоединен через C_{1-y} -алкиленовую группу к остальной части молекулы, либо к остальной части молекулы он присоединен непосредственно (т.е.

С₀-алкиленовая группа представляет собой прямую связь, присоединяющую указанный заместитель к остальной части молекулы). Если явно не указано иное, алкиленовая группа -С₂Н₄- относится к группе -СН₂-СН₂-. Примерами -С₁₋₃-алкилена, при использовании, например, в -С₁₋₃-алкилен-ОН или
 5 -С₁₋₃-алкилен-О-С₁₋₃-алкиле, являются, в особенности, метилен и этилен (-СН₂-СН₂-).

Термин "фторалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все)
 10 из атомов водорода заменены на фтор. Термин "С_{х-у}-фторалкил" (х и у каждый представляет собой целое число) относится к фторалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от х до у атомов углерода. Например, С₁₋₃-фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, в которой от одного до семи атомов водорода заменены на фтор.
 15 С₁-фторалкил в особенности, относится к трифторметилу или дифторметилу.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенному моно- или бициклическому (например, мостиковому бициклическому, конденсированному бициклическому или спиробициклическому) углеводородному кольцу, содержащему от трех до восьми
 20 атомов углерода. Термин "С_{х-у}-циклоалкил" (х и у каждый представляет собой целое число), относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от х до у атомов углерода. Например, С₃₋₆-циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Примерами циклоалкильных групп являются моноциклические
 25 С₃₋₆-циклоалкильные группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил (в особенности, циклопропил, циклобутил и циклопентил); мостиковые бициклические С₅₋₈-циклоалкильные группы, такие как бицикло[1.1.1]пентан-1-ил или бицикло[2.2.2]октан-1-ил; спиробициклические С₆₋₈-циклоалкильные группы, такие как спиро[2.3]гексан-5-ил; и
 30 конденсированные бициклические С₆₋₈-циклоалкильные группы, такие как бицикло[3.1.0]гексан-6-ил (в особенности, (1*R*,5*S*)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил).

Термин "гетероциклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более узким образом, относится к насыщенному циклоалкилу согласно приведенному выше определению, где указанный

циклоалкил содержит один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода (в особенности, один атом кислорода; или один атом серы, один атом азота, два атома азота, два атома кислорода, или один атом азота и один атом кислорода). Термин "х-у-членный гетероциклоалкил" 5 относится к такому гетероциклоалкилу, содержащему в общей сложности от х до у кольцевых атомов. Гетероциклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом. Примерами гетероциклоалкильных групп являются моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода, например, такой 10 как оксетан-3-ил и тетрагидро-2Н-пиран-4-ил; и спирибициклический 7- или 8-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода, например, такой как 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил.

Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-О-, где алкильная группа соответствует приведенному выше 15 определению. Термин "C_{х-у}-алкокси" (х и у каждый представляет собой целое число) относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от х до у атомов углерода. Предпочтительными являются этокси и, в особенности, метокси группы.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, и если он 20 явно не определен более широким или более узким образом, означает 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Примерами таких гетероарильных групп являются фуранил, оксазолил, изоксазолил, тиофенил, тиазолил, пирролил, 25 имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, индазолил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]оксазолил и индолил. Вышеупомянутые гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом. В случае заместителя **НЕТ**¹, примерами 5-членных гетероарильных групп являются, в особенности, 30 оксазолил, тиазолил и имидазолил.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "оксо" относится к группе =O, которая предпочтительно присоединена к атому углерода (или серы), присутствующему в цепи или кольце, как, например, в карбонильной группе -(CO)- (или сульфонильной группе -(SO₂)-).

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

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

Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже:

3) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1) или 2), где

- R^{P2} представляет собой фтор или хлор (в особенности, фтор);
- R^{P3} представляет собой фтор или хлор (в особенности, фтор); и
- R^{P4} представляет собой галоген (в особенности, фтор, хлор, бром), метил или циано.

4) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1) или 2), где

- R^{P2} представляет собой фтор;
- R^{P3} представляет собой фтор; и
- R^{P4} представляет собой фтор, хлор, бром, метил или циано.

5) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1) или 2), где

- R^{P2} представляет собой фтор или хлор (в особенности, фтор);
- R^{P3} представляет собой фтор или хлор (в особенности, фтор); и

➤ R^{P4} представляет собой галоген (в особенности, фтор, хлор, бром) или метил.

6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1) или 2), где

- 5
- R^{P2} представляет собой фтор;
 - R^{P3} представляет собой фтор; и
 - R^{P4} представляет собой фтор, хлор, бром или метил.

7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 6), где R^1 представляет собой гидрокси; или C_{1-4} -алкокси (в особенности, метокси).

10

8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 6), где R^1 представляет собой метокси.

9) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где

15

- R^2 представляет собой разветвленный C_{3-6} -алкил, где указанный разветвленный C_{3-6} -алкил является

➤ монозамещенным посредством гидрокси [в особенности, такая группа представляет собой 2-гидрокси-1,1-диметилэтил или 1-гидрокси-1-метилэтил],

20

➤ монозамещенным посредством $-CO-O-C_{1-4}$ -алкила [в особенности, такая группа представляет собой 1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил] или

➤ монозамещенным посредством C_1 -фторалкила [в особенности, такая группа представляет собой 2,2-дифтор-1,1-диметилэтил];

25

- или R^2 представляет собой насыщенную 3-8-членную моно- или бициклическую группу, где указанная моно- или бициклическая группа представляет собой

❖ моноциклический C_{3-6} -циклоалкил (в особенности, циклопропил, циклобутил или циклопентил), где указанный моноциклический C_{3-6} -циклоалкил является

➤ незамещенным;

30

➤ монозамещенным посредством гидрокси;

➤ монозамещенным посредством C_{1-3} -алкила (в особенности, метила; или изопропила);

➤ монозамещенным посредством $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметила);

- монозамещенным посредством $-C_{1-3}$ -алкилен-О- C_{1-3} -алкила (в особенности, метоксиметила);
- дизамещенным, где один заместитель представляет собой гидрокси, а другой представляет собой C_{1-3} -алкил (в особенности, метил); или
- 5 ➤ тризамещенным, где два из указанных заместителей представляют собой фтор, где оба указанных фтор - заместителя присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода; а оставшийся заместитель представляет собой C_{1-3} -алкил (в особенности, метил) или $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметил)];
- 10 ❖ моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, оксетан-3-ил, тетрагидро-2Н-пиран-3-ил), где указанная моноциклическая 4-6-членная гетероциклоалкильная группа является
 - монозамещенной посредством гидрокси;
 - 15 ➤ монозамещенной посредством C_{1-3} -алкила (в особенности, метила; или этила);
 - монозамещенной посредством $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила); или
 - монозамещенной посредством $-C_{1-3}$ -алкилен-О- C_{1-3} -алкила (в особенности, метоксиметила);
 - 20 ❖ мостиковый бициклический C_{5-8} -циклоалкил (в особенности, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, бицикло[2.2.2]октан-1-ил), где указанная мостиковая бициклическая C_{5-8} -циклоалкильная группа является
 - незамещенной;
 - 25 ➤ монозамещенной посредством гидрокси;
 - монозамещенной посредством C_{1-3} -алкила (в особенности, метила; или этила или изопропила);
 - монозамещенной посредством C_{1-3} -алкокси (в особенности, метокси);
 - монозамещенной посредством C_1 -фторалкила (в особенности, трифторметила);
 - 30 ➤ монозамещенной посредством $-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} представляет собой водород, и R^{N2} представляет собой водород или $-CO-O-C_{1-4}$ -алкил (в особенности, $-CO-O$ -*трет*-бутил); или
 - монозамещенной посредством фтора;

❖ незамещенный конденсированный бициклический C₆₋₈-циклоалкил (в особенности, бицикло[3.1.0]гексан-6-ил);

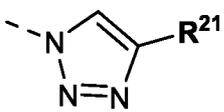
❖ незамещенный спиробициклический C₆₋₈-циклоалкил (в особенности, спиро[2.3]гексан-5-ил); или

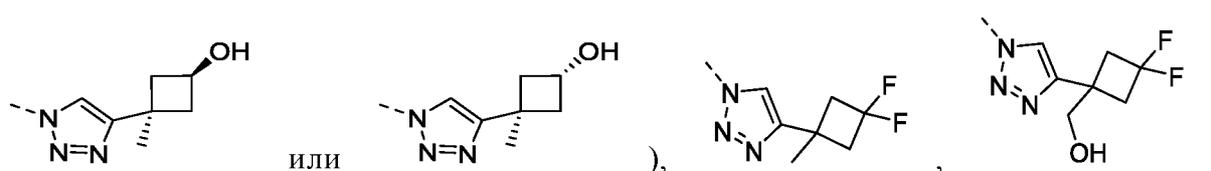
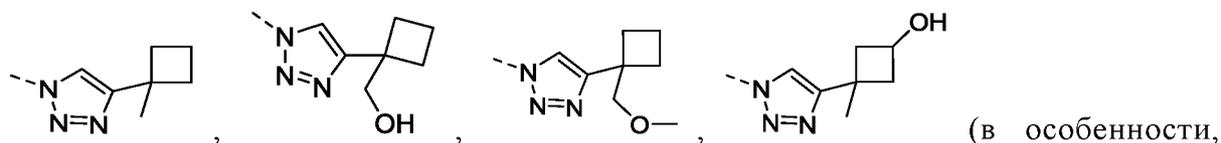
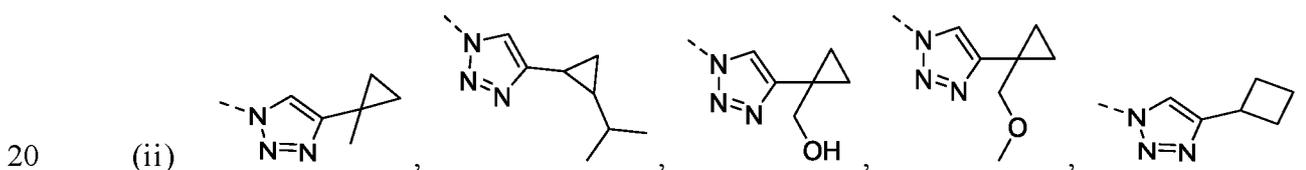
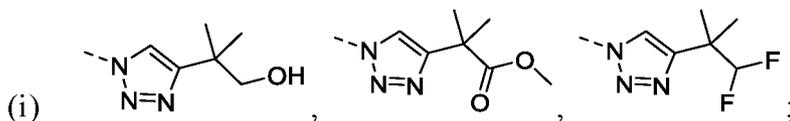
5 ❖ незамещенный спиробициклический 7- или 8-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, оксаспиро[3.3]гептан-6-ил).

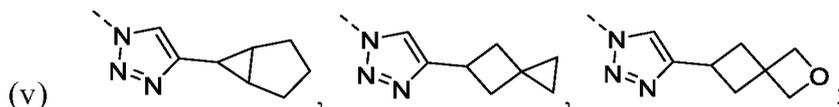
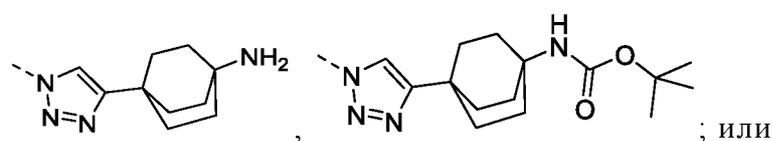
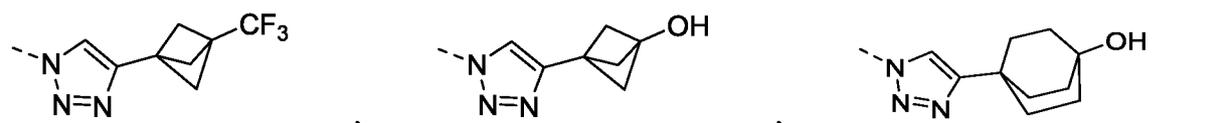
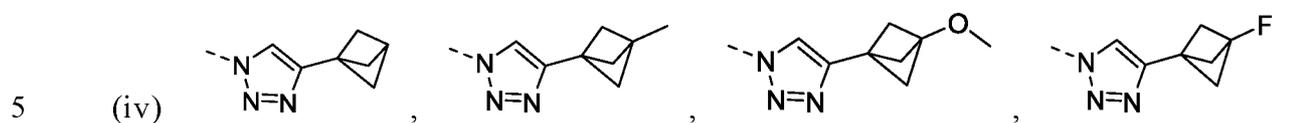
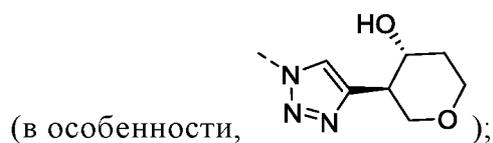
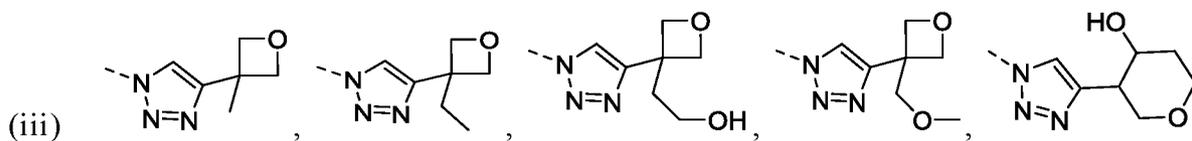
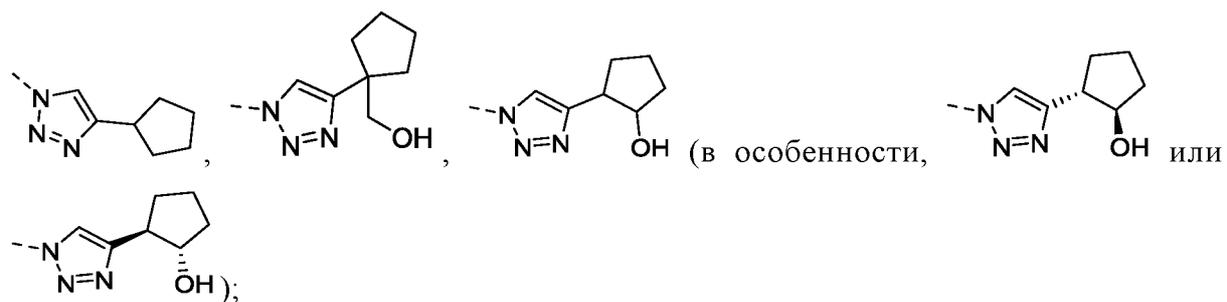
10 10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), где **A** представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил, где **R²** присоединен к положению 1 указанного [1,2,3]триазол-1,4-диила.

15 11) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), где **A** представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил, где **R²** присоединен к положению 4 указанного [1,2,3]триазол-1,4-диила.

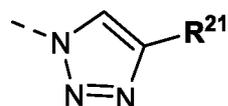
12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где

а) группа **A-R²** представляет собой группу , выбранную из:

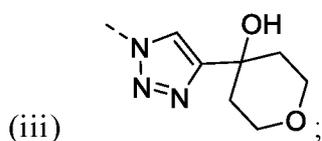
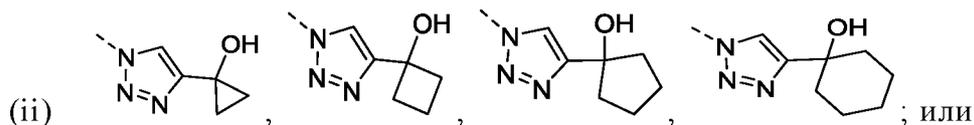
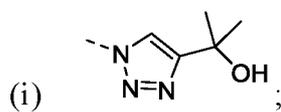




или

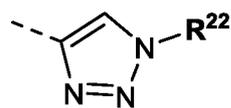


10 б) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:

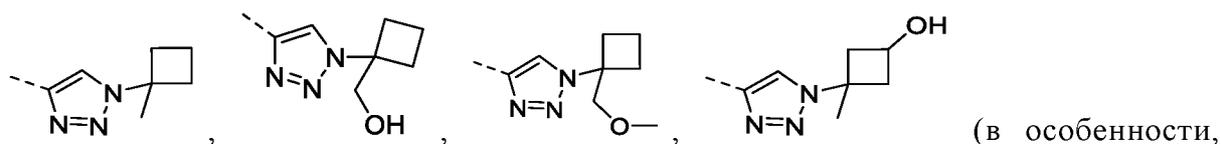
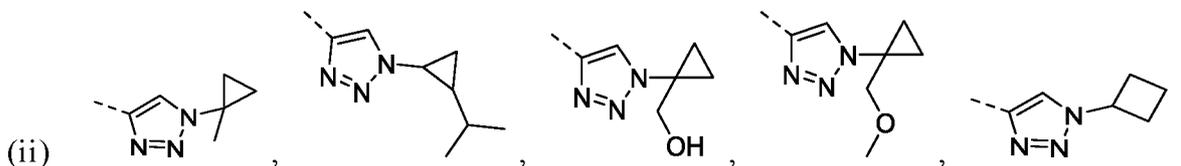
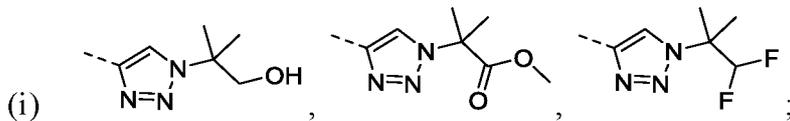


или

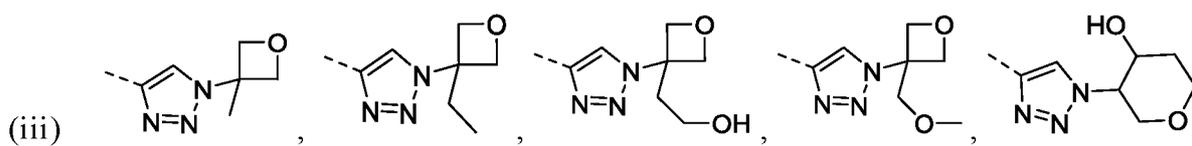
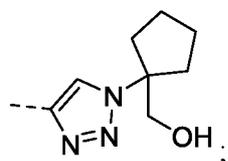
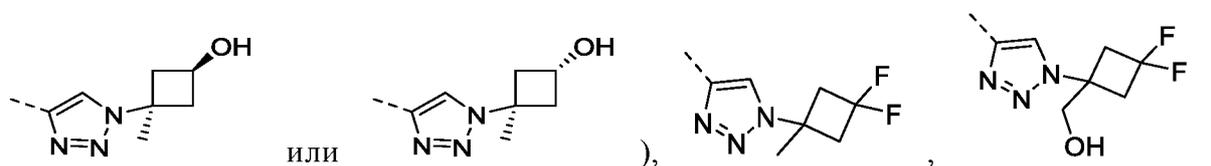
с) группа $A-R^2$ представляет собой группу



, выбранную из:

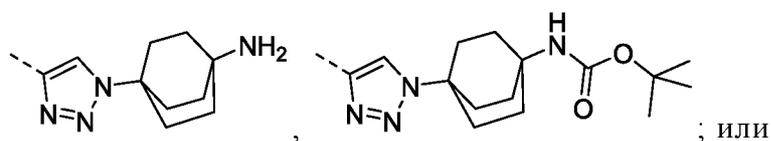
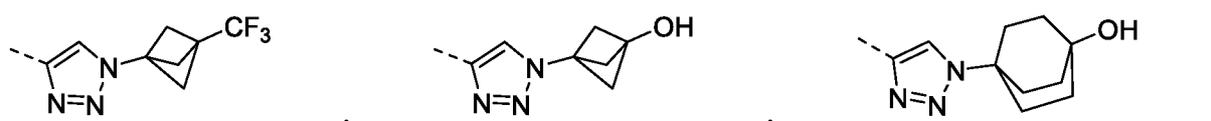


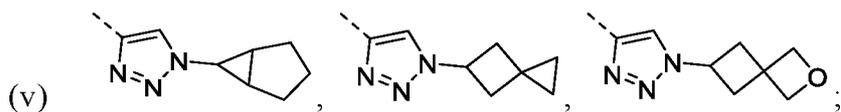
5



(в особенности,);

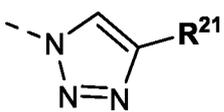
10

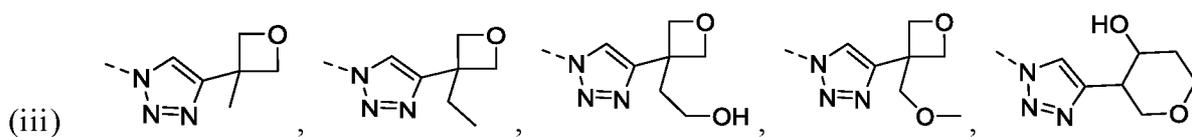
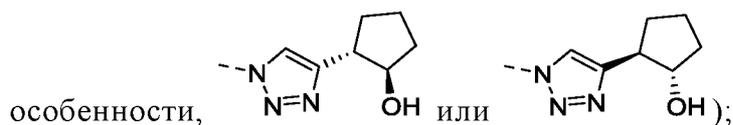
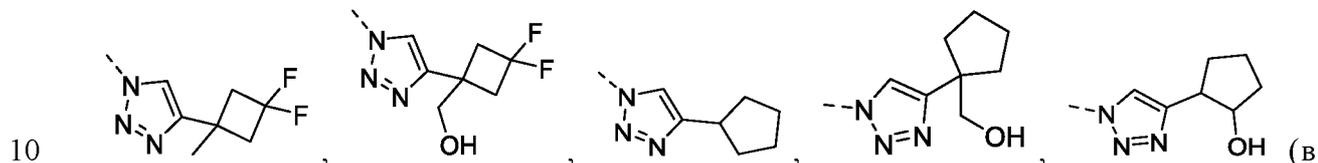
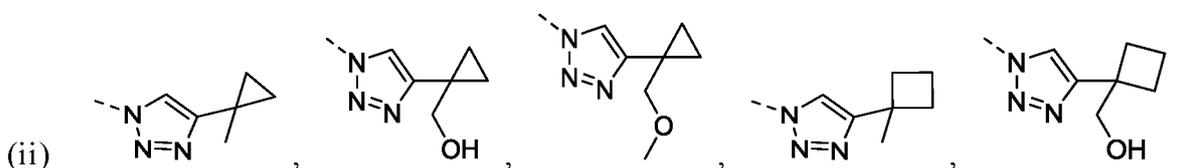
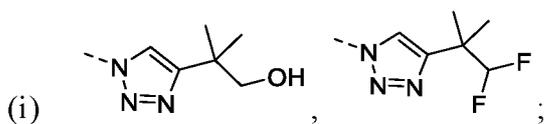


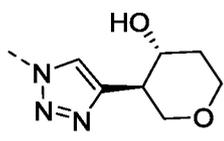


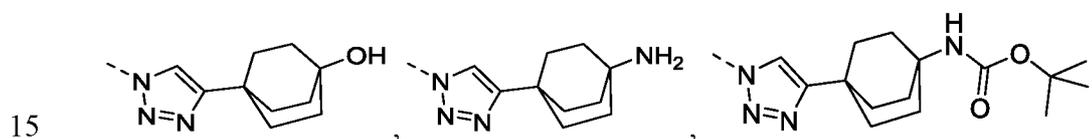
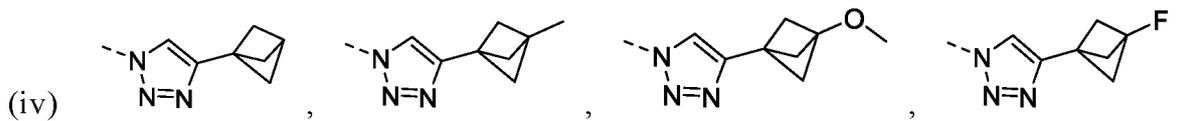
где каждая из групп а), б) и с) образует отдельный подвариант осуществления.

13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где

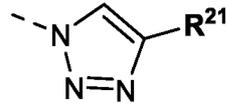
а) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:



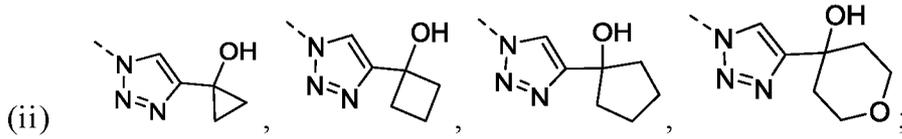
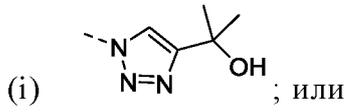
(в особенности, ); или



или

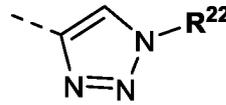
b) группа $A-R^2$ представляет собой группу

, выбранную из:

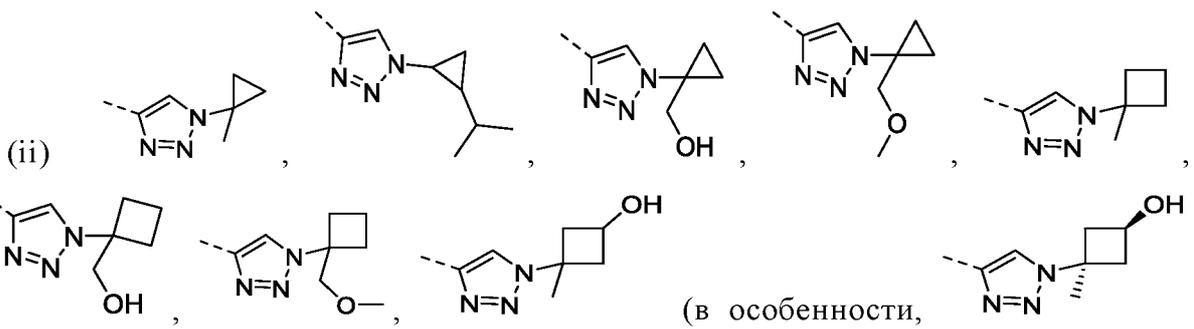
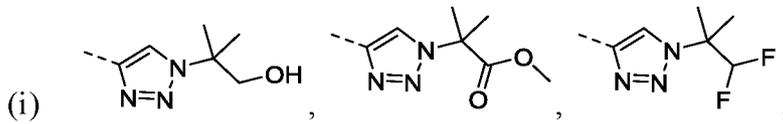


5

или

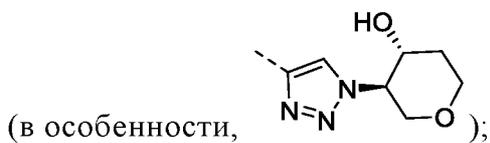
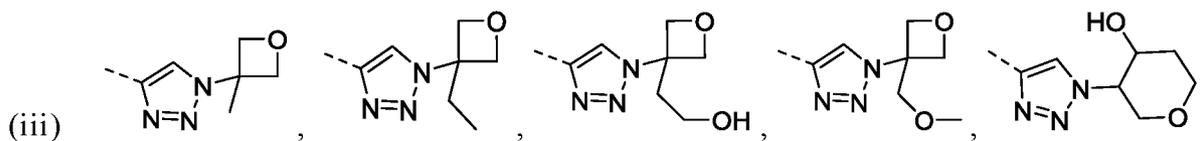
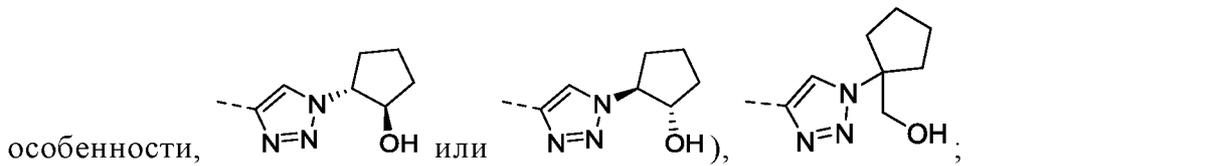
c) группа $A-R^2$ представляет собой группу

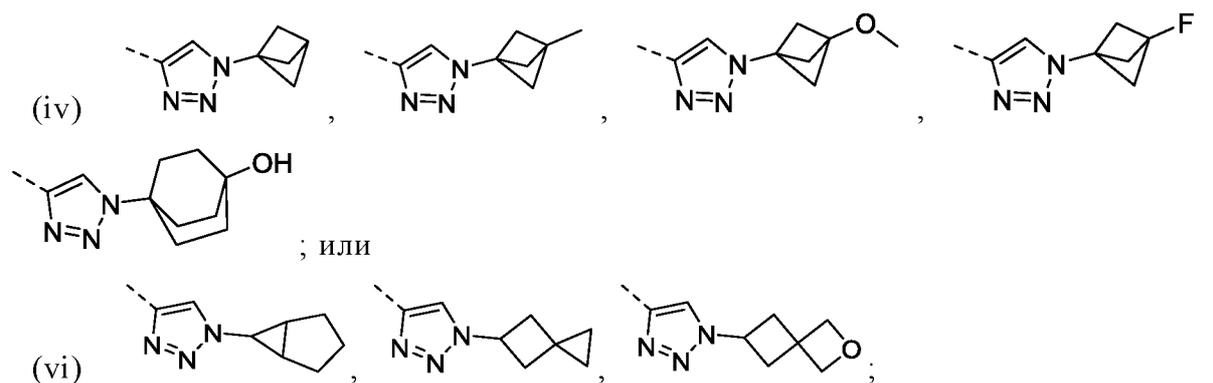
, выбранную из:



10

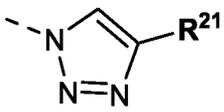
или

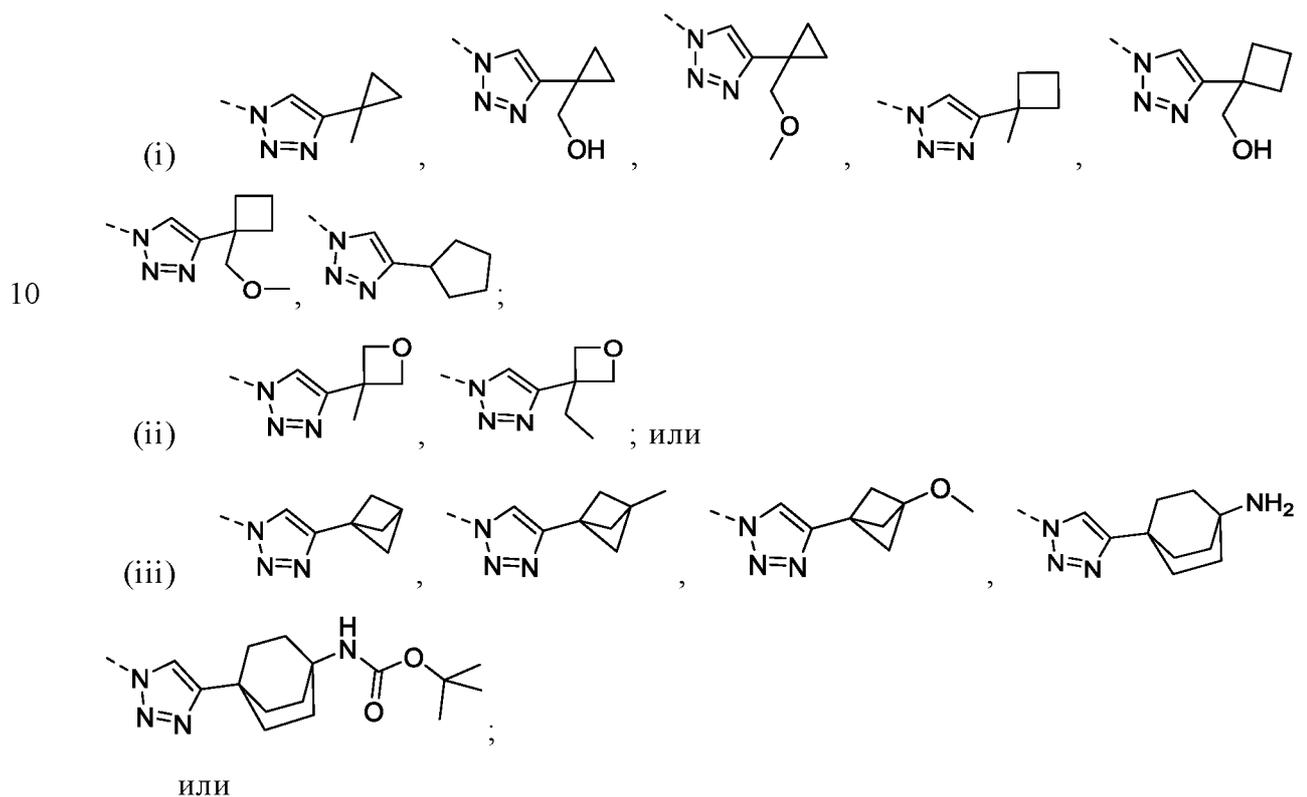


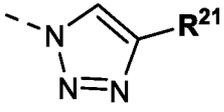


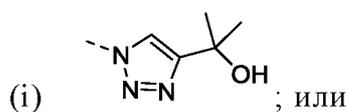
5 где каждая из групп а), б) и с) образует отдельный подвариант осуществления.

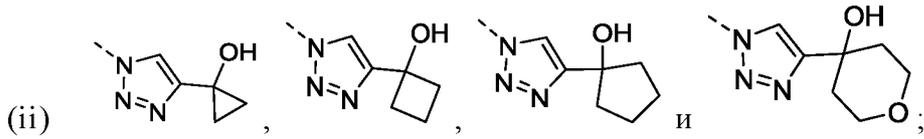
14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где

а) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:

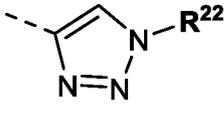


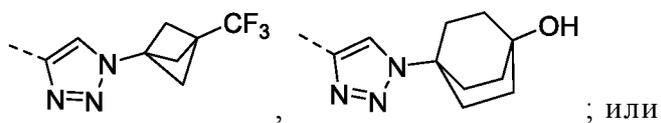
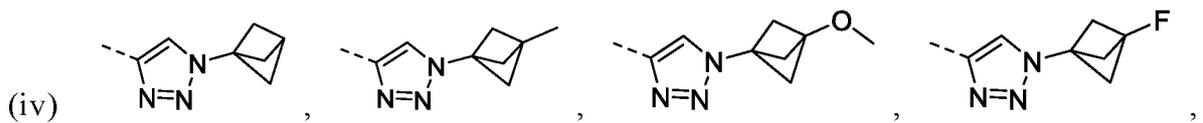
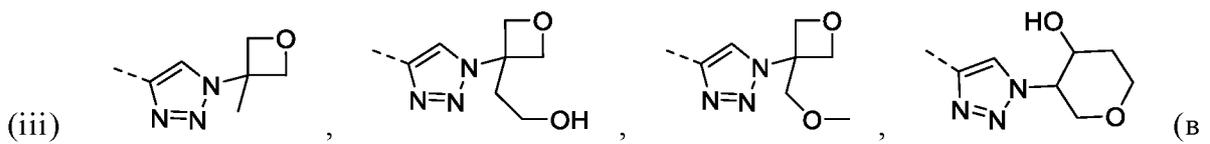
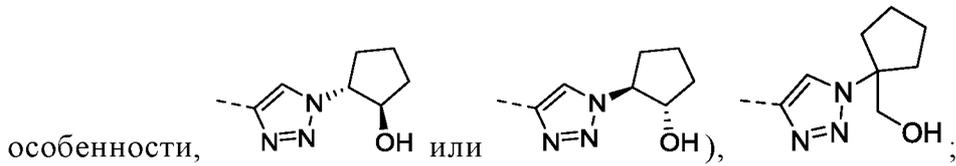
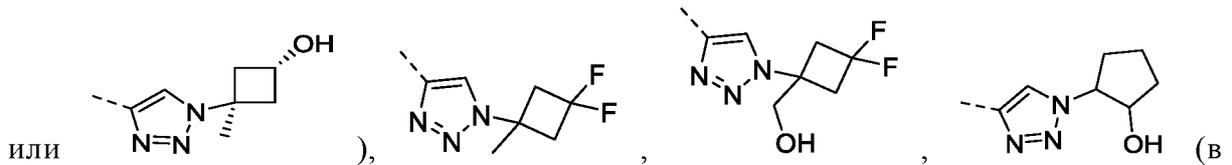
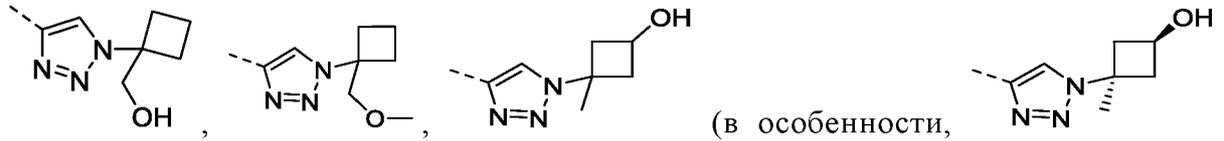
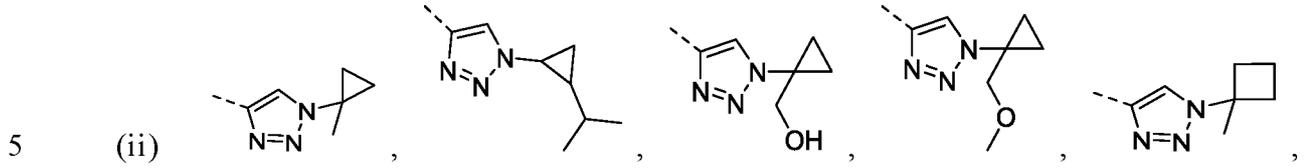
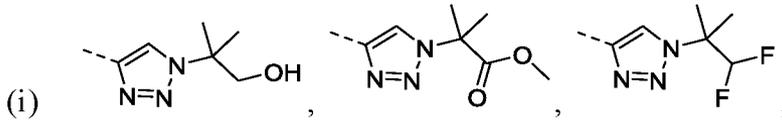
15 б) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:

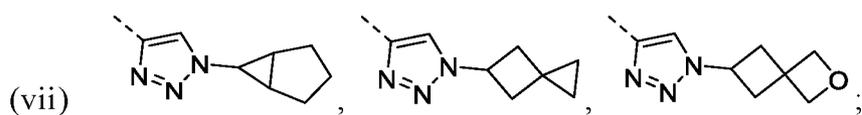




или

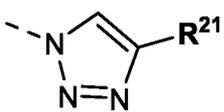
с) группа $A-R^2$ представляет собой группу  , выбранную из:

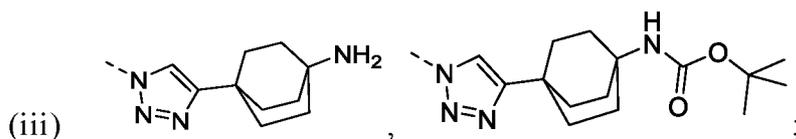
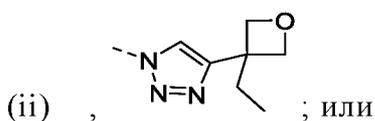
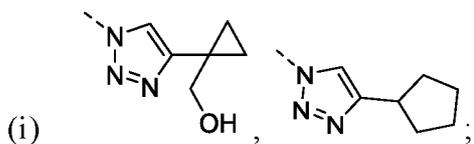




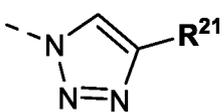
где каждая из групп а), б) и с) образует отдельный подвариант осуществления.

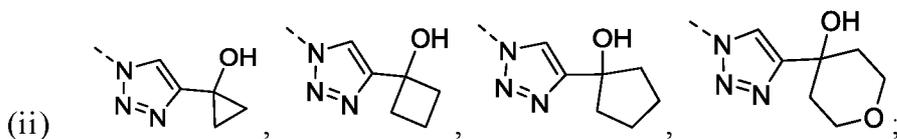
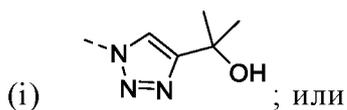
15) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где

а) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:

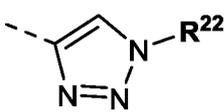


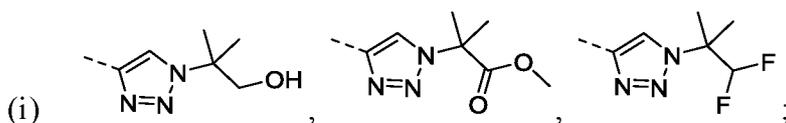
10 или

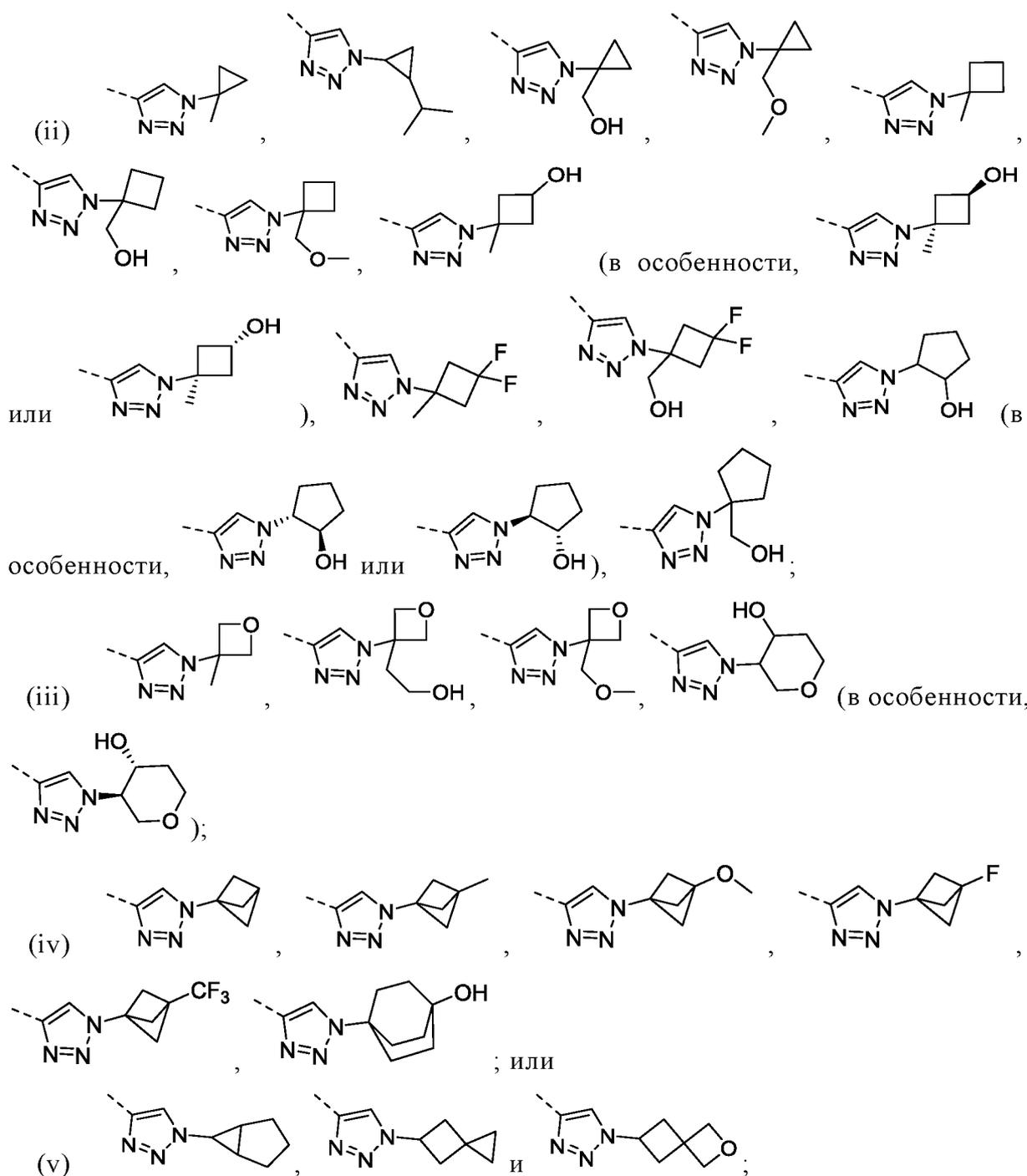
б) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:



или

15 с) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:

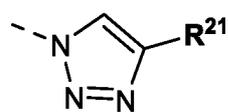




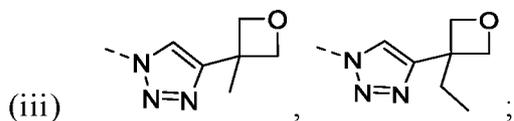
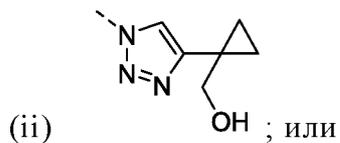
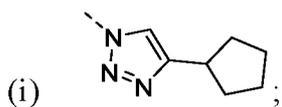
10 где каждая из групп а), б) и с) образует отдельный подвариант осуществления.

16) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где

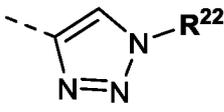
а) группа $A-R^2$ представляет собой группу

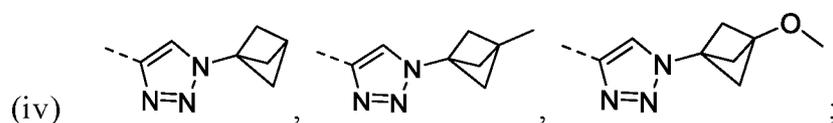
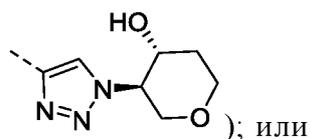
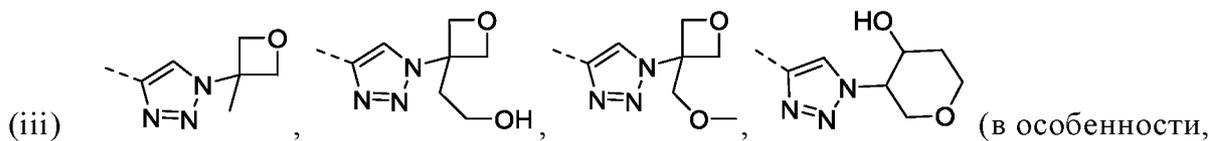
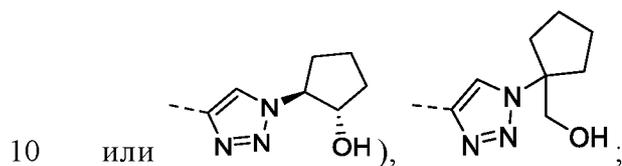
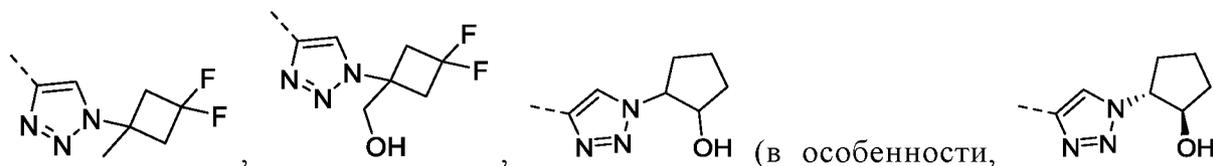
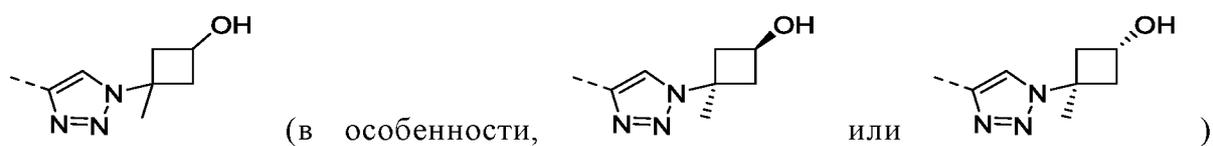
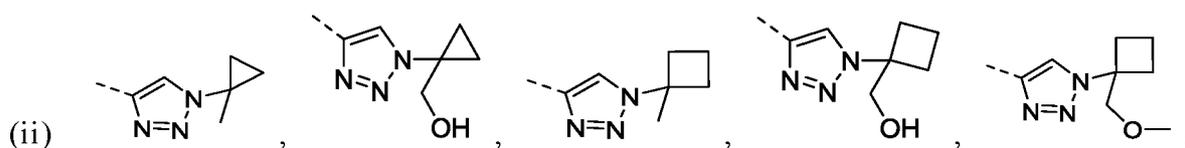
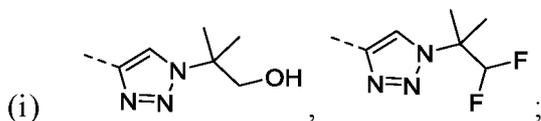


, выбранную из:



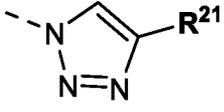
или

5 б) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:

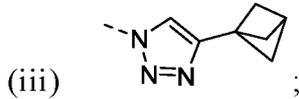
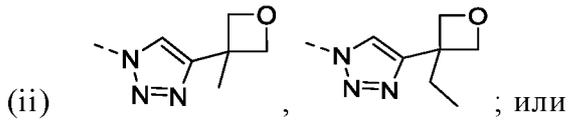
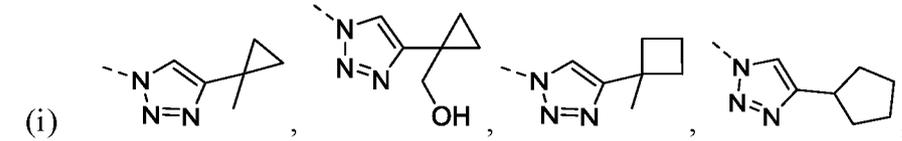


где каждая из групп а) и б) образует отдельный подвариант осуществления.

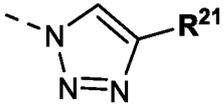
17) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где

а) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:

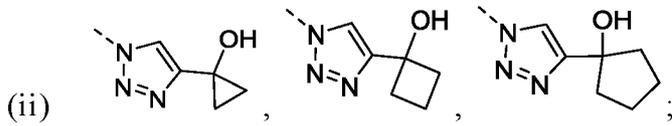
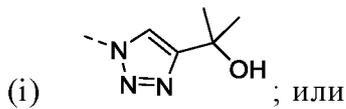
5



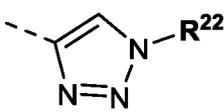
или

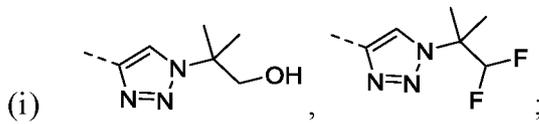
б) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:

10

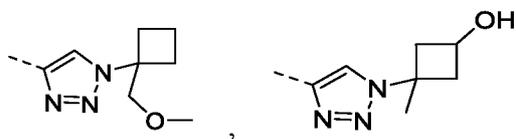
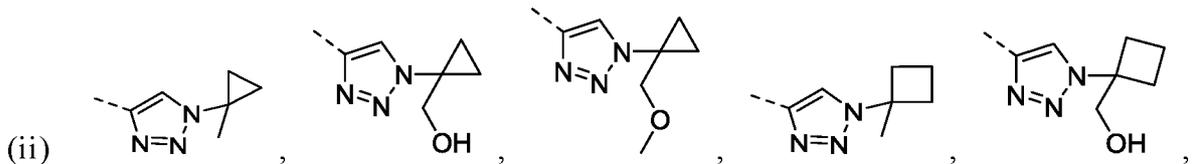


или

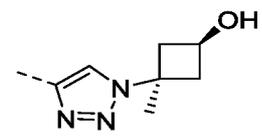
с) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:



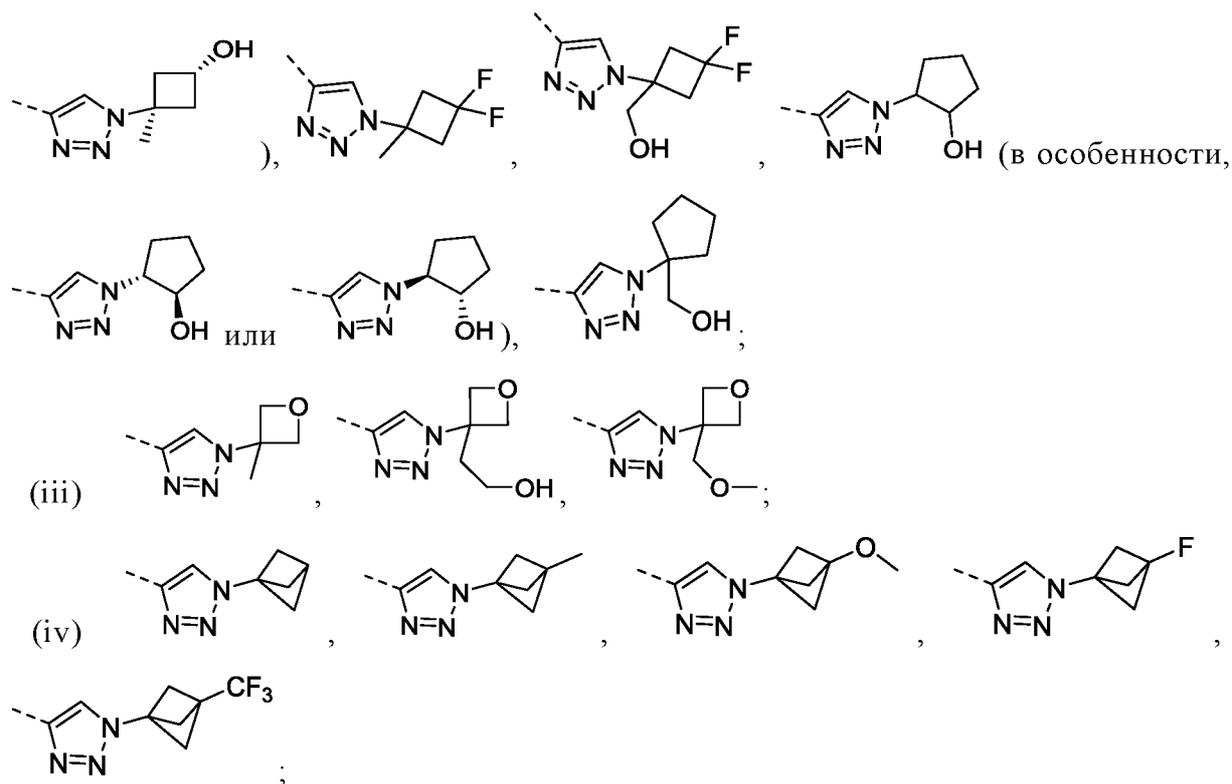
15



(в особенности,

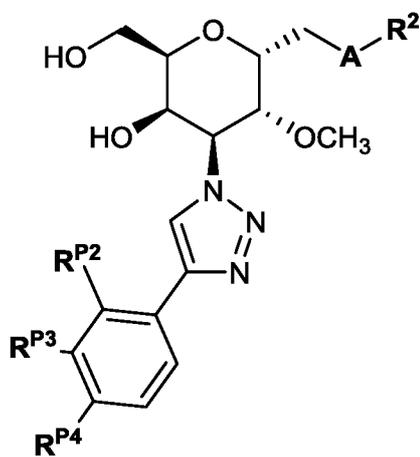


или



где каждая из групп а), б) и с) образует отдельный подвариант осуществления.

18) В дополнительном варианте осуществления, изобретение относится к соединениям Формулы (I), которые также являются соединениями Формулы (II)



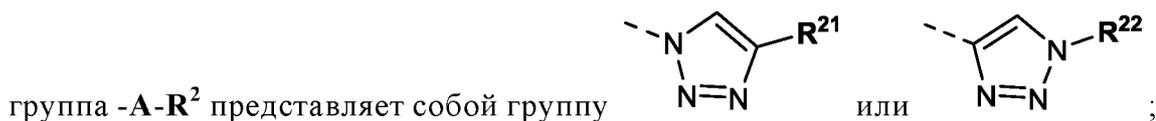
Формула (II),

где

R^{P2} представляет собой галоген (в особенности, фтор);

R^{P3} представляет собой галоген (в особенности, фтор);

15 R^{P4} представляет собой галоген (в особенности, фтор, хлор, бром), метил или циано; и



где

- R^{21} и R^{22} независимо представляют собой разветвленный C_{3-6} -алкил (в особенности, изопропил или *трет*-бутил), где указанный разветвленный C_{3-6} -алкил является
 - монозамещенным посредством гидрокси [в особенности, такая группа представляет собой 2-гидрокси-1,1-диметилэтил или 1-гидрокси-1-метилэтил],
 - монозамещенным посредством $-CO-O-C_{1-4}$ -алкила [в особенности, такая группа представляет собой 1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил] или
 - монозамещенным посредством C_1 -фторалкила [в особенности, такая группа представляет собой 2,2-дифтор-1,1-диметилэтил];
 - или R^{21} и R^{22} независимо представляют собой насыщенную 3-8-членную моно- или бициклическую группу, где указанная моно- или бициклическая группа представляет собой
 - моноциклический C_{3-6} -циклоалкил (в особенности, циклопропил, циклобутил или циклопентил),
 - моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, оксетан-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-3-ил),
 - мостиковый бициклический C_{5-8} -циклоалкил (в особенности, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, бицикло[2.2.2]октан-1-ил),
 - конденсированный бициклический C_{6-8} -циклоалкил (в особенности, бицикло[3.1.0]гексан-6-ил),
 - спиробициклический C_{6-8} -циклоалкил (в особенности, спиро[2.3]гексан-5-ил), или
 - спиробициклический 7- или 8-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, оксаспиро[3.3]гептан-6-ил);
- где указанная моноциклическая или бициклическая группа независимо является незамещенной, или моно-, ди- или тризамещенной, где заместители независимо выбирают из гидрокси; C_{1-3} -алкила (в особенности, метила; или этила или изопропила); C_{1-3} -алкокси (в особенности, метокси); $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметила или 2-гидроксиэтила); C_1 -фторалкила (в

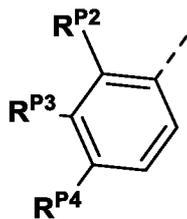
особенности, трифторметила); $-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} представляет собой водород, и R^{N2} представляет собой водород или $-CO-O-C_{1-4}$ -алкил (в особенности, $-CO-O$ -*трет*-бутил); и фтора;

В подварианте осуществления, указанная моноциклическая или бициклическая группа независимо является

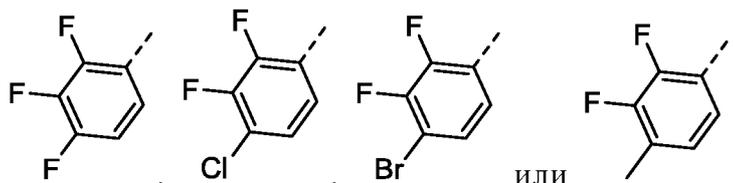
- незамещенной;
- монозамещенной посредством гидрокси;
- монозамещенной посредством C_{1-3} -алкила (в особенности, метила; или этила или изопропила);
- монозамещенной посредством C_{1-3} -алкокси (в особенности, метокси);
- монозамещенной посредством $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила);
- монозамещенной посредством $-C_{1-3}$ -алкилен-О- C_{1-3} -алкила (в особенности, метоксиметила);
- монозамещенной посредством C_1 -фторалкила (в особенности, трифторметила);
- монозамещенной посредством $-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} представляет собой водород, и R^{N2} представляет собой водород или $-CO-O-C_{1-4}$ -алкил (в особенности, $-CO-O$ -*трет*-бутил);
- моно- или дизамещенной посредством фтора;
- дизамещенной, где один заместитель представляет собой гидрокси, а другой представляет собой C_{1-3} -алкил (в особенности, метил); или
- тризамещенной, где два из указанных заместителей представляют собой фтор (которые, в частности, присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода); и оставшийся заместитель представляет собой C_{1-3} -алкил (в особенности, метил) или $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметил).

При этом, характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 3) - 6) и 9) - 17), предназначены для применения соответствующим образом также к соединениям Формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 18).

19) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 18), где группа



является такой, как определено в варианте осуществления 3); где в особенности, такая группа представляет собой



5

20) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 18) или 19), где группа $-A-R^2$ является такой, как определено в варианте осуществления 12), 13), 14), 15), 16) или 17).

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

метил

15 2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропаноат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-((1R,2S)-2-изопропилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(метоксиметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1r,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(4-гидоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

метил

25 2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропаноат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(2-изопропилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(метоксиметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(метоксиметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

трет-бутил

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

трет-бутил

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол; и

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол.

22) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте осуществления 21), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 *трет*-бутил

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат; и

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол; а также

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол; и

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол.

23) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 21) и 22), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-(фторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-(дифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-(фторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[3.3]гептан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4R)-4-фтортетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(фторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-2,2-дифторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-2,2-дифторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-2,2-дифторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-2,2-дифторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4R)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3S,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3S,4R)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(4,4-дифторспиро[2.2]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-((R)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-((S)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-3-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-3-(диформетил)тетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,2S)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2R)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,2R)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2S)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-2,2-дифторциклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-2,2-дифторциклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2R)-2-фторциклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,2R)-2-фторциклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2S)-2-фторциклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,2S)-2-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2R)-2-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,2R)-2-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2S)-2-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-3,3-дифтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-3,3-дифтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(фторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(дифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(фторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-(фторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(фторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-(фторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-2,2-дифторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-2,2-дифторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2S)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,2R)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(2,2-дифторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,2S)-2-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2R)-2-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-((1R,3R,5S)-3-(трифторметил)бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(2-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3S,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-4,4-дифтортетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-4,4-дифтортетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(фторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-(дифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(трет-пентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилпентан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дифторбензонитрил;

2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил;

2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил;

4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(1-(дифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дифторбензонитрил;

2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил;

2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(3,3-дифторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-(фторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

трет-бутил

((1S,3S)-3-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)карбамат;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((4-((1S,3S)-3-аминоциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-(((4-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-(((4-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-(((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-(((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 *трет*-бутил

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол; и

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол.

24) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 21), 22) и 23), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(((2R,3R)-2,3-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(((2S,3R)-2,3-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(4,4-дифтор-1-(трифторметил)циклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(2,2-дифтор-1-(фторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,3S)-3-фтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,3R)-3-фтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-бис(трифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,3R)-3-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,3S)-3-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол; и

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол.

25 25) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 21), 22), 23) и 24), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(фторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4R)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3S,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-3,3-дифтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-3,3-дифтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3S,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

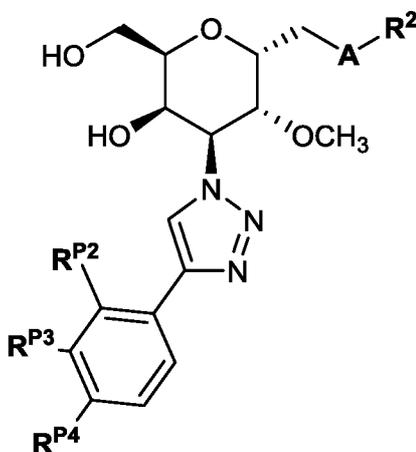
5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил; и

15 2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил.

I) Дополнительно раскрыты соединения Формулы (III)



Формула (III),

20 где
R^{P2} представляет собой галоген (в особенности, фтор);
R^{P3} представляет собой галоген (в особенности, фтор);
R^{P4} представляет собой галоген (в особенности, фтор, хлор, бром), метил или
 циано; и

A представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил (при этом следует отметить, что **R**² может быть присоединен к положению 1 или к положению 4 указанного [1,2,3]триазол-1,4-диила); и

- **R**² представляет собой

5 ❖ мостиковый бициклический 6- или 7-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил или 2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил);

10 где указанный мостиковый бициклический 6- или 7-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода, независимо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из гидроксигруппы; C₁₋₃-алкила (в особенности, метила; или этила или изопропила); C₁₋₃-алкокси (в особенности, метокси); -C₁₋₃-алкилен-ОН (в особенности, гидроксиметила или 2-гидроксиэтила); C₁-фторалкила (в особенности, трифторметила); -NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} представляет собой водород, и
15 R^{N2} представляет собой водород или -CO-O-C₁₋₄-алкил (в особенности, -CO-O-*трет*-бутил); и фтора.

II) Дальнейшее раскрытие относится к соединениям Формулы (III) в соответствии с раскрытием I), где **A** представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил, где **R**² присоединен к положению 4 указанного [1,2,3]триазол-1,4-диила.

20 III) Дальнейшее раскрытие относится к соединениям Формулы (III) в соответствии с раскрытием I) или II), где **R**² представляет собой

25 ❖ мостиковый бициклический 6- или 7-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил или 2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил), где указанный мостиковый бициклический 6- или 7-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода, является незамещенным или монозамещенным посредством C₁₋₃-алкила (в особенности, метила).

IV) Дополнительно раскрыты соединения Формулы (III) в соответствии с раскрытием I), которые выбирают из следующих соединений:

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол; и

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол.

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

жидкими веществами-носителями и, при необходимости, обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения/профилактики или лечения заболевания или расстройства, упомянутого в настоящей заявке, включающему введению субъекту фармацевтически активного количества соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 25).

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

26) Другой вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 25), которые являются пригодными для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, которые имеют отношение к связыванию галектина-3 с природными лигандами.

Таковыми заболеваниями и нарушениями, которые имеют отношение к связыванию галектина-3 с природными лигандами, являются, в особенности, заболевания и нарушения, при которых является полезным ингибирование физиологической активности Gal-3, такие как заболевания, в которых принимает участие Gal-3 рецептор, вовлеченный в этиологию или патологию заболевания, или же каким-либо иным образом ассоциированный с по меньшей мере одним симптомом заболевания.

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

- фиброз органов, включающий:

➤ все формы фиброза легких/пульмонального фиброза, включая все формы фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких, в особенности, идиопатический пульмональный фиброз (альтернативно называемый

криптогенный фиброзирующий альвеолит); пульмональный фиброз, вторичный к системному воспалительному заболеванию, такому как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз, SSc), волчанка (системная красная волчанка, SLE), полимиозит, или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD);
5 пульмональный фиброз, вторичный к саркоидозу; ятрогенный пульмональный фиброз, включая вызванный радиоактивным облучением фиброз; индуцированный кремнеземом пульмональный фиброз; индуцированный асбестом пульмональный фиброз; и фиброз плевры;

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

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

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

➤ фиброз кишечника, включая фиброз кишечника, вторичный к SSc, и вызванный радиоактивным облучением фиброз кишечника;

➤ фиброз кожи, включая SSc и рубцы кожи;

30 ➤ фиброз головы и шеи, включая вызванный радиоактивным облучением фиброз головы и шеи;

➤ фиброз глаза/фиброз роговицы, включая рубцы (например, последствия лазерного кератомилеза *in situ* или трабекулэктомии);

➤ гипертрофические рубцы и келоиды, включая вызванные ожогом или операционные гипертрофические рубцы и келоиды;

➤ фиброзные осложнения после трансплантации органов (включая трансплантацию роговицы);

5 ➤ и другие фиброзирующие заболевания, включая эндометриоз, фиброз спинного мозга, миелофиброз, периваскулярный и артериальный фиброз; а также формирование рубцовой ткани, болезнь Пейрони, спайки брюшной полости или кишечника, фиброз мочевого пузыря, фиброз полости носа, и фиброз, опосредованный фибробластами;

10 • (острые или хронические) заболевания и нарушения печени, включая острый и хронический вирусный гепатит; цирроз, вызванный/ассоциированный с артритом и васкулитом; метаболические заболевания печени, вызванные/ассоциированные с артритом, миокардитом, диабетом или неврологическими симптомами; холестатические заболевания,

15 вызванные/ассоциированные с гиперлипидемией, воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или неспецифическим язвенным колитом; опухоли печени; аутоиммунный гепатит и цирроз, вызванные/ассоциированные с глютеновой болезнью, аутоиммунной гемолитической анемией, IBD, аутоиммунным тиреоидитом, неспецифическим язвенным колитом, диабетом,

20 гломерулонефритом, перикардитом, аутоиммунным тиреоидитом, гипертиреозом, полимиозитом, синдром Шегрена, панникулитом, альвеолитом или алкогольным стеатозом; цирроз, ассоциированный с деменцией; цирроз, ассоциированный с периферической невропатией; цирроз, вызванный/ассоциированный с раком ротовой полости или пищевода;

25 неалкогольную жировую болезнь печени (в особенности, неалкогольный стеатогепатит), вызванную/ассоциированную с ожирением, метаболическим синдромом или диабетом 2 типа; заболевания кровеносных сосудов печени (включая синдром Бадда-Киари, тромбоз воротной вены, синдром синусоидальной обструкции); острую и хроническую печеночную

30 недостаточность (ассоциированную или не ассоциированную с портальной гипертензией); гипофункцию печени;

• острое повреждение почек и хроническое заболевание почек (СКД) [в особенности СКД стадий 1-5 в соответствии с определением Правил Международного консорциума по улучшению глобальных результатов лечения

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

- сердечно-сосудистые заболевания и нарушения (включая атеросклероз, вызванный/ассоциированный с гипертензией, гиперхолестеринемией, диабетом, воспалением, ожирением, преклонным возрастом; периферическую артериальную болезнь, вызванную/ассоциированную с гипертензией, гиперхолестеринемией, диабетом, преклонным возрастом; тромбоз глубоких вен; эмболию легочной артерии, вызванную/ассоциированную с ожирением или злокачественным новообразованием; аневризму и расслоение стенки аорты, вызванные/ассоциированные с преклонным возрастом, гипертензией, синдромом Марфана, врожденными пороками сердца, воспалительными или инфекционными заболеваниями; цереброваскулярную болезнь, вызванную/ассоциированную с гипертензией, фибрилляцией предсердий, гиперхолестеринемией, диабетом, преклонным возрастом; коронарную болезнь сердца, вызванную/ассоциированную с гипертензией, гиперхолестеринемией, диабетом, преклонным возрастом, или СКД (в особенности, СКД стадий 1 - 5 в соответствии с определением Правил Международного консорциума по улучшению глобальных результатов лечения болезней почек (KDIGO)); ревматическая болезнь сердца, вызванная/ассоциированная с бактериальной инфекцией; опухоли сердца и сосудов; кардиомиопатия и аритмия; порок клапана сердца (включая кальциноз

клапана и дегенеративный аортальный стеноз); воспалительное заболевание сердца, вызванное/ассоциированное с инфекцией, кардитом, гломерулонефритом, злокачественным новообразованием; сердечная недостаточность (HF) определяемая как включающая, в особенности, застойную HF, включая, в частности, систолическую HF/HF со сниженной фракцией выброса (HFrEF), и диастолическую HF/HF с сохраненной фракцией выброса (HFpEF);

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

• клеточно-пролиферативные заболевания и злокачественные новообразования (включая солидные опухоли, метастазы солидных опухолей, карциному, саркому, миелому (и множественную миелому), лейкоз, лимфому, смешанные типы злокачественных новообразований, сосудистую фиброму, саркому Капоши, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), опухоли спинного мозга и инвазивные метастазы раковых клеток; в частности, указанные клеточно-пролиферативные заболевания и злокачественные новообразования представляют собой рак щитовидной железы, центральной нервной системы, языка, молочной железы, пищеварительной системы, головы и шеи - плоскоклеточного типа, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки, печени, паращитовидной железы или слюнных желез; или лимфому; карциному, немелкоклеточный рак легкого, меланому или нейробластому);

• воспалительные и аутоиммунные заболевания и нарушения, включая хронические и острые воспалительные и аутоиммунные заболевания и нарушения (в частности, включая сепсис, Q-рикетсиоз, астму, ревматоидный артрит, множественный склероз (МС), системную красную волчанку (SLE), системный склероз (SSc), полимиозит, бляшковидный псориаз (включая псориаз, вызванный/ассоциированный с NASH), атопический дерматит, воспалительные почечные заболевания/заболевания почек, такие как нефропатия (включая диабетическую нефропатию, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит), воспалительные кардиальные заболевания/заболевания сердца, воспалительные заболевания легких/связанные с легкими воспалительные заболевания; воспалительные заболевания печени/связанные с печенью

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

5 последствия);

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

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

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

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

15 • невропатическая боль и периферическая невропатия;

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

20

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

25

30 27) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения фиброза органов, включая фиброз печени/гепатический фиброз, ренальный фиброз/фиброз почек, фиброз

легких/пульмональный фиброз, фиброз сердца/кардиальный фиброз, фиброз глаза/фиброз роговицы, и фиброз кожи; а также фиброза кишечника, фиброза головы и шеи, гипертрофических рубцов и келоидов; и фиброзных осложнений после трансплантации органов.

5 28) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений.

10 29) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения острого повреждения почек и хронического заболевания почек (СКД).

15 30) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения (острых или хронических) заболеваний и нарушений печени.

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

25 32) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения глазных заболеваний и нарушений.

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

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

34) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения хронических или острых воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений.

35) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта.

36) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений поджелудочной железы.

37) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

38) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений головного мозга.

39) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где

указанные соединения предназначены для применения для предотвращения/профилактики или лечения невропатической боли и периферической невропатии.

5 40) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) для применения в соответствии с вариантом осуществления 26), где указанные соединения предназначены для применения для лечения отторжения трансплантата.

10 Во избежание неверного толкования следует отметить, что если соединения описываются как пригодные для предотвращения/профилактики или лечения определенных заболеваний, такие соединения также пригодны для применения для приготовления лекарственного средства для предотвращения/профилактики или лечения указанных заболеваний. Подобным образом, такие соединения также пригодны для способа предотвращения/профилактики или лечения таких заболеваний, включающему введению субъекту (млекопитающему, в особенности, 15 человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества такого соединения.

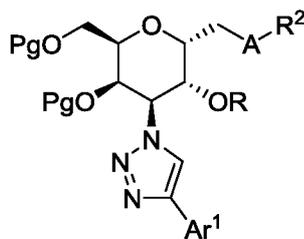
20 Более того, любые предпочтения и (под-)варианты осуществления, указанные для соединений Формулы (I) (будь то для самих соединений, их солей, композиций, содержащих соединения или их соли, или для применений соединений или их солей и т.д.) применимы с соответствующими изменениями также к соединениям Формулы (II).

Получение соединений Формулы (I):

25 Соединения Формулы (I) можно получить с помощью хорошо известных литературных методов, с помощью методов, приведенных ниже, с помощью методов, приведенных в экспериментальном разделе ниже, или с помощью аналогичных методов. Оптимальные условия реакций могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителей, но такие условия может определить специалист в данной области техники с помощью рутинных методик оптимизации. В некоторых случаях порядок осуществления 30 нижеследующих реакционных схем и/или стадий конкретной реакции можно варьировать для того, чтобы содействовать протеканию реакции или избежать нежелательных продуктов реакции. В общей последовательности реакций, изложенной ниже, родовые группы R^1 , R^2 , A и Ar^1 являются такими, как определено для Формулы (I). Другие сокращения, используемые в настоящей

заявке, определены явным образом или являются такими, как определено в экспериментальном разделе. В некоторых случаях родовые группы R^1 , R^2 , A и Ar^1 могут быть несовместимыми с совокупностью других групп, проиллюстрированной на схемах ниже, и поэтому будут требовать использования защитных групп (Pg). Использование защитных групп хорошо известно в данной области техники (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей настоящего обсуждения будет предполагаться, что такие защитные группы при необходимости находятся на своих местах. В некоторых случаях, конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, путем манипулирования с заместителями с получением нового конечного продукта. Эти манипуляции могут включать, без ограничения перечисленными, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и катализируемые переходным металлом реакции кросс-сочетания, которые широко известны специалистам в данной области техники. Полученные соединения также можно превратить в соли, в особенности, фармацевтически приемлемые соли, с помощью способа, известного *per se*.

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

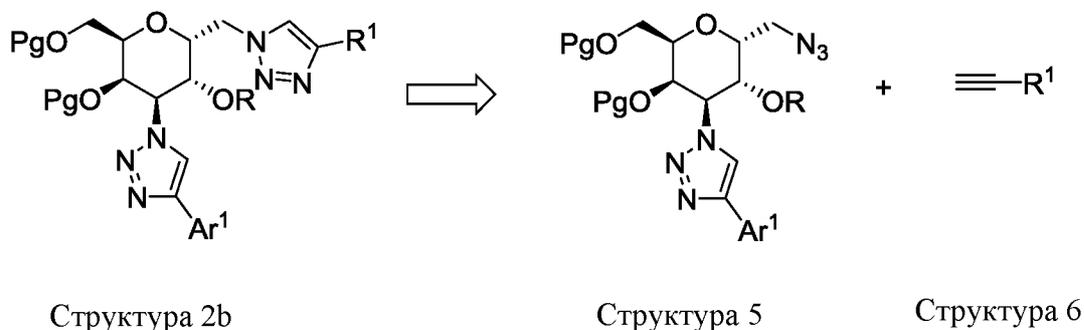
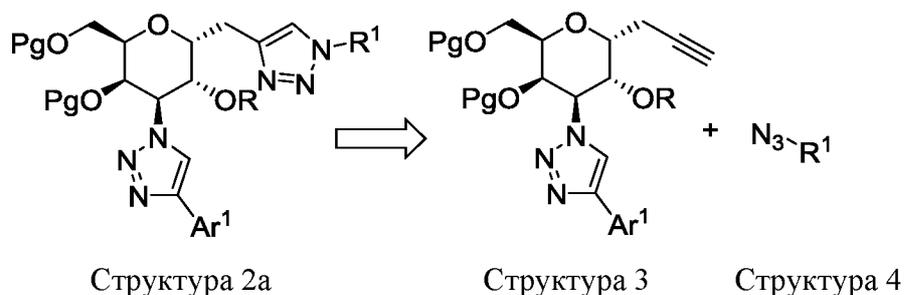


Структура 1

Соединения Формулы (I) получают путем снятия защиты с соединения Структуры 1, в которой R представляет собой, водород, подходящую защитную группу, такую как ацетил, триметилсилил, TBDMS или R^1 , как определено для Формулы (I).

Соединения Структуры 1, в которой A представляет собой 1,4-дизамещенный 1,2,3-триазол (Структура 2a или Структура 2b) можно получить с помощью катализируемых медью реакций 1,3-диполярного

циклоприсоединения алкинов Структур 3 или 6 с азидами Структур 4 или 5 (*Click Chemistry in Glycoscience: New Development and Strategies*, 1-е издание, **2013**, John Wiley & Sons, WO 2017/007689 A1), проводимых в виде периодического процесса, или, альтернативно, реакции можно проводить в коммерческом проточном реакторе непрерывного действия (Varourtec), используя медный змеевик, в растворителе, таком как ТГФ, как показано ниже.



Азиды Структуры 4 либо коммерчески доступны, либо могут быть получены в соответствии с методиками, известными специалисту в данной области техники (*Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4397-4406, *Nature* **2019**, *574*, 86-89, *Org. Lett.*, 2007, *9*, 3797-3800).

Экспериментальный раздел

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

Все температуры указаны в °С. Коммерчески доступные исходные вещества используют в том виде, как они получены, без дополнительной очистки. Если не указано иное, все реакции проводят в атмосфере азота или аргона. Соединения очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (CombiFlash, ISCO), с помощью преп. ТСХ (ТСХ-пластины от Merck, силикагель 60 F₂₅₄) или с помощью препаративной ВЭЖХ. Соединения, описанные в настоящем изобретении, характеризуют спектрами ¹Н-ЯМР, которые записывают на приборе Bruker

Avance II, 400 МГц, Ultra Shield™ или Bruker Avance III HD, Descend, 500 МГц; химические сдвиги приведены в м.д. относительно используемого растворителя; мультиплетности: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квинтуплет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br = широкий, константы взаимодействия приведены в Гц) и/или с помощью ЖХМС (время удержания t_R приведено в мин; молекулярная масса, полученная для масс-спектра, приведена в г/моль), используя перечисленные ниже условия, и/или с помощью хиральной аналитической ВЭЖХ (время удержания t_R приведено в мин).

Используемые методы определения характеристик:

10 Значения ЖХ-МС времени удержания получают с использованием следующих условий элюирования:

А) ЖХ-МС (А):

15 Колонка Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 мкм, 2.1x50 мм, термостатированная при 40°C. Два растворителя для элюирования являются следующими: растворитель А = вода + 0.04% ТФУ; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляет 0.8 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками используют линейный градиент):

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

20 Детектирование: УФ на 210 нм.

В) ЖХ-МС (В):

25 Колонка Waters ВЕН С18, 1.8 мкм, 1.2*50 мм, термостатированная при 40°C. Два растворителя для элюирования являются следующими: растворитель А = вода + 13 мМ NH₄OH; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляет 0.8 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками используют линейный градиент):

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

Детектирование: УФ на 210 нм.

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

5 С) Препаративная ЖХ-МС (I):

Используют колонку Waters (Waters XBridge C18, 10 мкм, OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования являются следующими: растворитель А = вода + 0.5% раствора 25% NH₄OH в воде; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляет 75 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными временными точками используют линейный градиент):

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

Детектирование: 210 нм.

15 D) Препаративная ЖХ-МС (II):

Используют колонку Waters (Zorbax SB-AQ 30x75 мм, 5 мкм). Два растворителя для элюирования являются следующими: растворитель А = вода + HCOOH 0.5%; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляет 75 мл/мин, а характеристики состава элюирующей смеси в функции времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными временными точками используют линейный градиент):

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

Детектирование: 210 нм.

Используемые методы хиральной препаративной ВЭЖХ:

25 E) Хиральная препаративная ВЭЖХ (I):

Используют колонку ChiralPack IC, 5 мкм, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования являются следующими:

растворитель А = CO₂; растворитель В = (MeCN/EtOH) = (1/1). Скорость потока элюента составляет 160 мл/мин. Элюирование проводят изократически с использованием 60% растворителя А и 40% растворителя В. Вводимый объем V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH.

5 **Ф) Хиральная препаративная ВЭЖХ (II):**

Используют колонку Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования являются следующими: растворитель А = CO₂; растворитель В = (MeCN/EtOH) = (1/1). Скорость потока элюента составляет 160 мл/мин. Элюирование проводят изократически с использованием 80% растворителя А и 20% растворителя В. Вводимый объем V= 1.0 мл, 10 мг/мл EtOH.

Г) Хиральная препаративная ВЭЖХ (III):

Используют колонку ChiralPac IB, 5 мкм, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования являются следующими: 15 растворитель А = CO₂; растворитель В = EtOH. Скорость потока элюента составляет 160 мл/мин. Элюирование проводят изократически с использованием 75% растворителя А и 25% растворителя В. Вводимый объем V= 2.0 мл, 10 мг/мл EtOH.

Н) Хиральная препаративная ВЭЖХ (IV):

Используют колонку Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 30 x 250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования являются следующими: 20 растворитель А = CO₂; растворитель В = EtOH. Скорость потока элюента составляет 160 мл/мин. Элюирование проводят изократически с использованием 80% растворителя А и 20% растворителя В. Вводимый объем V= 1.5 мл, 10 мг/мл 25 EtOH.

И) Хиральная аналитическая ВЭЖХ (I):

Диастереомеры диастереомерных смесей характеризуют с помощью хиральной аналитической ВЭЖХ. Условия варьируются для каждой смеси диастереомеров. Используют несколько колонок, причем все колонки имеют 30 одинаковый размер: 4.6 x 250 мм, 5 мкм. Элюирование проводят, если не указано иное, в изократических условиях: элюент А обычно представляет собой CO₂, если не указано иное, элюент В представляет собой либо органический растворитель, либо их смесь. Время записи хроматограмм составляет от 2.5 до 5 мин.

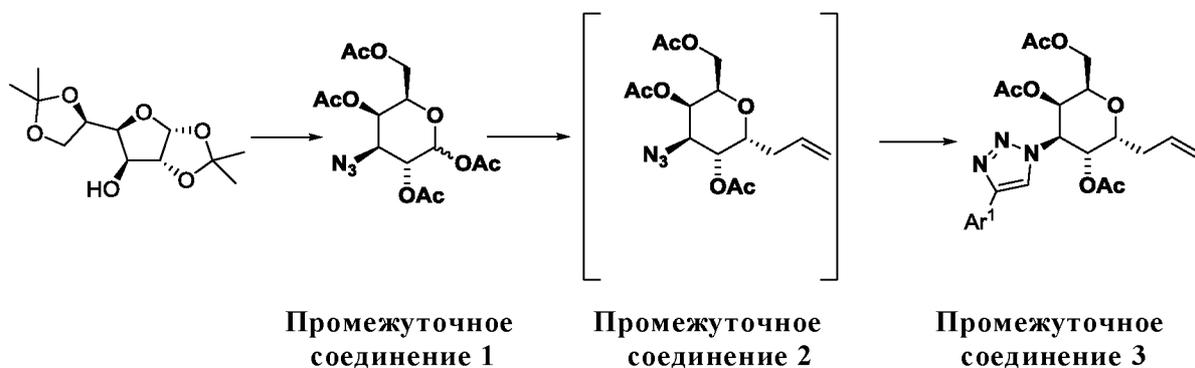
Тип колонки, растворитель В, а также, где необходимо, растворитель А и продолжительность элюирования, указаны для каждого диастереомера в соответствующей таблице, приведенной в данном документе.

Сокращения (в контексте настоящей заявки):

5	As ₂ O	ангидрид уксусной кислоты
	AcOH	уксусная кислота
	ADMP	гексафторфосфат 2-азидо-1,3-диметилимидазолия
	водн.	водный
	BB	структурный блок
10	BF ₃ OEt ₂	диэтилэфират трифторида бора
	BOC	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
	Bu	бутил (такой как в <i>n</i> BuLi = <i>n</i> -бутил литий)
	KX	колоночная хроматография на силикагеле
	конц.	концентрированный
15	ДХМ	дихлорметан
	разб.	разбавленный
	DIPEA	<i>N</i> -этилдиизопропиламин
	DMAP	4-диметиламинопиридин
	DMФА	диметилформамид
20	DMCO	диметилсульфоксид
	EA	этилацетат
	экв.	(молярный(-е)) эквивалент(-ы)
	Et	этил
	EtOH	этанол
25	Et ₂ O	диэтиловый эфир
	ФХ	флэш-хроматография
	ч	часы(-ы)
	Hept	гептан
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
30	M	молярность [моль•л ⁻¹]
	Me	метил
	MeCN	ацетонитрил
	MeOH	метанол
	МС	масс-спектрокопия

	мин	минута(-ы)
	н.	нормальность
	$K_2[OsO_2(OH)_4]$	дигидрат осмата калия (VI)
	$NaIO_4$	(мета)перйодат натрия
5	$NaOAc$	ацетат натрия
	$NaOMe$	метоксид натрия
	в.н.	в течение ночи
	орг.	органический
	Pg	защитная группа
10	Ph	фенил
	PTSA	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота
	к.т.	комнатная температура
	насыщ.	насыщенный
	TBME	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
15	tBu	<i>трет</i> -бутил = третичный бутил
	Tf	трифторметансульфонил
	Tf_2O	ангидрид трифторметансульфоновой кислоты
	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
20	TMEDA	тетраметилэтилендиамин
	TMSCl	триметилсилилхлорид
	TMSOTf	триметилсилилтрифторметансульфонат
	ТЗР	пропилфосфовый ангидрид
	t_R	время удержания

25 **А - Получение предшественников и промежуточных соединений**



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

(3R,4S,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-4-азидотетрагидро-2H-пиран-2,3,5-триил триацетат синтезируют из (3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола, следуя литературным методикам из ссылочной публикации Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67 и приведенной в ней ссылочной литературы.

10 Промежуточное соединение 2:**(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-аллил-4-азидотетрагидро-2H-пиран-3,5-диил диацетат**

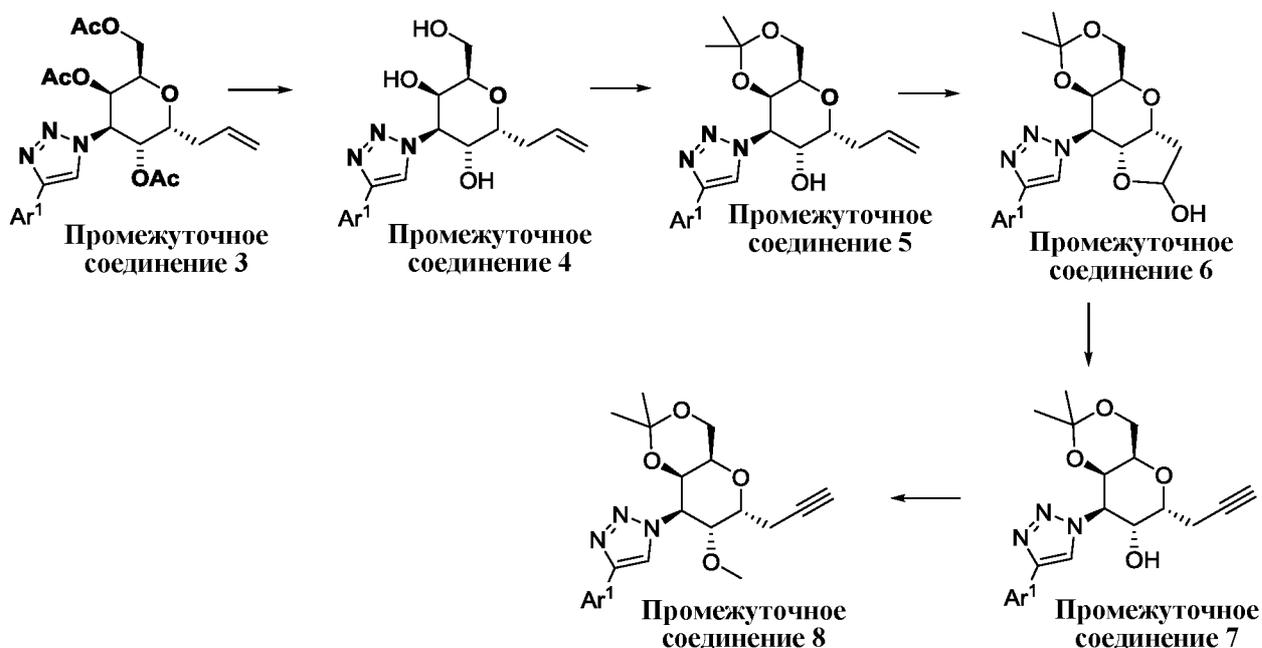
К охлажденному (0°C) раствору Промежуточного соединения 1 (10 г, 26.8 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляют аллилтриметилсилан 98% (13 мл, 80.4 ммоль, 3 экв.) и по каплям добавляют TMSOTf (99%, 2.45 мл, 13.4 ммоль, 0.5 экв.). После завершения добавления ледяную баню удаляют и смесь перемешивают при к.т. в течение 72 ч. Смесь затем выливают на водн. насыщ. раствор NaHCO₃ и экстрагируют TBME. Фазы разделяют и объединенную органическую фазу промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью фильтрования через SiO₂ (10% TBME в ДХМ) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (в виде смеси 9:1 *альфа/бета* изомеров) в виде бесцветного масла, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Основной изомер: ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 5.70-5.78 (m, 1 H), 5.31 (dd, J₁ = 1.6 Гц, J₂ = 3.4 Гц, 1 H), 5.06-5.14 (m, 2 H), 5.00 (dd, J¹ = 5.6 Гц, J² = 10.5 Гц, 1 H), 4.39 (dd, J¹ = 3.4 Гц, J² = 10.6 Гц, 1 H), 4.15 (quint, J = 4.7 Гц, 1 H), 3.91-4.09 (m, 3 H), 2.56-2.65 (m, 1 H), 2.22-2.28 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H)

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

К нагретому (60°C) раствору Промежуточного соединения 2 (18.75 г, 52.8 ммоль) в ДМФА (120 мл) добавляют йодид меди(I) (0.5 г, 2.64 ммоль, 0.05 экв.), DIPEA (27.1 мл, 158 ммоль, 3.0 экв.) и 1-хлор-4-этинил-2,3-дифторбензол (9.6 г, 55.4 ммоль, 1.05 экв.). Перемешивание продолжают при 60°C в течение 2 ч, затем

при к.т. в течение 15 ч. Смесь разбавляют ЕА, фазы разделяют и орг. фазу промывают насыщ. водн. раствором NH_4Cl , водой и насыщ. водн. раствором NaCl , сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью Combiflash (330 г картридж, элюирование посредством 0 \rightarrow 50% ЕА в Непт) дает целевой продукт в виде бежевого твердого вещества (26.1 г, 94%, 12% β -аномера). ЖХМС (А): $t_R = 1.04$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528.08$.



Промежуточное соединение 4:

10 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-аллил-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диол

К раствору Промежуточного соединения 3 (26.0 г, 49.3 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляют K_2CO_3 (0.68 г, 4.93 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч, подкисляют с помощью Amber Chrom (Dowex, 50WX2, водородная форма) до $\text{pH} = 5$, затем фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырое соединение растирают с TDBME и отфильтровывают с получением целевого продукта в виде бежевого твердого вещества (15.22 г, 77%, в виде смеси 9:1 *альфа/бета* изомеров). ЖХМС (А): $t_R = 0.74$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401.75$.

20 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8.41 (d, $J = 2.8$ Гц, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 5.82-5.92 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.1 (m, 1 H), 5.17 (d, $J = 16.0$ Гц, 1 H), 5.06 (d, $J = 10.3$ Гц, 1 H), 4.97 (d, $J = 11.8$ Гц, 1 H), 4.57 (dd, $J^1 = 5.8$ Гц, $J^2 = 11.0$ Гц, 1 H), 3.98-4.04 (m, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 3.78 (t, $J = 6.3$, 1 H), 3.38-3.52 (m, 2 H), 2.66-2.78 (m, 1 H), 2.3-2.4 (m, 1 H).

Промежуточное соединение 5:**(4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аллил-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ол**

Раствор Промежуточного соединения 4 (15.22 г, 36.6 ммоль) в смеси
 5 ТГФ/ацетон (100 мл/20 мл) обрабатывают 2,2-диметоксипропаном (16.1 мл, 128
 ммоль, 3.5 экв.) и моногидратом PTSA (0.355 г, 1.83 ммоль, 0.05 экв.), и раствор
 перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Смесь разбавляют ЕА, слои разделяют и
 орг. слой промывают насыщ. водн. раствором NaHCO₃, водой и соляным
 раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном
 10 давлении с получением сырого указанного в заголовке промежуточного
 соединения в виде бежевой пены (в виде смеси 9:1 *альфа/бета* изомеров). ЖХМС
 (А): t_R = 0.93 мин; [M+H]⁺ = 442.15.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.3 (d, J = 3.0 Гц, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.57 (m,
 1 H), 5.86 (m, 1 H), 5.41 (d, J = 5.5 Гц, 1 H), 5.06-5.18 (m, 3 H), 4.49 (m, 1 H), 4.33 (d,
 15 J = 2.5 Гц, 1 H), 4.09-4.12 (m, 1 H), 3.98-4.06 (m, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 3.63 (d, J = 12.8
 Гц, 1 H), 2.65-2.74 (m, 1 H), 2.33-2.43 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (m, 3 H).

Промежуточное соединение 6:**(4aR,5aR,8aR,9R,9aR)-9-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметиллоктагидрофуоро[2',3':5,6]пирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ол**

К раствору Промежуточного соединения 5 (17.72 г, 40.1 ммоль, 1 экв.) в
 20 1,4-диоксане (216 мл) и воде (20 мл) добавляют 2,6-лутидин (14.2 мл, 120 ммоль, 3
 экв.) и NaIO₄ (25.7 г, 120 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением
 K₂[OsO₂(OH)₄] (0.074 г, 0.20 ммоль, 0.005 экв.). Суспензию энергично
 перемешивают при к.т. в течение 15 ч, разбавляют ЕА (100 мл), фильтруют и
 25 осадок промывают ЕА (50 мл). Объединенный фильтрат промывают водой (50 мл),
 водн. 1 н. раствором HCl, соляным раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и
 концентрируют в вакууме с выделением сырого указанного в заголовке
 соединения (в виде смеси 9:1 *альфа/бета* изомеров). ЖХМС (А): t_R = 0.91 мин;
 [M+H]⁺ = 444.06

Промежуточное соединение 7 :**(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2,2-диметил-6-(проп-2-ин-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ол**

К охлажденному (-3°C) раствору Промежуточного соединения 6 (17.8 г, 40.1
 ммоль) в MeOH (242 мл) и MeCN (81 мл) добавляют

диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (10.61 г, 54.1 ммоль, 1.35 экв.) и K_2CO_3 (11.1 г, 80.2 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивают при $-5^\circ C$ (криостат) в течение 15 ч, затем снова добавляют диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (1.57 г, 8 ммоль, 0.2 экв.). Раствор перемешивают в течение дополнительных 4 ч, давая ему
 5 медленно нагреться до к.т., затем его распределяют между ДХМ и насыщ. водн. раствором NH_4Cl . Слои разделяют и вод. слой экстрагируют еще один раз с помощью ДХМ. Объединенный орг. слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с выделением сырого соединения. Очистка с помощью Combiflash (220 г картридж, градиент элюирования 20 \rightarrow 100%
 10 EA в гептане) дает указанное в заголовке соединение (11.78 г, 67%, в виде смеси 9:1 *альфа/бета* изомеров). ЖХМС (А): $tR = 0.94\text{min}$; $[M+H]^+ = 440.39$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 8.30 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.9-7.97 (m, 1 H), 7.55-7.59 (m, 1 H), 5.54 (d, $J = 5.4$ Гц, 1 H), 5.12 (dd, $J^1 = 11.3$ Гц, $J^2 = 3.2$ Гц, 1 H), 4.47-4.52 (m, 1 H), 4.30 (d, $J = 3.0$ Гц, 1 H), 4.22-4.17 (m, 1 H), 4.05-4.08 (m, 1 H),
 15 3.75-3.65 (m, 2 H), 2.89-2.97 (m, 1 H), 2.80 (s, 1 H), 2.54 (m, 1H) 1.31 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H).

Промежуточное соединение 8:

4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ин-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол

К охлажденному ($0^\circ C$) раствору Промежуточного соединения 7 (11.78 г, 26.8 ммоль) в ДМФА (130 мл) добавляют MeI (2.19 мл, 34.8 ммоль, 1.3 экв.) с последующим добавлением NaH (55%, 0.1287 г, 29.5 ммоль, 1.1 экв.). Раствор перемешивают при $0^\circ C$ в течение 1 ч, распределяют между насыщ. водн. NH_4Cl и EA и фазы разделяют. Орг. слой промывают водой и соляным раствором, сушат
 20 над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта. Очистка с помощью Combiflash (продукт, связанный с Isolute, колонка 80 г, градиент элюирования 20 \rightarrow 60% EA в гептане) дает указанный в заголовке продукт (в виде смеси 9:1 *альфа/бета* изомеров) в виде белого порошка (10.57 г, 87%). ЖХМС (А): $tR = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 453.78$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 8.43 (d, $J = 3.3$ Гц, 1 H), 7.91-7.95 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 5.25 (dd, $J^1 = 11.4$ Гц, $J^2 = 3.3$ Гц, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.35-4.27 (m, 2 H), 4.07 (dd, $J^1 = 13.0$ Гц, $J^2 = 2.0$ Гц, 1 H), 3.70 (t, $J = 5.6$ Гц, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.89-2.98 (m, 1 H), 2.85 (t, $J = 2.5$ Гц, 1 H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H),
 30 1.22 (s, 3 H).

Промежуточное соединение 9а:

4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ин-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол
л

5 Данное промежуточное соединение получают из Промежуточного соединения 2 и 1-этинил-2,3-дифтор-4-метилбензола по аналогии с Промежуточным соединением 8 в виде по существу чистых *альфа*-изомеров. ЖХМС (А): $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 434.02$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 8.34 (s, 1H), 7.79 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 5.23 (d, $J = 12.5$ Гц, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.91-3.01 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 2.6$ Гц, 1H), 2.44 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

Промежуточное соединение 10а:

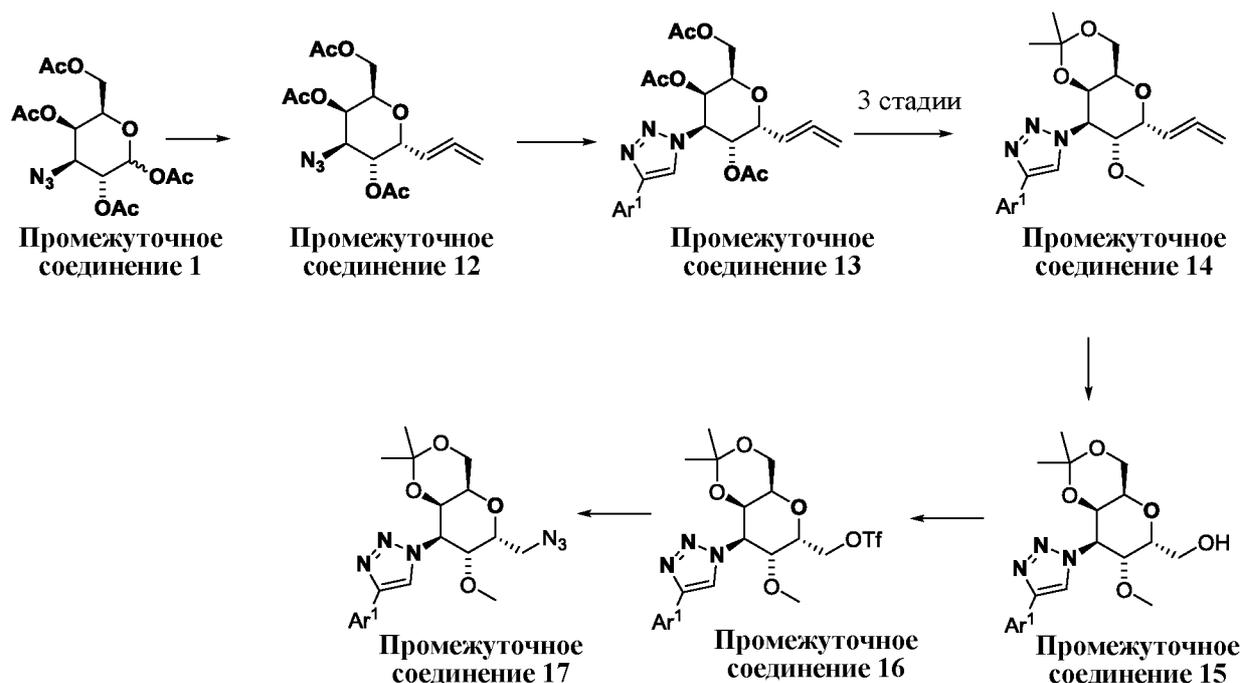
4-(2,3,4-трифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ин-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол

15 Данное промежуточное соединение получают из Промежуточного соединения 2 и 1-этинил-2,3,4-трифторбензола по аналогии с Промежуточным соединением 8 в виде по существу чистых *альфа*-изомеров. ЖХМС (А): $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 453.85$. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 8.39 (d, $J = 3.4$ Гц, 1H), 7.76-8.02 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 5.24 (dd, $J_1 = 11.4$ Гц, $J_2 = 3.4$ Гц, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 2H), 4.07 (dd, $J_1 = 13.1$ Гц, $J_2 = 2.4$ Гц, 1H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.94 (ddd, $J_1 = 2.6$ Гц, $J_2 = 10.7$ Гц, $J_3 = 17.5$ Гц, 1H), 2.84 (t, $J = 2.6$ Гц, 1H), 2.78-2.87 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

Промежуточное соединение 11а:

4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(проп-2-ин-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол

25 Данное промежуточное соединение получают из Промежуточного соединения 2 и 1-бром-4-этинил-2,3-дифторбензола по аналогии с Промежуточным соединением 8 в виде по существу чистого *альфа*-изомера. ЖХМС (А): $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 497.89$. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 8.43 (d, $J = 3.3$ Гц, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 5.25 (dd, $J_1 = 11.4$ Гц, $J_2 = 3.4$ Гц, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.07 (dd, $J_1 = 13.1$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.94 (ddd, $J_1 = 17.6$ Гц, $J_2 = 10.8$ Гц, $J_3 = 2.5$ Гц, 1H), 2.84 (t, $J = 2.6$ Гц, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).



Промежуточное соединение 12:

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(пропа-1,2-диен-1-ил)-4-(2(1H-триаза-1,2-диен-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диил) диацетат

5 К охлажденному (3°C) раствору Промежуточного соединения 1 (19.0 г, 50.9 ммоль) в MeCN (120 мл) добавляют триметил(пропаргил)силан (23.76 мл, 127 ммоль, 2.5 экв.) с последующим добавлением по каплям VF_3OEt_2 (18.8 мл, 153 ммоль, 3 экв.) и триметилсилил трифторметансульфоната (18.6 мл, 102 ммоль, 2.0 экв.). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1.5 ч и при к.т. в течение 1 ч, затем
 10 распределяют между ТВМЕ и насыщ. водн. раствором NaHCO_3 . Фазы разделяют и орг. фазу промывают соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (10% ТВМЕ в ДХМ) с получением целевого алленового промежуточного соединения в виде желтоватого масла, которое незамедлительно подвергали дальнейшему
 15 превращению (ТСХ: EA/Hept=2:1).

Промежуточное соединение 13:

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(пропа-1,2-диен-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,5-диил диацетат

20 Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с Промежуточным соединением 3, исходя из Промежуточного соединения 12 (в виде смеси 98/2 *альфа/бета* изомеров). ЖХМС (А): $t_R = 1.05$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526.10$

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: 8.68 (d, J = 3.4 Гц, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 5.86 (dd, J₁ = 5.8 Гц, J₂ = 11.9, 1 H), 5.72 (q, J = 6.7 Гц, 1 H), 5.67 (dd, J₁ = 3.1 Гц, J₂ = 11.9, 1 H), 5.44 (dd, J₁ = 1.2 Гц, J₂ = 3.1, 1 H), 5.06 (dd, J¹ = 0.6 Гц, J² = 2.6 Гц, 1 H), 5.06 (dd, J¹ = 0.8 Гц, J² = 2.9 Гц, J³ = 6.7 Гц, 2 H), 5.01-4.97 (m, 1 H), 4.46 (t, J = 6.3 Гц, 1 H), 4.01-3.97 (m, 2 H), 2.01-1.99 (m, 6 H), 1.87 (s, 3 H).

Промежуточное соединение 14:

4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(пропа-1,2-диен-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол

10 Указанное в заголовке промежуточное соединение получают исходя из Промежуточного соединения 13, следуя методикам получения Промежуточных соединений 4, 5 и 8, в виде смеси 98/2 *альфа/бета* изомеров. ЖХМС (А): t_R = 1.06 мин; [M+H]⁺ = 454.12

15 ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: 8.44 (d, J = 3.4 Гц 1 H), 7.91-7.96 (m, 1 H), 7.59-7.54 (m, 1 H), 5.73 (q, J = 7.0 Гц, 1 H), 5.19 (dd, J₁ = 3.9 Гц, J₂ = 11.4 Гц), 4.95-5.05 (m, 3 H), 4.34-4.38 (m, 2 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 3.82 (m, 1H), 3.73 (dd, J₁ = 1.5 Гц, J₂ = 12.8 Гц, 1 H), 3.69 (dd, J₁ = 1.7 Гц, J₂ = 13 Гц, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H).

Промежуточное соединение 15а:

20 **((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)метанол**

25 Промежуточное соединение 14 (11.4 г, 25.1 ммоль) растворяют в ДХМ/МеОН (4:1, 500 мл) и охлаждают до -70°C. До тех пор, пока раствор KI в скруббере не станет коричневым (~2 ч), через раствор барботируют озон. Избыток O₃ удаляют путем барботирования N₂ через раствор в течение 10 мин. При -78°C добавляют NaBH₄ (0.95 г, 25.1 ммоль, 1 экв.), баню с сухим льдом удаляют и смеси дают нагреться до к.т. в течение 1 ч. Затем смесь осторожно гасят водой (25 мл) и слои разделяют. Орг. слой еще один раз экстрагируют ДХМ, объединенный органический слой промывают водой, сушат над MgSO₄, фильтруют и
30 концентрируют при пониженном давлении. Сырое твердое вещество очищают с помощью ФХ, используя CombiFlash (SiO₂ колонка; градиент элюирования 0 -> 50% ЕА в Нерт) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде белого твердого вещества в виде по существу чистого *альфа*-изомера. ЖХМС (А): t_R = 0.87 мин; [M+H]⁺ = 446.12.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.44 (d, J = 3.4 Гц, 1 H), 7.91-7.96 (m, 1 H), 7.59-7.54 (m, 1 H), 5.34 (dd, J₁ = 3.5 Гц, J₂ = 11.0 Гц, 1 H), 4.81 (t, J = 5.5 Гц, 1 H), 4.36 (dd, J₁ = 1.1 Гц, J₂ = 3.5 Гц, 1H), 4.32-4.37 (m, 2 H), 3.97-4.05 (m, 2 H), 3.91 (d, J = 0.9 Гц, 1 H), 3.73 (dd, J₁ = 1.5 Гц, J₂ = 12.8 Гц, 1 H), 3.64 (ddd, J₁ = 2.3 Гц, J₂ = 5.6 Гц, J₃ = 12.2 Гц, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H).

Промежуточное соединение 16a:

((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)метил трифторметансульфонат

Промежуточное соединение 15a (5.0 г, 0.011 ммоль) растворяют в ДХМ (50 мл), добавляют пиридин (1.81 мл, 0.024 ммоль, 2.0 экв.), и реакционную смесь охлаждают до 0°C. По каплям добавляют Tf₂O (1M раствор в ДХМ, 14.0 мл, 0.014 ммоль, 1.2 экв.) при 0°C и перемешивание продолжают при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляют ДХМ и промывают 10% водн. раствором лимонной кислоты и воды. Слои разделяют, орг. слой сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырую пену дополнительной очистке не подвергают и используют как таковую. ЖХМС (А): t_R = 1.13 мин; [M+H]⁺ = 577.76.

Промежуточное соединение 17a:

1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол

К раствору Промежуточного соединения 16a (7.6 г, 13.2 ммоль) в сухом ДМФА (120 мл) добавляют азид натрия (0.942 г, 14.5 ммоль, 1.2 экв.), и реакционную смесь нагревают при 70°C в течение 1 ч. Затем смеси дают охладиться до к.т., разбавляют ЕА и водой, и слои разделяют. Вод. слой опять экстрагируют ЕА (2x). Объединенный орг. слой промывают водой (2x), соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырое коричневое масло очищают с помощью ФХ, используя CombiFlash (SiO₂ колонка; градиент элюирования: 0 -> 10% MeOH в ДХМ) с получением целевого промежуточного соединения в виде белой пены. Вторую партию целевого продукта получают путем второй очистки загрязненных фракций с использованием CombiFlash (SiO₂ колонка; градиент элюирования: 0 -> 20% ЕА в Нерт) с получением целевого промежуточного соединения в виде белой пены (4.89 г, 79%). ЖХМС (А): t_R = 1.05 мин; [M+H]⁺ = 471.13.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 8.45 (d, J = 3.2 Гц, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 5.24 (dd, J¹ = 11.6 Гц, J² = 3.4 Гц, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 4.39 (dd, J¹ = 6.1 Гц, J² = 11.4 Гц, 1 H), 4.35 (dd, J¹ = 1.2 Гц, J² = 3.4 Гц, 1 H), 4.2 (dd, J¹ = 10.5 Гц, J² = 13.7 Гц, 1 H), 4.1 (dd, J¹ = 13.0 Гц, J² = 2.1 Гц, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.7 (dd, J¹ = 12.8 Гц, J² = 1.8 Гц, 1 H), 3.26 (dd, J¹ = 13.7 Гц, J² = 3.4 Гц, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.25 (s, 6 H).

Промежуточное соединение 18а:

1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол

Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с Промежуточным соединением 17а, исходя из Промежуточного соединения 12 и 1-этинил-2,3-дифтор-4-метилбензола. ЖХМС (А): t_R = 1.03 мин; [M+H]⁺ = 451.22. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 8.37 (d, J = 3.4 Гц, 1 H), 7.77-7.80 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 5.22 (dd, J¹ = 3.5 Гц, J² = 11.6 Гц, 1 H), 4.63-4.68 (m, 1 H), 4.7 (dd, J¹ = 6.1 Гц, J² = 11.7 Гц, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.2 (dd, J¹ = 10.7 Гц, J² = 13.7 Гц, 1 H), 4.0.9 (dd, J¹ = 2 Гц, J² = 13 Гц, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.69 (dd, J¹ = 1.4 Гц, J² = 13.0 Гц, 1 H), 3.26 (dd, J¹ = 3.4 Гц, J² = 13.7 Гц, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.25 (s, 6 H).

Промежуточное соединение 19а:

1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол

Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с Промежуточным соединением 17а, исходя из Промежуточного соединения 12 и 1-этинил-2,3,4-трифторбензола. ЖХМС (А): t_R = 1.0 мин; [M+H]⁺ = 455.18.

Промежуточное

соединение

20а:

1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол

Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с Промежуточным соединением 17а, исходя из Промежуточного соединения 12 и 1-бром-4-этинил-2,3-дифторбензола. ЖХМС (А): t_R = 1.04 мин; [M+H]⁺ = 515.12.

В - Получение примеров

Пример 3.1.7.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол

1.

4-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)метил)-1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол

5 К раствору гидрохлорида 1-(метоксиметил)циклопропан-1-амина (0.189 г, 1.37 ммоль, 4.0 экв.) и TEA (0.335 мл, 2.40 ммоль, 7.0 экв.) в MeCN (2.5 мл) по каплям добавляют раствор ADMP (0.535 г, 1.78 ммоль, 5.2 экв.) в MeCN (2.5 мл) при к.т. После завершения добавления, смесь перемешивают при 30°C в течение 40 мин, затем охлаждают до к.т., и добавляют Промежуточное соединение 10 (0.15
10 г, 0.343 ммоль, 1.0 экв.) с последующим добавлением раствора L-аскорбата (+)-натрия (0.007 г, 0.0343 ммоль, 0.1 экв.), CuI (0.007 г, 0.0343 ммоль, 0.1 экв.) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0.00836 мл, 0.0514 ммоль, 0.15 экв.) в ДМСО/Н₂O (5/1, 2.0 мл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 20 ч, охлаждают до к.т., распределяют между EA и водой и слои разделяют.
15 Водный слой экстрагируют EA, объединенный органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением желтого масла. Сырое вещество очищают с помощью препаративной ВЭЖХ/МС (I) с выделением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0.120 г, 62%). ЖХМС (A): t_R = 0.94 мин; [M+H]⁺ = 565.22.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 8.43 (d, 2.5 Гц, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.85-7.97 (m, 1 H), 7.37-7.56 (m, 1 H), 5.32 (dd, J¹ = 2.8 Гц, J² = 12.8 Гц, 1 H), 4.54-4.65 (m, 1 H), 4.35-4.4 (m, 2 H), 4.03 (d, J = 12.8, 1 H), 3.85 (s, 1 H), 3.69 (m, 2 H), 3.62 (d, J = 12.8 Гц, 1 H), 3.27-3.32 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 2.88 (dd, J¹ = 1.8 Гц, J² = 15 Гц, 1 H), 1.32-1.38 (m, 5 H), 1.27 (s, 3 H), 1.18 (m, 2H).

25 2.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (Пример 3.1.7.)

30 К раствору соединения Примера 3.1.7., Стадия 1, (0.120 г, 0.213 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (4.0 мл) добавляют ледяную АсОН (8.0 мл) и Н₂O (8.0 мл). Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 20 ч, охлаждают до к.т., растворитель удаляют в вакууме с получением слегка желтоватого масла, которое незамедлительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ/МС (I) с получением

указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.045 г, 40%).
ЖХМС (А): $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 525.16$.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8.47 (d, $J = 3.0$ Гц, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.88-7.97 (m, 1 H), 7.25-7.35 (m, 1 H), 5.17 (dd, $J^1 = 1.5$ Гц, $J^2 = 11.5$ Гц, 1 H), 4.6-4.7 (m, 1 H), 4.5 (dd, $J^1 = 6.0$ Гц, $J^2 = 11.5$ Гц, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 4.06 (t, $J = 5.8$ Гц, 1 H), 3.63-3.80 (m, 4 H), 3.42 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (dd, $J^1 = 3.0$ Гц, $J^2 = 15.5$ Гц, 1 H), 1.42 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).

Следующие соединения - примеры получают исходя из Промежуточного соединения 8, 9а, 10а или 11а и соответствующих аминов в соответствии с методиками, описанными для Примера 3.1.7. Данные ЖХ-МС приведены в Таблице 1 ниже. Условиями ЖХ-МС являются условия ЖХ-МС (А).

Таблица 1

Прим.	Соединение	t_R [мин]	Данные МС m/z [M+H] ⁺
1.1.1.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.73	537.08
1.1.2.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	521.12
1.1.3.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	521.12
1.1.4.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.73	507.10
1.1.5.**	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.80	535.12
1.1.6.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.77	507.113
1.1.7.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.80	521.26
1.1.8.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(4-гидоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	561.09
1.1.9.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.75	509.23
1.1.10.	метил 2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропаноат	0.83	537.16
1.1.11.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	521.17

1.1.12.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.85	503.12
1.1.13.*	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.85	505.46
1.1.14.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.89	517.24
1.1.15.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	541.27
1.1.16.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксапиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.77	533.26
1.1.17.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-((1RS,2SR)-2-изопропилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.91	519.25
1.1.18.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.80	557.24
1.1.19.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.74	521.24
1.1.20.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.89	517.16
1.1.21.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(метоксиметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.77	537.23
1.1.22.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.71	537.27
1.1.23.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.82	491.25
1.1.24.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.93	570.98
1.1.25.***	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.86	521.122
1.1.26.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.89	517.12
1.1.27.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.74	521.22
2.1.7.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.82	541.17
2.1.28.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.89	548.98
2.1.4.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.75	527.02.
2.1.5.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.82	555.16

	л)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол		
2.1.11.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.79	541.05
2.1.8.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(4-гидоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.79	581.15
2.1.9.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-гидокси-2-метилпропан-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.77	529.12
2.1.10.	метил 2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропаноат	0.85	557.11
2.1.12.*	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.87	523.10
2.1.13.*	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.87	525.14
2.1.6.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.79	527.18
2.1.14.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.92	537.19
2.1.29.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.85	553.21
2.1.15.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.89	562.05
2.1.16.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.79	553.21
2.1.17.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-((1R,2SR)-2-изопропилциклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.93	539.25
2.1.18.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.82	577.19
2.1.19.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,3S)-3-гидокси-1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.76	541.16
2.1.20.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.91	537.22
2.1.21.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(метоксиметил)оксетан-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.80	557.21
2.1.22.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(2-гидоксиэтил)оксетан-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.73	557.19
2.1.23.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.84	511.11
2.1.24.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1	0.82	551.20

]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол		
2.1.25.****	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.88	541.17
2.1.26.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.91	537.20
2.1.27.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.76	541.17
3.1.5.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.78	539.18
3.1.4.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.71	511.18
3.1.7.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.77	525.16
3.1.12.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.83	507.15
3.1.11.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.74	525.2
3.1.25.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.84	525.21
3.1.24.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.91	575.22
3.1.15.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.85	546.05
3.1.18.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.78	562.08
3.1.16.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.75	537.24
3.1.27.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.72	525.21
3.1.19.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.72	525.2
3.1.21.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(метоксиметил)оксетан-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.76	541.24
3.1.22.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.69	541.22
3.1.23.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	495.18	495.18
4.1.6.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.80	571.05
4.1.13.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.88	568.20

	л)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол		
4.1.12.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.87	566.88
4.1.21.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.87	566.88
4.1.4.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.75	570.88
4.1.3.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.78	584.89
2.1.40.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(фторметил)циклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.86	543.21
2.1.41.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)циклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.92	579.05
2.1.42.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.8	541.22
2.1.43.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(дифторметил)циклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.88	561.25
2.1.44.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.79	539.12
2.1.46.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(фторметил)циклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.82	528.91
3.1.26.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.87	521.24
3.1.14.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.88	521.23
3.1.13.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.83	509.22
3.1.44.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.75	523.21
3.1.82.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[3.3]гептан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.89	535.27
3.1.62.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.79	551.24
3.1.51.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.81	531.00
4.1.15.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.89	605.17
4.1.19.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.76	587.18

4.1.22.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.74	601.18
4.1.23	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.84	557.15
4.1.44.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.80	583.06
4.1.24.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.89	605.21
4.1.29.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.86	597.08

*Была выполнена дополнительная очистка с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ/МС(I).

5 **Была выполнена дополнительная очистка с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ/МС(II).

***Была выполнена дополнительная очистка с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ/МС(III).

****Была выполнена дополнительная очистка с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ/МС(IV).

10 Пример 2.1.65.A

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3R,4R)-4-фтортетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол

1. *I.*

15 *4-(4-Хлор-2,3-дифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((1-((3R,4R)-4-фтортетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол*

20 К раствору гидрохлорида (3R,4R)-4-фтороксан-3-амина (0.034 г, 0.22 ммоль, 2.0 экв.) и DBU (0.049 мл, 0.33 ммоль, 3.0 экв.) в MeCN (2.5 мл) добавляют ADMP (0.066 г, 0.22 ммоль, 2.0 экв.), и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 17 ч. Этот раствор затем добавляют к суспензии Промежуточного соединения 8 (50 мг, 0.11 ммоль, 1.0 экв.), меди (35 мг, 0.551 ммоль, 5.0 экв.), AcOH (0.12 мл, 2.2 ммоль, 20 экв.) и водн. насыщ. раствора CuSO₄ (0.203 мл, 1.1 ммоль, 10 экв.) в ТГФ (2.0 мл) и перемешивают при к.т. в течение 1.0 ч. Снова
25 добавляют медь (0.035 г, 0.551 ммоль, 5.0 экв.), и реакционную смесь

перемешивают при к.т. в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат экстрагируют EA и фазы разделяют. Органическую фазу промывают водн. насыщ. раствором NaCl, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с выделением сырого соединения в виде масла. Очистка с помощью

5 препаративной ВЭЖХ(I) дает целевой продукт в виде белого твердого вещества (0.012 г, 19%). ЖХМС (А): $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 599.05$.

2.

10 *(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3R,4R)-4-фтортетрагидро-2H-тиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-тиран-3-ол* (Пример 2.1.65.А)

К раствору соединения Примера 2.1.65.А, *Стадия 1*, (0.012 г, 0.021 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (1.0 мл) добавляют воду (0.5 мл) с последующим добавлением ТФУ (0.023 мл, 0.417 ммоль, 20 экв.), и смесь перемешивают при к.т. в течение 17 ч. Реакционную смесь гасят 25% раствором NH₄OH (pH = 10) и незамедлительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ(I) с выделением целевого продукта в виде белого твердого вещества (0.008 г, 66%). ЖХМС (А): $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 559$.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8.51 (d, $J = 3.0$ Гц, 1 H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 7.8$ Гц, 1 H), 7.44 (t, $J = 8.5$ Гц, 1 H), 5.1-5.30 (m, 2 H), 4.62-4.79 (m, 2 H), 4.51 (dd, $J_1 = 6.0$ Гц, $J_2 = 11.5$ Гц), 4.18-4.27 (m, 1 H), 4.16 (s), 4.04-4.13 (m, 2 H), 3.78-3.88 (m, 1 H), 3.6-3.75 (m, 3 H), 3.41 (dd, $J_1 = 12.0$ Гц, $J_2 = 16.0$ Гц), 3.14 (dd, $J_1 = 3.3$ Гц, $J_2 = 16.5$ Гц), 2.25-2.35 (m, 1 H), 1.95-2.05 (m, 1 H).

25 Следующие соединения - примеры получают исходя из Промежуточного соединения 8, 9а, 10а или 11а и соответствующих аминов по аналогии с методиками, описанными для Примера 2.1.65.А. *Стадию 2* осуществляют либо с ТФУ, как описано выше, либо с AcOH, как описано для Примера 3.1.7., *Стадия 2*. Синтез отобранных соединений - примеров с использованием хиральных аминов приводит к получению смесей диастереомеров, которые разделяют с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ.

30 Данные ЖХ-МС приведены в Таблице 2 ниже. Условиями ЖХ-МС являются условия ЖХ-МС (А). Также приведены параметры хиральной аналитической ВЭЖХ (I) (условия и время удержания) диастереомеров отобранных соединений - примеров.

Таблица 2

Пример	Название	t _R [мин]	[M+H] ⁺	Условия хиральной ВЭЖХ	t _R хирал. [мин]
2.1.65.A	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3R,4R)-4-фтортетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.82	559	Chiralpak IB B: 30% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	2.23
2.1.52.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(фторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопираноза)-1-(1-(3-(фторметил)-3-оксетанил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.79	544.82		
2.1.53.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопираноза)-1-(1-(3-(дифторметил)-3-оксетанил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.82	562.95		
2.1.58.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопираноза)-1-(1-(3-(трифторметил)-3-оксетанил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.87	581.13		
2.1.59.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.82	552.83		
2.1.62.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.83	567		
2.1.63.A 2.1.63.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(2,2-дифторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	547.07	Chiralpak IG B: 40% MeCN/ MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	1.9 2.77
2.1.64.A	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((R)-2,2-дифторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	560.88	Chiralpak IG B: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	2.12
2.1.64.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((S)-2,2-дифторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	560.89	Chiralpak IG B: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	2.28

2.1.66.C	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- α -D-галактопираноза)-1-(1-((3S,4R)-3-фтортетрагидропиран-4-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.81	560.88	Chiralpak ID B: 30% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	4.17
2.1.66.D	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- α -D-галактопираноза)-1-(1-((3R,4S)-3-фтортетрагидропиран-4-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.82	560.88	Chiralpak ID B: 30% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	3.47
2.1.68.A 2.1.68.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((2R*,3R*)-2,3-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.84	554.8	Chiralpak IA B: 30% MeCN/MeOH (1:1) градиент от 0.5 до 60% за 2 мин время записи хроматограммы: 5 мин	3.1 3.24
2.1.71.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(4,4-дифтор-1-(трифторметил)циклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	1.0	643.11		
2.1.72.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	1.0	611.11		
2.1.74.A 2.1.74.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3R*,4R*)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- α -D-галактопираноза)-1-(1-((3R,4R)-3-фтортетрагидрофуран-4-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан] и/или [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- α -D-галактопираноза)-1-(1-((3S,4S)-3-фтортетрагидрофуран-4-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.79	545.05	Chiralpak ID B: 35% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	1.97 1.97 2.45
2.1.74.C 2.1.74.D	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3R*,4S*)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.79	545.24	Chiralpak AY-H B: 35% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	2.15 3.83
2.1.75.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(4,4-дифторпиро[2,2]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.9	559.22		
2.1.76.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(2,2-дифтор-1-(фторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	565.22		

2.1.77.A 2.1.77.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.9	596.13	Chiralpak IE A: 30% Hept B: 70% EtOH время записи хроматограммы: 5 мин	6.47 8.64
2.1.78.A 2.1.78.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.85	577.26	Chiralpak ID B: 30% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	2.24 3.1
2.1.79.A	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,2S)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	543.27	Chiralpak IG B: 45% EtOH время записи хроматограммы: 5 мин	3.08
2.1.79.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,2R)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	543.27	Chiralpak IG B: 45% EtOH время записи хроматограммы: 5 мин	4.09
2.1.79.CD	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R*,2R*)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	543.01		
2.1.80.A 2.1.80.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(2,2-дифторциклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.92	575.21	Chiralpak ID B: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	2.49 3.44
2.1.81.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,2R)-2-фторциклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.9	557.27	Chiralpak IC B: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	3.47
2.1.81.C	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,2R)-2-фторциклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.9	557.2	Chiralpak IC B: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	3.1
2.1.81.D	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,2S)-2-фторциклогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.9	557.27	Chiralpak IC B: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	4.05
2.1.88.A 2.1.88.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R*,2S*)-2-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.86	530.27	Chiralpak IC B: 40% MeOH время записи хроматограммы: 5 мин	4.16 3.65
2.1.88.C 2.1.88.D	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R*,2R*)-2-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.86	530.14	Chiralpak IC B: 40% MeOH время записи хроматограммы: 5 мин	2.95 2.93

2.1.89.A 2.1.89.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((RS)-3,3-дифтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопиранозид)-1-(1-((4R)-3,3-дифтортетрагидропиран-4-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан] и/или [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопиранозид)-1-(1-((4S)-3,3-дифтортетрагидропиран-4-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.85	579.23	Chiralpak IG B: 40% EtOH время записи хроматограммы: 5 мин	2.65 3.39
2.1.90.A 2.1.90.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((RS)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопиранозид)-1-(1-((3R)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан] и/или [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопиранозид)-1-(1-((3S)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.85	563.22	Chiralpak IG B: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	2.25 2.95
3.1.6.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.74	511.03		
3.1.46.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(фторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.78	512.92		
3.1.43.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(дифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.85	544.79		
3.1.28.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.84	532.87		
3.1.40.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(фторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.81	527.02		
3.1.55.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	563.00		
3.1.58.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.83	565.00		

3.1.66.C 3.1.66.D	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3S*,4R*))-3-фтортетра гидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(2,3,4-три фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галакт опираноза)-1-(1-((3S,4R))-3-фтортетрагидропир ан-4-ил)-1Н-триазол-4-ил)-метан] и/или [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(2,3,4-три фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галакт опираноза)-1-(1-((3R,4S))-3-фтортетрагидропир ан-4-ил)-1Н-триазол-4-ил)-метан]	0.79	543.17	Chiralpak AZ-H В:45% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	1.87 2.92
4.1.46.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(форметил) циклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пира н-3-ол	0.83	572.99		
4.1.59.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5- метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]ге ксан-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетраг идро-2Н-пиран-3-ол	0.83	596.77		
4.1.52.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(форметил) оксетан-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пира н-3-ол	0.81	589.07		
4.1.62.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5- метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[3.1.1]ге птан-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетраг идро-2Н-пиран-3-ол	0.84	610.96		
4.1.25.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-фторбицикл о[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)мет ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2 Н-пиран-3-ол	0.88	584.93		
4.1.55.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5- метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклобутил)-1 Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пир ан-3-ол	0.95	622.95		
4.1.40.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(форметил) циклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(г идроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран- 3-ол	0.86	586.97		
4.1.64.A	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((R))-2,2-дифтор циклопентил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пира н-3-ол	0.88	604.98	Chiralpak IG В: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	2.35
4.1.64.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((S))-2,2-дифтор циклопентил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пира н-3-ол	0.88	605	Chiralpak IG В: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	3.12
4.1.14.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфени л)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5- метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1- ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2 Н-пиран-3-ол	0.92	580.99		

4.1.79.СD	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S*,2S*)-2-фторметил)-2-фторциклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	586.97		
4.1.63.АВ	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(2,2-дифторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	590.94		
4.1.88.АВ	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R*,2S*)-2-фторметил)-2-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.84	572.96		
1.1.53	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.8	543.23		

Пример 2.1.45.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол

1.

4-(4-Хлор-2,3-дифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((1-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол

10 К раствору гидрохлорида 1-фтор-2-метилпропан-2-амина (0.1 г, 0.745 ммоль) в MeOH (1.0 мл) добавляют K₂CO₃ (0.210 г, 1.49 ммоль, 2.0 экв.), пентагидрат сульфата меди(II) (0.02 г, 0.074 ммоль, 0.1 экв.), гидрохлорид 1H-имидазол-1-сульфонилазида (0.2 г, 0.893 ммоль, 1.2 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 17 ч при к.т. К смеси добавляют раствор

15 Промежуточного соединения 8 (0.2 г, 0.44 ммоль, 1.0 экв.) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (0.025 г, 0.132 ммоль, 0.3 экв.) в ТГФ (6.0 мл), и перемешивают при 50 °С в течение 4 дней. Реакционную смесь гасят насыщ. водн. раствором NH₄Cl (10.0 мл) и водой и разбавляют EA (10.0 мл). Водн. фазу экстрагируют еще один раз EA (10.0 мл), фазы разделяют, объединенную органическую фазу сушат на

20 фазоразделителе и растворитель удаляют в вакууме с выделением сырого соединения в виде коричневого масла. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ(I) дает целевой продукт в виде белой пены (0.038 г, 15%). ЖХМС (А): t_R = 1.01 мин; [M+H]⁺ = 571.09.

2.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол (Пример 2.1.45.)

5 К раствору соединения Примера 2.1.45., Стадия 1, (0.035 г, 0.061 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (1.0 мл) добавляют воду (0.5 мл), и реакционную смесь охлаждают до 0°C (ледяная баня). По каплям добавляют ТФУ (0.38 мл, 4.9 ммоль, 80 экв.), и раствор перемешивают при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят 25% раствором NH₄OH (рН = 10) и незамедлительно очищают с помощью
10 препаративной ВЭЖХ(И) с выделением целевого продукта в виде белого твердого вещества (0.026 г, 88%). ЖХМС (А): t_R = 0.84 мин; [M+H]⁺ = 531.02.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 8.57 (d, J = 3.2 Гц, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.95-7.98 (m, 1 H), 7.55-7.9 (m, 1 H), 5.32 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 5.21 (dd, J₁ = 2.9 Гц, J₂ = 11.0 Гц), 4.85 (t, J = 5.5 Гц, 1 H), 4.68 (d, J = 47.1 Гц, 2 H), 4.44-4.49 (m, 2 H), 3.93-4.0 (m, 2 H), 3.47-3.53 (m, 2 H), 3.38-3.333 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 2.87-2.91 (m, 1H), 1.62 (s, 6 H)
15

Следующие соединения - примеры получают исходя из Промежуточного соединения 8 и соответствующих аминов в соответствии с методиками,
20 описанными для Примера 2.1.45. Данные ЖХ-МС приведены в Таблице 3 ниже. Условиями ЖХ-МС являются условия ЖХ-МС (А).

Таблица 3

Прим.	Соединение	t _R [мин]	Данные МС m/z [M+H] ⁺	Условия хиральной ВЭЖХ	t _R хирал. [мин]
2.1.45.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.84	531.02		
2.1.47.A	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,3S)-3-фтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.86	543.04	Chiralpak IG B: 40% EtOH время записи хроматограммы: 5 мин	3.4
2.1.48.B	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,3R)-3-фтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	543.03	Chiralpak IG B: 40% EtOH время записи хроматограммы: 5 мин	2.47

Пример 2.1.54.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол

5 1.

4-(4-Хлор-2,3-дифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-((1-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол

10 К суспензии гидрохлорида 1H-имидазол-1-сульфонилазида (0.16 г, 0.71 ммоль, 1.2 экв.) в MeOH (2.0 мл) добавляют K₂CO₃ (0.210 г, 1.2 ммоль, 2.0 экв.) и пентагидрат сульфата меди(II) (0.015 г, 0.059 ммоль, 0.1 экв.) с последующим добавлением гидрохлорида 1-(трифторметил)циклопропан-1-амин (0.1 г, 0.59 ммоль), и смесь перемешивают при к.т. в течение 17 ч. Суспензию добавляют к раствору Промежуточного соединения 8 (0.12 г, 0.44 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (3.0
15 мл) с медью (0.085 г, 1.32 ммоль, 5.0 экв.), AcOH (0.61 мл, 10.6 ммоль, 40 экв.) и насыщ. водн. раствором CuSO₄ (0.54 мл), и перемешивают при к.т. в течение 1.5 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. водн. раствором NH₄Cl (10.0 мл) и водой, разбавляют EA (10.0 мл) и водн. фазу экстрагируют еще один раз EA (10.0 мл). Объединенную органическую фазу экстрагируют насыщ. водн. раствором
20 NaHCO₃ (10 мл), насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с выделением сырого соединения в виде масла. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ(I) дает указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (0.134 г, 82%). ЖХМС (А): t_R = 1.05 мин; [M+H]⁺ = 604.83.

25 2.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (Пример 2.1.54.)

30 К раствору соединения Примера 2.1.54., Стадия 1, (0.128 г, 0.212 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (3.0 мл) добавляют воду (1.5 мл), и реакционную смесь охлаждают до 0°C (ледяную баню). По каплям добавляют ТФУ (0.33 мл, 4.24 ммоль, 20 экв.), и раствор перемешивают при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят 25% раствором NH₄OH (pH = 10) и незамедлительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ(I) с выделением указанного в заголовке продукта

в виде белого твердого вещества (0.098 г, 82%). ЖХМС (А): $t_R = 0.09$ мин; $[M+H]^+ = 564.91$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 8.57 (d, $J = 3.2$ Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 5.33 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 5.21 (dd, $J_1 = 11.3$ Гц, $J_2 = 3.0$ Гц, 1H), 4.77 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.45-4.53 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.48 (t, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.39 (dd, $J_1 = 15.7$ Гц, $J_2 = 11.5$ Гц, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (dd, $J_1 = 3.2$ Гц, $J_2 = 15.7$ Гц, 1H), 1.63-1.83 (m, 4H).

Следующие соединения - примеры получают исходя из Промежуточного соединения 8, 9а, 10а или 11а и соответствующих аминов по аналогии с методиками, описанными для Примера 2.1.54. Стадию 2 осуществляют либо с ТФУ, как описано выше, либо с АсОН, как описано для Примера 3.1.7., Стадия 2. Синтез отобранных соединений - примеров с использованием хиральных аминов приводит к получению смесей диастереомеров, которые разделяют с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ.

Данные ЖХ-МС приведены в Таблице 4 ниже. Условиями ЖХ-МС являются условия ЖХ-МС (А). Также приведены параметры хиральной аналитической ВЭЖХ (I) (условия и время удержания) диастереомеров отобранных соединений - примеров.

Таблица 4

Прим.	Соединение	t_R [мин]	Данные МС m/z [M+H] ⁺	Условия хиральной ВЭЖХ	t_R хирал. [мин]
2.1.54.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пирин-3-ол	0.9	564.91		
2.1.55.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пирин-3-ол	0.93	578.91		
2.1.56.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пирин-3-ол	0.91	566.92		
2.1.57.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-бис(трифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пирин-3-ол	0.98	646.94		
2.1.60.A	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,3R)-3-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пирин-3-ол	0.93	596.95	Chiralpak AD-H В: 30% EtOH время записи хроматограммы: 5	1.38

	н-3-ол			мин	
2.1.60.В	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,3S)-3-фторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.92	596.96	Chiralpak AD-H В: 30% EtOH время записи хроматограммы: 5 мин	2.11
2.1.67.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.95	592.9		
2.1.69.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-((1R,3R,5S)-3-(трифторметил)бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.97	604.85		
2.1.70.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(2-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	1.0	618.86		
2.1.66.А	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3R,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопираноза)-1-(1-((3R,4R)-3-фтортетрагидропиран-4-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.8	558.85	Chiralpak IC В: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	2.89
2.1.66.В	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((3S,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-α-D-галактопираноза)-1-(1-((3S,4S)-3-фтортетрагидропиран-4-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.8	558.85	Chiralpak IC В: 40% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 5 мин	3.4
2.1.73.А	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(4,4-дифтортетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.85	578.14	Chiralcel OJ-H В: 25% MeCN/MeOH (1:1) время записи хроматограммы: 3 мин	1.43 1.96
3.1.59.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.78	537.05		
3.1.29.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.81	537.03		
3.1.52.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(фторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.75	528.90		
3.1.53.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.78	546.97		
4.1.28.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1,1-дифтор-2-	0.88	593.17		

	метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол				
4.1.43.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(дифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.89	604.76		
4.1.53.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- α -D-галактопираноза)-1-(1-(3-дифторметил-3-оксетан-3-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.84	607.05		
4.1.58.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]- α -D-галактопираноза)-1-(1-(3-трифторметил-3-оксетан-3-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]	0.88	624.67		
1.1.58.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.84	561.09		

Пример 2.1.51.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол

1.

4-(4-Хлор-2,3-дифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8aR)-6-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол

10 К раствору Промежуточного соединения 8 (0.1 г, 0.22 ммоль, 1.0 экв.) в ДМФА (2.0 мл) добавляют 1-азидо-1-(дифторметил)циклопропан (14,5% в ТВМЕ, 0.22 г, 0.242 ммоль, 1.1 экв.), йодид меди(I) (0.0042 г, 0.022 ммоль, 0.1 экв.) и DPEA (0.115 мл, 0.661 ммоль, 3.0 экв.), и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 3 ч. Смесь распределяют между EA и водой/NH₄Cl и слои
15 разделяют. Вод. слой экстрагируют (1x) EA и объединенный орг. слой промывают насыщ. водн. раствором NH₄Cl, водой и соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель упаривают при пониженном давлении с выделением сырого соединения. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ/МС (I) дает

целевой продукт в виде бежевого твердого вещества (0.1 г, 77%). ЖХМС (А): $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 587.07$.

2.

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол (Пример 2.1.51.)

10 К раствору соединения Примера 2.1.51., Стадия 1, (99 мг, 0.169 ммоль, 1 экв.) в воде (4.0 мл) добавляют уксусную кислоту (4.0 мл), и раствор перемешивают при 55°C в течение 48 ч. Растворитель удаляют в вакууме и сырое вещество очищают с помощью препаративной ВЭЖХ/МС (I) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.045 г, 49%). ЖХ-МС (А): $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+$: 547.01.

15 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8.50 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 8.2 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 6.02 (t, $J = 55$ Гц, 1 H), 5.18 (dd, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 11.5$ Гц, 1 Гц), 4.64-4.7 (m, 1 H), 4.50 (dd, $J_1 = 6.0$ Гц, $J_2 = 11.5$ Гц, 1 H), 4.15 (d, $J = 2.3$ Гц, 1 H), 4.06 (t, $J = 6.3$ Гц, 1 H), 3.65-3.75 (m, 2 H), 3.41 (dd, $J_1 = 11.3$ Гц, $J_2 = 15.8$ Гц, 1 H), 3.1-3.17 (m, 1 H), 1.54-1.6 (m, 4 H)

20 Следующие соединения - примеры получают исходя из Промежуточного соединения 8, 10a или 11a и соответствующих азидов в соответствии с методиками, описанными для Примера 2.1.51. Стадию 2 осуществляют либо с AcOH, как описано выше, либо с TФУ, как описано для Примера 2.1.54., Стадия 2. Данные ЖХ-МС приведены в Таблице 5 ниже. Условиями ЖХ-МС являются условия ЖХ-МС (А).

Таблица 5

Прим.	Соединение	t_R [мин]	Данные МС m/z [M+H] ⁺
2.1.51.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.84	546.88
3.1.54.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.86	548.99
4.1.51.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.85	591
4.1.54.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.90	608.94

Пример 2.1.49.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(трет-пентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол

5 1.

4-(4-Хлор-2,3-дифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-((1-(трет-пентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол

10 Синтез триазола проводят в коммерческом проточном реакторе непрерывного действия (Varourtec), используя PFA (внутренний объем 2.0 мл) и медный змеевик (внутренний объем 10.0 мл), и регулятор обратного давления (7.0 бар). трет-Амиламин (0.0315 мл, 0.264 ммоль, 1.2 экв., 0.12 М в ДМСО) и диэтиламин (0.165 мл, 1.59 ммоль, 7.2 экв.) растворяют в ДМСО (1.96 мл). Гексафторфосфат 2-азидо-1,3-диметилимидазолиния (95.2 мг, 0.317 ммоль, 1.44 экв., 0.15 М в ДМСО) растворяют в ДМСО (2.15 мл). Оба раствора перекачиваются с расходом 0.063 мл/мин при T= 50°C через PFA змеевик. Смесь на выходе из реактора подают непосредственно в медный змеевик, выдерживаемый при температуре 145°C, вместе с раствором Промежуточного соединения 8 (0.1 г, 0.22 ммоль, 1 экв., 0.05 М в ДМСО/воде), (+)-L-аскорбата натрия (4.41 мг, 0.022 ммоль, 0.1 экв.) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0.00537 мл, 0.033 ммоль, 0.15 экв.) в смеси ДМСО/вода (5/1) (4.3 мл) с расходом 0.125 мл/мин. Смесь на выходе из реактора собирают, разбавляют ЕА (20 мл) и насыщ. водн. раствором NH₄Cl (20 мл). Слои разделяют и органический слой промывают насыщ. водн. раствором NH₄Cl (20 мл) и соляным раствором (20 мл). Слои разделяют и оставшийся водный слой экстрагируют еще один раз ЕА (20 мл). Объединенный органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют в вакууме с выделением сырого соединения, которое очищают с помощью препаративной ВЭЖХ(I) с получением белой пены в качестве указанного в заголовке соединения (0.058 г). ЖХ-МС (А): t_R = 1.05 мин; [M+H]⁺: 567.05.

30 2.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(трет-пентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол (Пример 2.1.49.)

Указанное в заголовке соединение получают из соединения Примера 2.1.49., Стадия 1, в ТФУ по аналогии с Примером 2.1.51., Стадия 2, в виде бесцветного стекла (0.014, 25%). ЖХМС (А): $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 527.01$.

Следующие соединения - примеры получают исходя из Промежуточного соединения 8 и соответствующих аминов в соответствии с методиками, описанными для Примера 2.1.49. Данные ЖХ-МС приведены в Таблице 6 ниже. Условиеми ЖХ-МС являются условия ЖХ-МС (А).

Таблица 6

Прим.	Соединение	t_R [мин]	Данные МС $m/z [M+H]^+$
2.1.49.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(трет-пентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	527.01
2.1.50.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилпентан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.91	541.04

10 Пример 5.1.53.

4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дифторбензонитрил

1. *1.*

15 *4-(4-Бром-2,3-дифторфенил)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол*

Указанное в заголовке соединение получают из Промежуточного соединения 11а и 3-(дифторметил)оксетан-3-амина по аналогии с Примером 2.1.51., Стадия 1, в виде светло-зеленого стекла (0.21, 65%). ЖХМС (А): $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 647.09$.

2. *2.*

25 *4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-8-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дифторбензонитрил*

К смеси соединения Примера 5.1.53., Стадия 1, (0.15 г, 0.232 ммоль, 1.0 экв.) и цианида меди(I) (0.042 г, 0.463 ммоль, 2.0 экв.) в ДМФА (3.0 мл) добавляют йодид меди(I) (0.0004 г, 0.0232 ммоль, 0.1 экв.), и полученный в результате желтый раствор перемешивают при 120°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т. и гасят ЕА и водой. Фазы разделяют, органическую фазу

промывают соляным раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают с помощью ISCO с выделением (0.112 г, 81%) целевого продукта в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (А): $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 593.99$.

5 3.

4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дифторбензонитрил (Пример 5.1.53.)

10 Указанное в заголовке соединение получают из соединения Примера 5.1.53., Стадия 2, в ТФУ по аналогии с Примером 2.1.51., Стадия 2, в виде бесцветного стекла (0.087, 65%). ЖХМС (А): $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 554.16$.

1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ : 8.63 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 6.57 (t, $J = 54.5$ Гц), 5.19-5.24 (m, 3 H), 5.15 (dd, $J_1 = 2.3$ Гц, $J_2 = 7.7$ Гц, 2H), 4.70 (m, 1 H), 4.53 (dd, $J_1 = 5.9$ Гц, $J_2 = 11.5$ Гц 2 H, 1H), 4.15 (d, $J = 2.4$ Гц, 1 H), 4.07-4.10 (m, 1 H), 3.67-3.76 (m, 2 H), 3.46 (dd, $J_1 = 15.8$ Гц, $J_2 = 11.9$ Гц, 1 H), 3.15-3.19 (m, 1 H).

20 Следующие соединения - примеры получают исходя из Промежуточного соединения 11a и соответствующих аминов в соответствии с методиками, описанными для Примера 5.1.53. Стадию 3 осуществляют либо с ТФУ, как описано выше, либо с AcOH, как описано для Примера 3.1.7., Стадия 2. Данные ЖХ-МС приведены в Таблице 7 ниже. Условиями ЖХ-МС являются условия ЖХ-МС (А).

Таблица 7

Прим.	Соединение	t_R [мин]	Данные МС $m/z [M+H]^+$
5.1.53.	4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дифторбензонитрил	0.77	554.16
5.1.58.	2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил	0.82	572.17
5.1.6.	2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил	0.75	518.22
5.1.43.	4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(1-(дифторметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дифторбензонитрил	0.85	552.21
5.1.66CD.	2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R*,4S*))-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил [1-(1,2,3-тридезоксид-2-метокси-3-[4-(4-циано-2,3-дифторфенил)-1H-	0.77	550.28

	1,2,3-триазол-1-ил]- α -D-галактопираноза)-1-(1-((3R*,4S*)-3-фтортетрагидропиран-4-ил)-1H-триазол-4-ил)-метан]		
--	---	--	--

Пример 1.2.34.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол

1.

2-(1-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-метокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-6-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2-ол

2-Метилбут-3-ин-2-ол (0.017 г, 0.2 ммоль, 1 экв.) и Промежуточное соединение 18a (90.1 мг, 0.2 ммоль) растворяют в ДМФА (2 мл) и добавляют йодид меди(I) (3.89 мг, 0.02 ммоль, 0.1 экв.) и DIPEA (0.10 мл, 0.6 ммоль, 3.0 экв.). Смесь перемешивают при к.т. в течение 15 ч, затем фильтруют и незамедлительно очищают с помощью преп. ВЭЖХ/МС (I) с выделением целевого соединения (0.094 г, 88%). ЖХМС (A): $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 535.23$.

2.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол (Пример 1.2.34.)

К раствору соединения Примера 1.2.34., Стадия 1, (0.094, 0.18 ммоль) в ТГФ (6.0 мл) добавляют смесь АсОН/вода (1/1, 10 мл), и раствор перемешивают при 65°C в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяют между ЕА и водн. насыщ. раствором NaHCO_3 . Слои разделяют и водн. фазу экстрагируют ЕА (2 x 15 мл), объединенную органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ/МС (I) с выделением целевого продукта (0.072 г, 83%). ЖХМС (A): $t_R = 0.73$ мин; $[M+H]^+ = 495.20$.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8.47 (d, $J = 3.3$ Гц, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.15 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 5.21 (dd, $J^1 = 2.8$ Гц, $J^2 = 11.5$ Гц, 1 H), 5.09 (dd, $J^1 = 11.5$ Гц, $J^2 = 15.1$ Гц, 1 H), 4.85-4.75 (m, 2 H), 4.59 (dd, $J^1 = 6.5$ Гц, $J^2 = 11.5$ Гц, 1 H), 4.25-4.21 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H).

Следующие соединения - примеры получают исходя из Промежуточного соединения 17a или 18a и соответствующих алкинов в соответствии с методиками,

описанными для Примера 1.2.34. Данные ЖХ-МС приведены в Таблице 8 ниже. Условиями ЖХ-МС являются условия ЖХ-МС (А).

Таблица 8

Прим.	Соединение	t _R [мин]	Данные МС m/z [M+H] ⁺
1.2.31.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	507.20
1.2.32.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.89	505.23
1.2.33.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.78	521.21
1.2.34.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.73	495.20
1.2.6.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.77	507.20
1.2.35.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.71	537.23
1.2.36.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.74	493.17
1.2.4.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.74	507.23
1.2.37.	<i>трет</i> -бутил 4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат	0.97	660.38
1.2.38.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.80	521.22
1.2.39.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.66	560.32
2.2.31.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.78	527.16
2.2.32.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.91	525.17
2.2.33.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.80	541.18
2.2.34.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.75	515.14
2.2.6.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.80	527.17
2.2.35.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.74	557.18
2.2.36.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	513.13
2.2.4.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	527.24

2.2.37.	<i>трет</i> -бутил (4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат	0.98	680.27
2.2.38.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.82	551.20
2.2.39.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.68	580.27

Следующие соединения - примеры получают / могут быть получены исходя из Промежуточного соединения 18а, 19а или 20а и соответствующих алкинов в соответствии с методиками, описанными для Примера 1.2.34. Данные ЖХ-МС приведены в Таблице 9 ниже. Условиями ЖХ-МС являются условия ЖХ-МС (А).

Таблица 9

Прим.	Соединение	t _R [мин]	Данные МС m/z [M+H] ⁺
3.2.31.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.73	511.19
3.2.32.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	509.21
3.2.33.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	525.24
3.2.34.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.71	499.21
3.2.6.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.75	511.21
3.2.35.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.69	541.23
3.2.36.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.71	497.02
3.2.4.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.72	511.2
3.2.38.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.78	525.24
3.2.37.	<i>трет</i> -бутил (4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат	0.95	664.36
3.2.39.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.63	564.33
2.2.12.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.90	522.97
2.2.23.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	511.2
2.2.13.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-	0.91	525.21

	-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол		
2.2.83.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(3,3-дифторциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.88	547.16
2.2.84.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.95	587.23
2.2.51.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-(диформетил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.87	547.17
2.2.85.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.82	563.13
2.2.46.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-(форметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.86	528.79
2.2.54.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-(триформетил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.92	564.83
2.2.86.	<i>трет</i> -бутил ((1S,3S)-3-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)карбамат	0.92	625.81
2.2.87.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-((1S,3S)-3-аминоциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.65	526.02
3.2.23.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.83	494.9
3.2.13.	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.86	508.9
3.2.12.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.85	506.88
4.2.31.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.77	573.17
4.2.32.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.9	569.23
4.2.33.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.8	585.2
4.2.34.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.75	559.15
4.2.6.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.79	571.19
4.2.35.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидроксиетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.73	601.21
4.2.36.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	557.17
4.2.4.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.76	573.19
4.2.38.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол	0.82	585.19
4.2.37.	<i>трет</i> -бутил (4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил	0.98	724.25

	л)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат		
4.2.39.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.69	623.97
4.2.23.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклопропил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.88	554.8
4.2.13.	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклобутил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.91	568.8
4.2.12.	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ол	0.9	566.97

II. Биологические анализы

Оценка ингибирующей активности соединений (IC₅₀)

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

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

Планшеты инкубируют в течение 3 часов при 4°C, затем промывают холодным буфером для анализа (3x50 мкл), и инкубируют в течение 1 часа с 25 мкл/лунку раствора стрептавидин-пероксидазы (разбавленного в буфере для анализа до 80 нг/мл) при 4°C с последующими дополнительными стадиями промывки буфером для анализа (3x50 мкл). В заключение, добавляют 25 мкл/лунку субстрата ABTS. Через 30 – 45 минут регистрируют ОП (410 нм), и рассчитывают значения IC₅₀.

Рассчитанные значения IC₅₀ могут колебаться в зависимости от дня проведения анализа. Колебания такого рода известны специалистам в данной области техники. Значения IC₅₀ из нескольких измерений приведены в виде геометрических средних значений.

Активность в отношении hGal-3 (IC₅₀ в мкМ)

Таблица 10

Пример	Gal-3 IC ₅₀	Пример	Gal-3 IC ₅₀	Пример	Gal-3 IC ₅₀	Пример	Gal-3 IC ₅₀
1.1.1.	0.05	1.1.2.	0.04	1.1.3.	0.04	1.1.4.	0.04
1.1.5.	0.05	1.1.6.	0.04	1.1.7.	0.06	1.1.8.	0.05
1.1.9.	0.07	1.1.10.	0.06	1.1.11.	0.04	1.1.12.	0.05
1.1.13.	0.03	1.1.14.	0.04	1.1.15.	0.03	1.1.16.	0.05
1.1.17.	0.11	1.1.18.	0.05	1.1.19.	0.02	1.1.20.	0.05
1.1.21.	0.04	1.1.22.	0.04	1.1.23.	0.02	1.1.24.	0.08
1.1.25.	0.04	1.1.26.	0.06	1.1.27.	0.03	2.1.7.	0.06
2.1.28.	0.04	2.1.4.	0.04	2.1.5.	0.06	2.1.11.	0.05
2.1.8.	0.03	2.1.9.	0.04	2.1.10.	0.06	2.1.12.	0.05
2.1.13.	0.02	2.1.6.	0.04	2.1.14.	0.05	2.1.29.	0.06
2.1.15.	0.05	2.1.16.	0.09	2.1.17.	0.16	2.1.18.	0.04
2.1.19.	0.04	2.1.20.	0.06	2.1.21.	0.05	2.1.22.	0.05
2.1.23.	0.02	2.1.24.	0.08	2.1.25.	0.05	2.1.26.	0.1
2.1.27.	0.03	3.1.5.	0.06	3.1.4.	0.06	3.1.7.	0.12
3.1.12.	0.06	3.1.11.	0.04	3.1.25.	0.04	3.1.24.	0.09
3.1.15.	0.05	3.1.18.	0.09	3.1.16.	0.12	3.1.27.	0.03
3.1.19.	0.06	3.1.21.	0.06	3.1.22.	0.06	3.1.23.	0.05
4.1.6.	0.04	4.1.13.	0.02	4.1.12.	0.04	4.1.21.	0.07
4.1.4.	0.04	4.1.3.	0.04				
2.1.40.	0.05	2.1.41.	0.13	2.1.42.	0.04	2.1.43.	0.02
2.1.44.	0.03	2.1.46.	0.03	3.1.26.	0.07	3.1.14.	0.06
3.1.13.	0.03	3.1.44	0.04	3.1.82.	0.05	3.1.62.	0.06
3.1.51.	0.04	4.1.15.	0.05	4.1.19.	0.05	4.1.22.	0.07
4.1.23.	0.03	4.1.44.	0.04	4.1.24.	0.13	4.1.29.	0.05
2.1.65.A	0.06	2.1.52.	0.02	2.1.53.	0.02	2.1.58.	0.02
2.1.59.	0.05	2.1.62.	0.03	2.1.63.A	0.06	2.1.63.B	0.04
2.1.64.A	0.03	2.1.64.B	0.03	2.1.66.C	0.02	2.1.66.D	0.01
2.1.68.A	0.03	2.1.68.B	0.02	2.1.71.	0.05	2.1.72.	0.05
2.1.74.A	0.01	2.1.74.B	0.04	2.1.74.C	0.06	2.1.74.D	0.07
2.1.75.	0.05	2.1.76.	0.02	2.1.77.A	0.03	2.1.77.B	0.03
2.1.78.A	0.04	2.1.78.B	0.02	2.1.79.A	0.02	2.1.79.B	0.03
2.1.79.CD	0.06	2.1.80.A	0.02	2.1.80.B	0.03	2.1.81.B	0.04
2.1.81.C	0.06	2.1.81.D	0.06	2.1.88.A	0.03	2.1.88.B	0.03
2.1.88.C	0.05	2.1.88.D	0.04	2.1.89.A	0.01	2.1.89.B	0.02
2.1.90.A	0.03	2.1.90.B	0.02				
3.1.6.	0.05	3.1.46.	0.07	3.1.43.	0.03	3.1.28.	0.03

3.1.40.	0.07	3.1.55.	0.04	3.1.58.	0.04	3.1.66.C	0.04
3.1.66.D	0.02	4.1.46.	0.03	4.1.59.	0.03	4.1.52.	0.03
4.1.62.	0.02	4.1.25.	0.05	4.1.55.	0.03	4.1.40.	0.06
4.1.64.A	0.03	4.1.64.B	0.05	4.1.14.	0.06	4.1.79.CD	0.07
4.1.63.AB	0.07	4.1.88.AB	0.03	1.1.53.	0.02	2.1.45.	0.04
2.1.47.A	0.03	2.1.47.B	0.03	2.1.54.	0.03	2.1.55.	0.02
2.1.56.	0.05	2.1.57.	0.5	2.1.60.A	0.02	2.1.60.B	0.04
2.1.67.	0.04	2.1.69.	0.04	2.1.70.	0.05	2.1.66.A	0.01
2.1.66.B	0.04	2.1.73.A	0.03	2.1.73.B	0.06	3.1.59.	0.04
3.1.29.	0.03	3.1.52.	0.03	3.1.53.	0.02	4.1.28.	0.05
4.1.43.	0.03	4.1.53.	0.02	4.1.58.	0.02	1.1.58.	0.03
2.1.51.	0.02	3.1.54.	0.05	4.1.51.	0.03	4.1.54.	0.03
		2.1.49.	0.03	2.1.50.	0.07	5.1.53.	0.06
5.1.58.	0.07	5.1.6.	0.07	5.1.43.	0.03	5.1.66.CD	0.03
1.2.31.	0.06	1.2.32.	0.06	1.2.33.	0.11	1.2.34.	0.08
1.2.6.	0.04	1.2.35.	0.07	1.2.36.	0.08	1.2.4.	0.04
1.2.37.	0.02	1.2.38.	0.03	1.2.39.	0.06	2.2.31.	0.09
2.2.32.	0.05	2.2.33.	0.08	2.2.34.	0.07	2.2.6.	0.03
2.2.35.	0.06	2.2.36.	0.09	2.2.4.	0.05	2.2.37.	0.07
2.2.38.	0.03	2.2.39.	0.07	3.2.31.	0.1	3.2.32.	0.06
3.2.33.	0.09	3.2.34.	0.44	3.2.6.	0.07	3.2.35.	0.06
3.2.36.	0.13	3.2.4.	0.1	3.2.38.	0.05	3.2.37.	0.04
3.2.39.	0.05						
2.2.12.	0.05	2.2.23.	0.06	2.2.13.	0.03	2.2.83.	0.16
2.2.84.	0.24	2.2.51.	0.06	2.2.85.	0.17	2.2.46.	0.06
2.2.54.	0.07	2.2.86.	0.06	2.2.87.	0.12	3.2.23.	0.08
3.2.13.	0.08	3.2.12.	0.04	3.2.31.	0.09	4.2.32.	0.06
4.2.33.	0.1	4.2.34.	0.1	4.2.6.	0.07	4.2.35.	0.07
4.2.36.	0.13	4.2.4.	0.07	4.2.38.	0.05	4.2.23.	0.05
4.2.37.	0.05	4.2.13.	0.05	4.2.39.	0.06	4.2.12.	0.09

Активность в отношении hGal-1 IC₅₀ (мкМ)

Таблица 11

Пример	Gal-1 IC ₅₀	Пример	Gal-1 IC ₅₀	Пример	Gal-1 IC ₅₀	Пример	Gal-1 IC ₅₀
1.1.1.	2.61	1.1.2.	6.46	1.1.3.	3.15	1.1.4.	2.57
1.1.5.	2.57	1.1.6.	2.21	1.1.7.	5.1	1.1.8.	4.01
1.1.9.	44.01	1.1.10.	4.37	1.1.11.	2.09	1.1.12.	4.15

1.1.13.	1.45	1.1.14.	2.61	1.1.15.	1.76	1.1.16.	3.69
1.1.17.	5	1.1.18.	1.47	1.1.19.	0.67	1.1.20.	3.44
1.1.21.	0.84	1.1.22.	0.69	1.1.23.	1.06	1.1.24.	5.04
1.1.25.	3.95	1.1.26.	17.1	1.1.27.	1.41	2.1.7.	2.95
2.1.28.	0.78	2.1.4.	3.05	2.1.5.	2.25	2.1.11.	2.51
2.1.8.	4.43	2.1.9.	1.67	2.1.10.	2.26	2.1.12.	3.25
2.1.13.	0.69	2.1.6.	0.76	2.1.14.	3.45	2.1.29.	2.1
2.1.15.	1.71	2.1.16.	5.93	2.1.17.	11.5	2.1.18.	2.81
2.1.19.	0.63	2.1.20.	2.06	2.1.21.	0.9	2.1.22.	0.68
2.1.23.	1.09	2.1.24.	6.7	2.1.25.	1.96	2.1.26.	7.86
2.1.27.	0.7	3.1.5.	0.6	3.1.4.	0.81	3.1.7.	1.2
3.1.12.	0.95	3.1.11.	0.89	3.1.25.	1.55	3.1.24.	2.08
3.1.15.	0.46	3.1.18.	1.39	3.1.16.	1.11	3.1.27.	0.14
3.1.19.	0.26	3.1.21.	0.77	3.1.22.	0.42	3.1.23.	0.39
4.1.6.	1.46	4.1.13.	2.2	4.1.12.	3.92	4.1.21.	1.53
4.1.4.	2.93	4.1.3.	4.7				
2.1.40.	1.63	2.1.41.	9.17	2.1.42.	1.83	2.1.43.	0.61
2.1.44.	2.1	2.1.46.	1.07	3.1.26.	0.76	3.1.14.	0.7
3.1.13.	0.29	3.1.44.	0.8	3.1.82.	0.37	3.1.62.	0.81
3.1.51.	0.24	4.1.15.	2.41	4.1.19.	1.82	4.1.22.	1.14
4.1.23.	1.8	4.1.44.	3.3	4.1.24.	28.4	4.1.29.	3.63
2.1.65.A	1.8	2.1.52.	0.65	2.1.53.	0.42	2.1.58.	0.47
2.1.59.	2.37	2.1.62.	1.2	2.1.63.A	2.17	2.1.63.B	2
2.1.64.A	0.94	2.1.64.B	2.34	2.1.66.C	0.95	2.1.66.D	0.78
2.1.68.A	1.1	2.1.68.B	0.67	2.1.71.	0.67	2.1.72.	0.48
2.1.74.A	0.45	2.1.74.B	1.62	2.1.74.C	3.94	2.1.74.D	3.54
2.1.75.	2.78	2.1.76.	0.81	2.1.77.A	0.76	2.1.77.B	0.59
2.1.78.A	0.36	2.1.78.B	0.24	2.1.79.A	1.51	2.1.79.B	3.16
2.1.79.CD	3.48	2.1.80.A	1.02	2.1.80.B	1.74	2.1.81.B	3.05
2.1.81.C	2.92	2.1.81.D	2.18	2.1.88.A	1.77	2.1.88.B	0.92
2.1.88.C	1.68	2.1.88.D	2.27	2.1.89.A	0.1	2.1.89.B	0.87
2.1.90.A	1.13	2.1.90.B	0.91				
3.1.6.	0.19	3.1.46.	0.4	3.1.43.	0.21	3.1.28.	0.29
3.1.40.	0.26	3.1.55.	0.18	3.1.58.	0.2	3.1.66.C	0.27
3.1.66.D	0.31	4.1.46.	1.94	4.1.59.	2.03	4.1.52.	0.85
4.1.62.	2.03	4.1.25.	3.22	4.1.55.	1.48	4.1.40.	1.03
4.1.64.A	1.74	4.1.64.B	1.81	4.1.14.	1.36	4.1.79.CD	4.96
4.1.63.AB	3.19	4.1.88.AB	2.45	1.1.53.	0.52	2.1.45.	1.49

2.1.47.A	1.37	2.1.47.B	1.2	2.1.54.	0.7	2.1.55.	0.62
2.1.56.	0.82	2.1.57.	28.1	2.1.60.A	0.69	2.1.60.B	1.19
2.1.67.	1.03	2.1.69.	0.47	2.1.70.	0.83	2.1.66.A	0.57
2.1.66.B	2.9	2.1.73.A	1.4	2.1.73.B	1.2	3.1.59.	0.52
3.1.29.	0.76	3.1.52.	0.24	3.1.53.	0.13	4.1.28.	1.02
4.1.43.	0.96	4.1.53.	0.65	4.1.58.	1.07	1.1.58.	0.8
2.1.51.	0.83	3.1.54.	0.28	4.1.51.	1.29	4.1.54.	1.17
		2.1.49.	1.33	2.1.50.	1.6	5.1.53.	1.35
5.1.58.	1.91	5.1.6.	3.99	5.1.43.	1.32	5.1.66.CD	1.6
1.2.31.	3.76	1.2.32.	5.13	1.2.33.	5.7	1.2.34.	5.33
1.2.6.	2.97	1.2.35.	4.5	1.2.36.	7.71	1.2.4.	2.46
1.2.37.	9.4	1.2.38.	2.65	1.2.39.	11	2.2.31.	2.63
2.2.32.	3.81	2.2.33.	4.78	2.2.34.	5.12	2.2.6.	1.17
2.2.35.	3.91	2.2.36.	3.16	2.2.4.	1.48	2.2.37.	13.1
2.2.38.	1.4	2.2.39.	6.07	3.2.31.	0.73	3.2.32.	1.15
3.2.33.	1.25	3.2.34.	0.72	3.2.6.	0.58	3.2.35.	0.86
3.2.36.	2.14	3.2.4.	0.65	3.2.38.	0.47	3.2.37.	1.72
3.2.39.	0.81						
2.2.12.	3.4	2.2.23.	1.71	2.2.13.	1.51	2.2.83.	8.8
2.2.84.	11	2.2.51.	2.55	2.2.85.	5.4	2.2.46.	2.3
2.2.54.	2.46	2.2.86.	2.57	2.2.87.	7.15	3.2.23.	0.3
3.2.13.	0.67	3.2.12.	0.97	4.2.31.	2.55	4.2.32.	2.68
4.2.33.	4.11	4.2.34.	5.49	4.2.6.	2.53	4.2.35.	4.6
4.2.36.	5.91	4.2.4.	4.64	4.2.38.	2.26	4.2.23.	2.48
4.2.37.	11.3	4.2.13.	1.93	4.2.39.	2.19	4.2.12.	3.31

Соединения настоящего изобретения можно дополнительно охарактеризовать в отношении их действенности/селективности в анализах конкурентного связывания, используя, например, Gal-1, Gal-2, Gal-4N, Gal-4C, Gal-8N, Gal-8C, Gal-9N, Gal-9C, Gal-10 в качестве зондов; в отношении их действенности, используя клеточные анализы на основе явления импеданса, позволяющие измерять подавление Gal-3-индуцируемых изменений формы клеток; в отношении их способности ингибировать активацию звездчатых клеток печени или ингибировать апоптоз Т-клеток; в отношении их действенности в анализах теплового сдвига, позволяющих измерять способность соединений предотвращать термическую денатурацию очищенного Gal-3 или Gal-3 в клетках, в том числе в клетках крови и органов; в отношении их способности ингибировать

внутриклеточный рекрутинг Gal-3 к местам повреждения органелл (Stegmaug и др., 2019; doi.org/10.1038/s41598-019-38497-8); или в отношении их профиля термодинамического и кинетического взаимодействия с Gal-3 с использованием обычных анализов, хорошо известных в данной области техники, например, с использованием анализов поверхностного плазменного резонанса (Biacore) или анализов изотермической калориметрии (ИТС), позволяющих измерять энтальпию связывания, энтропию связывания, аффинность связывания, скорость ассоциации и скорость диссоциации при взаимодействии Gal-3 с соединением.

Соединения настоящего изобретения можно дополнительно охарактеризовать в отношении их общих фармакокинетических и фармакологических свойств, используя обычные анализы, хорошо известные в данной области техники; например, в отношении их свойств касательно лекарственной безопасности и/или токсикологических свойств, используя обычные анализы, хорошо известные в данной области техники, например, касающиеся ингибирования ферментов цитохрома P450 и зависимого от времени ингибирования, активации прегнан-Х-рецептора (PXR), связывания глутатиона, или их способности связываться с различными белками, используя, например, анализ связывания с белками плазмы, или их способности проникать в клетки крови, используя, например, анализ определения коэффициента распределения концентрации в крови к концентрации в плазме; например, их *in vitro* метаболической стабильности, используя анализ с микросомами печени (человека) или анализ со свежими гепатоцитами (человека); или их проникающей способности, используя, например, клеточный анализ с Caco-2 (клеточная линия карциномы толстой кишки человека) или с MDCK (клеточная линия Мадин-Дарби почек собак); или касательно их способности проникать через гематоэнцефалический барьер, используя, например, анализ с субстратом Р-гликопротеина 1 человека (MDR 1), или касательно их биодоступности у различных видов (таких как крыса или собака).

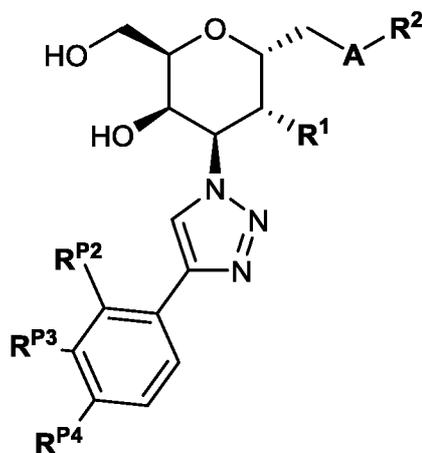
Соединения настоящего изобретения можно дополнительно охарактеризовать в отношении их безопасности для сердечно-сосудистой системы, используя, например, анализ с кардиомиоцитами человека, полученными из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC), или их влияния на канал Kv11.1, канал ионов калия, кодируемый геном *альфа*-субъединицы калиевого канала человека (hERG канал), используя, например, измерение

методом пэтч-кламп влияния на токи hERG K⁺ в анализе с клетками яичника китайского хомячка (СНО).

Соединения настоящего изобретения можно дополнительно охарактеризовать в отношении их влияния на жизнеспособность клеток, используя коммерческий CellTiter-Glo люминесцентный анализ для количественного определения клеточного АТФ в качестве маркера метаболически активных клеток. Соединения можно дополнительно оценить на предмет их цитотоксического действия, используя флуоресцентные маркерные красители для мечения и количественного определения живых клеток в присутствии мертвых клеток.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I)



5

Формула (I),

где

 R^{P2} представляет собой галоген; R^{P3} представляет собой галоген; R^{P4} представляет собой галоген, метил или циано;

10

 R^1 представляет собой

- гидрокси;
- C_{1-4} -алкокси;
- $-O-CO-C_{1-3}$ -алкил;
- $O-CO-NH-R^{N11}$, где R^{N11} представляет собой водород или C_{1-3} -алкил;
- $-O-CH_2-C_1$ -фторалкил;
- $-O-CH_2-НЕТ^1$, где **НЕТ¹** представляет собой 5-членный гетероарил, где

15

указанный 5-членный гетероарил независимо является незамещенным или монозамещенным посредством метила; или

- $-O-CH_2-CO-R^{1X}$, где R^{1X} представляет собой

20

- -гидрокси;
- C_{1-3} -алкокси;
- морфолин-4-ил; или

❖ $-NR^{N21}R^{N22}$, где R^{N21} и R^{N22} оба независимо представляют собой водород или метил; или R^{N21} и R^{N22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены,

25

образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из

азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил является монозамещенным посредством гидрокси;

A представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил; и

• **R²** представляет собой разветвленный C₃₋₆-алкил, где указанный разветвленный C₃₋₆-алкил является

- монозамещенным посредством гидрокси,
- монозамещенным посредством -CO-O-C₁₋₄-алкила, или
- монозамещенным посредством C₁-фторалкила;

• или **R²** представляет собой насыщенную 3-8-членную моно- или бициклическую группу, где указанная моно- или бициклическая группа представляет собой

- ❖ моноциклический C₃₋₆-циклоалкил,
- ❖ моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода,

- ❖ мостиковый бициклический C₅₋₈-циклоалкил,
- ❖ конденсированный бициклический C₆₋₈-циклоалкил,
- ❖ спиробициклический C₆₋₈-циклоалкил, или
- ❖ спиробициклический 7- или 8-членный гетероциклоалкил, содержащий один кольцевой атом кислорода;

где указанная моноциклическая или бициклическая группа независимо является

- незамещенной;
- монозамещенной посредством гидрокси;
- монозамещенной посредством C₁₋₃-алкила;
- монозамещенной посредством C₁₋₃-алкокси;
- монозамещенной посредством -C₁₋₃-алкилен-OH;
- монозамещенной посредством -C₁₋₃-алкилен-O-C₁₋₃-алкила;
- монозамещенной посредством C₁-фторалкила;
- монозамещенной посредством -NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} представляет собой

водород, и R^{N2} представляет собой водород или -CO-O-C₁₋₄-алкил;

- моно- или дизамещенной посредством фтора;
- дизамещенной, где один заместитель представляет собой гидрокси, а другой представляет собой C₁₋₃-алкил; или

➤ тризамещенной, где два из указанных заместителей представляют собой фтор, а оставшийся заместитель представляет собой C_{1-3} -алкил или $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5

2. Соединение по п. 1, где

➤ R^{P2} представляет собой фтор или хлор;

➤ R^{P3} представляет собой фтор или хлор; и

➤ R^{P4} представляет собой галоген, метил или циано.

10

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, где

➤ R^{P2} представляет собой фтор;

➤ R^{P3} представляет собой фтор; и

15

➤ R^{P4} представляет собой фтор, хлор, бром или метил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп. 1 - 3, где R^1 представляет собой метокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

20

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где **A** представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил, где R^2 присоединен к положению 1 указанного [1,2,3]триазол-1,4-диила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

25

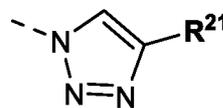
6. Соединение по любому из пп. 1 - 4; где **A** представляет собой [1,2,3]триазол-1,4-диил, где R^2 присоединен к положению 4 указанного [1,2,3]триазол-1,4-диила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

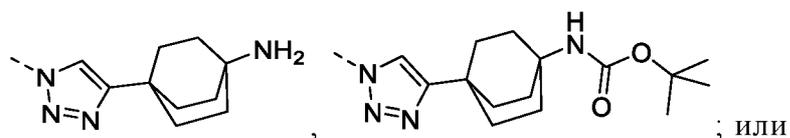
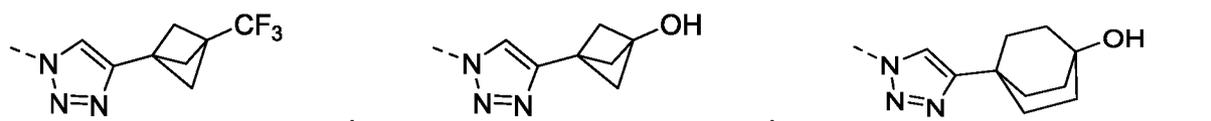
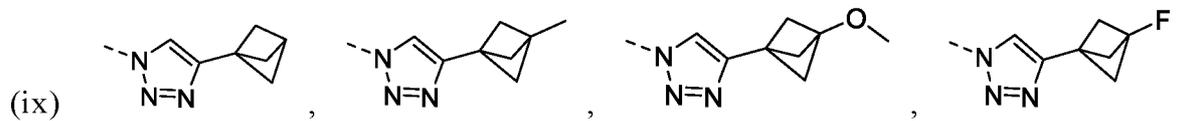
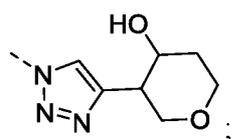
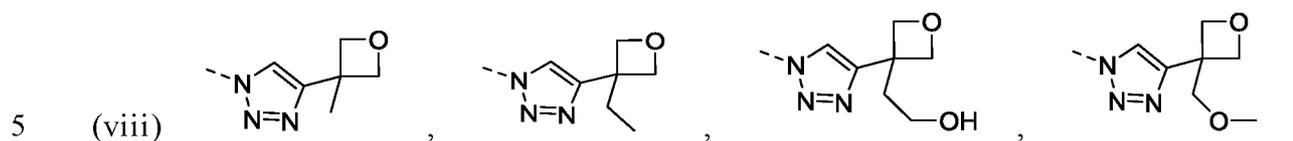
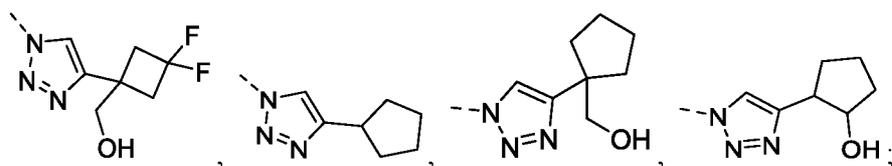
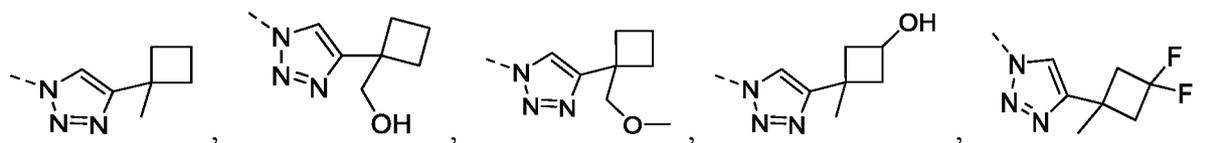
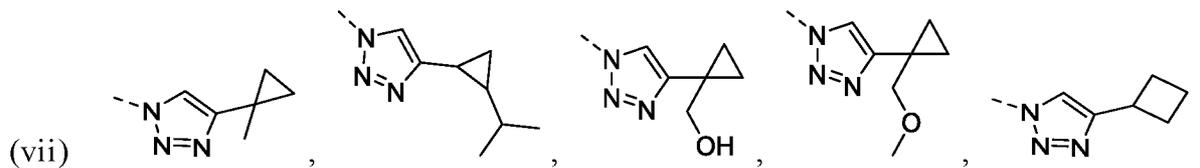
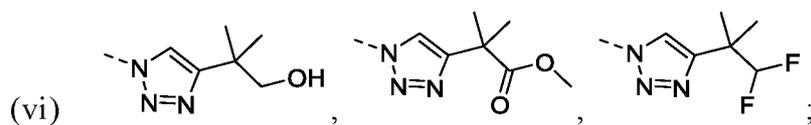
30

7. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где

d) группа **A- R^2** представляет собой группу



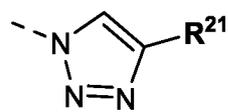
, выбранную из:



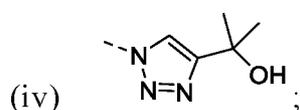
; или

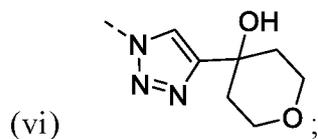
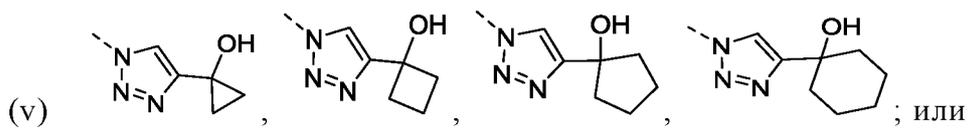


или

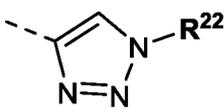
е) группа $A-R^2$ представляет собой группу

, выбранную из:

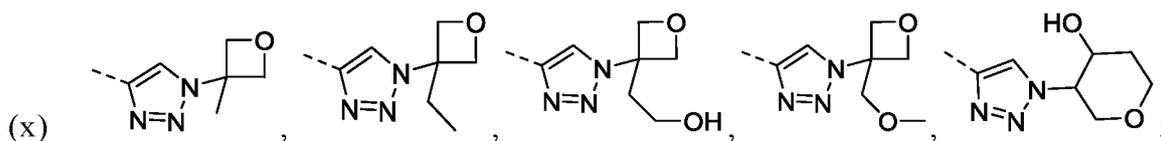
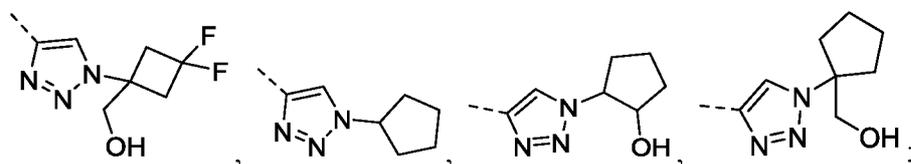
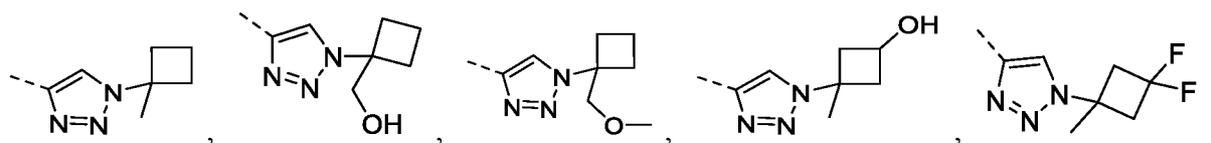
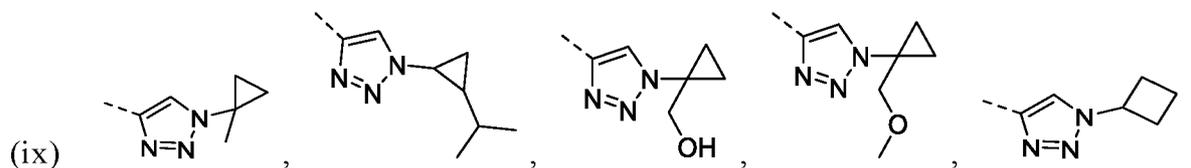
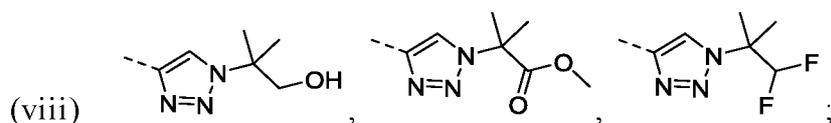




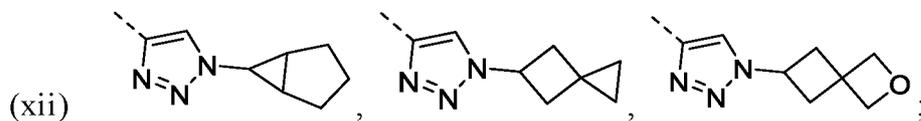
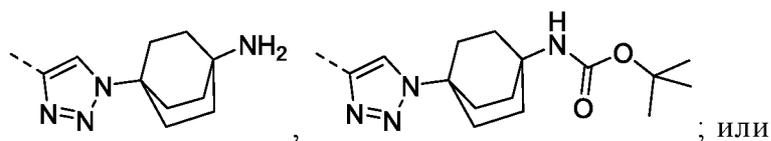
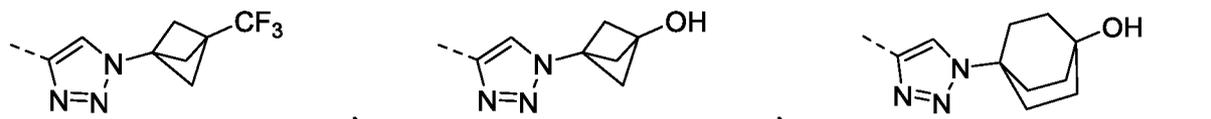
или

f) группа $A-R^2$ представляет собой группу , выбранную из:

5



10



или его фармацевтически приемлемая соль.

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

метил

2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропаноат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-((1R,2S)-2-изопропилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(метоксиметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидрокси метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил) метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидрокс иметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил) метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((1-((1R,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(г идроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триаз ол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксим етил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)ме тил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)ме тил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)мет ил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

метил

10 2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилпропаноат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(2-изопропилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(метоксиметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1R,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(метоксиметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(1-(метоксиметил)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((1-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

трет-бутил

20 (4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-((4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-циклопентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

трет-бутил

20 (4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-циклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гидроксициклопентил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(3-метилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-гидроксициклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(3-этилоксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

трет-бутил

25 (4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол; или

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((4-(1-метилциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(фторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

20 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4R)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3S,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

25 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-3,3-дифтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

30 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-3,3-дифтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((R)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((S)-4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

5 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

10 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3R,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-((3S,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

15 (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-6-(1-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-5-метокси-6-((1-(3-(трифторметил)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол;

2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил; или

25 2,3-дифтор-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

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

12. Соединение по любому из пп. 1 - 9, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для предотвращения или лечения фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; острого повреждения почек и хронического заболевания почек; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; интерстициальных заболеваний и нарушений легких; клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований; воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений; заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта; заболеваний и нарушений поджелудочной железы; заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом; заболеваний и нарушений головного мозга; невропатической боли и периферической невропатии; глазных заболеваний и нарушений; или отторжения трансплантата.

13. Применение соединения по любому из пп. 1 - 9, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; острого повреждения почек и хронического заболевания почек; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; интерстициальных заболеваний и нарушений легких; клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований; воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений; заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта; заболеваний и нарушений поджелудочной железы; заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом; заболеваний и нарушений головного мозга; невропатической боли и периферической невропатии; глазных заболеваний и нарушений; или отторжения трансплантата.

14. Способ профилактики или лечения фиброза органов; заболеваний и нарушений печени; острого повреждения почек и хронического заболевания почек; сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений; интерстициальных заболеваний и нарушений легких; клеточно-пролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований; воспалительных и аутоиммунных

заболеваний и нарушений; заболеваний и нарушений желудочно-кишечного тракта; заболеваний и нарушений поджелудочной железы; заболеваний и нарушений, ассоциированных с аномальным ангиогенезом; заболеваний и нарушений головного мозга; невропатической боли и периферической невропатии;

5 глазных заболеваний и нарушений; или отторжения трансплантата; включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1 - 9, или его фармацевтически приемлемой соли.