

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

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

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

Gal-3 широко поширений в організмі, але рівень експресії різниться у різних органах. Залежно від його позаклітинної або внутрішньоклітинної локалізації, він може виявляти широкий спектр біологічних функцій, включаючи імуномодуляцію, взаємодію хазяїн-патоген, ангіогенез, міграцію клітин, загоєння ран та апоптоз (Sundblad V. та інші, *Histol Histopathol* 2011; 26: 247-265). Gal-3 експресується на високому рівні в багатьох пухлинах і типах клітин людини, таких як мієлоїдні клітини, запальні клітини (макрофаги, гладкі клітини, нейтрофіли, Т-клітини, еозинофіли тощо), фібробласти та кардіоміоцити (Zhong X. та інші, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019; 46:197-20), що вказує на те, що Gal-3 залучений до регулювання запальних та фіброзуючих процесів (Henderson NC. та інші, *Immunological Reviews* 2009; 230: 160-171; Sano H. та інші, *J Immunol.* 2000; 165(4):2156-64). Крім того, рівні експресії білка Gal-3 підвищують регулюються при певних патологічних станах, таких як новоутворення та запалення (Chiariotti L. та інші, *Glycoconjugate Journal* 2004 19, 441-449; Farhad M. та інші, *Oncol Immunology* 2018, 7:6, e1434467).

Існує кілька ліній доказів, що підтверджують функціональне залучення Gal-3 у розвиток запальних/аутоімунних захворювань, таких як астма (Gao P. та інші *Respir Res.* 2013, 14:136; Rao SP та інші *Front Med (Lausanne)* 2017; 4:68), ревматоїдний артрит, множинний склероз, діабет, бляшкоподібний псоріаз (Lacina L. та інші *Folia Biol (Praha)* 2006; 52(1-2):10-5), atopічний дерматит (Saegusa J. та інші *Am J Pathol.* 2009, 174(3):922-31), ендометріоз (Noel JC та інші *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011 19(3):253-7) або вірусний енцефаліт (Liu FT та інші, *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1253:80-91; Henderson NC, та інші, *Immunol Rev.* 2009;230(1):160-71; Li P та інші, *Cell* 2016; 167:973-984). Нещодавно було виявлено, що Gal-3 є ключовим елементом хронічного запалення та розвитку фіброгенезу в органах, наприклад, печінки (Henderson NC та інші, *PNAS* 2006; 103: 5060-5065; Hsu DK та інші *Int J Cancer.* 1999, 81(4):519-26), нирки (Henderson NC та інші, *Am. J. Pathol.* 2008; 172:288-298; Dang Z. та інші *Transplantation.* 2012, 93(5):477-84), легені (Mackinnon AC та інші, *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2012, 185: 537-546; Nishi Y. та інші *Allergol Int.* 2007, 56(1):57-65), серця (Thandavarayan RA та інші *Biochem Pharmacol.* 2008, 75(9):1797-806; Sharma U. та інші *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(3):H1226-32), а також нервової системи (Burguillos MA та інші *Cell Rep.* 2015, 10(9):1626-1638), та неоваскуляризації роگی (Chen WS. та інші, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017, т. 58, 9-20). Крім того, було виявлено, що Gal-3 асоційований зі шкірними потовщеннями келоїдних тканин (Arciniegas E. та інші, *The American Journal of dermatopathology* 2019; 41(3):193-204) і системним склерозом (SSc), особливо, з фіброзом шкіри та проліферативною васкулопатією, що спостерігаються при такому стані (Taniguchi T. та інші *J Rheumatol.* 2012, 39(3):539-44). Було виявлено, що Gal-3 підвищує регулюється у пацієнтів, які страждають на асоційовану з хронічним захворюванням нирок (CKD) нирковою недостатністю, і, особливо, у пацієнтів, які страждають на діабет. Цікаво, що дані, отримані від цієї популяції пацієнтів, показали кореляцію між підвищуючою регуляцією Gal-3 в клубочках і виділенням білка з сечею (Kikuchi Y. та інші *Nephrol Dial Transplant.* 2004,19(3):602-7). Крім того, нещодавнє проспективне дослідження, яке проводилося з

2018 р., продемонструвало, що більш високі рівні Gal-3 в плазмі асоційовані з підвищеним ризиком розвитку CKD, особливо в популяції, що страждає на гіпертонію (Rebholz CM. та інші *Kidney Int.*, янв. 2018; 93(1): 252-259). Gal-3 сильно підвищений при серцево-судинних захворюваннях (Zhong X. та інші *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019, 46(3):197-203), таких як атеросклероз (Nachtigal M. та інші *Am J Pathol.* 1998; 152(5):1199-208), коронарна хвороба серця (Falcone C. та інші *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011, 24(4):905-13), серцева недостатність та тромбоз (Nachtigal M. та інші, *Am J Pathol.* 1998; 152(5):1199-208; Gehlken C. та інші, *Heart Fail Clin.* 2018,14(1):75-92; DeRoo EP. та інші, *Blood.* 2015, 125(11):1813-21). Концентрація Gal-3 у крові підвищена у пацієнтів з ожирінням та діабетом та асоційована з вищим ризиком мікро- та макросудинних ускладнень (таких як серцева недостатність, нефропатія/ретинопатія, периферична артеріальна хвороба, цереброваскулярне порушення або інфаркт міокарда) (Qi-hui-Jin та інші *Chin Med J (Англ.)*. 2013,126(11):2109-15). Gal-3 впливає на онкогенез, прогресування злоякісного новоутворення та метастазування (Vuong L. та інші, *Cancer Res* 2019 (79) (7) 1480-1492), і було показано, що він відіграє роль пропуклиного фактора, діючи в межах мікросередовища пухлини для пригнічення імунного нагляду (Ruvolo PP. та інші *Biochim Biophys Acta.*, березень 2016 р, 1863(3):427-437; Farhad M. та інші *Oncoimmunology*, 20 лютого 2018 р;7(6):e1434467). Серед злоякісних новоутворень, які експресують високий рівень Gal-3, виявлено рак щитовидної залози, центральної нервової системи, язика, молочної залози, шлунка, плоскоклітинний рак голови та шиї, рак підшлункової залози, сечового міхура, нирки, печінки, паращитовидної залози, слинних залоз, а також лімфома, карцинома, недрібноклітинний рак легені, меланома та нейробластома (Sciacchitano S. та інші *Int J Mol Sci*, 26 січня 2018 р, 19(2):379).

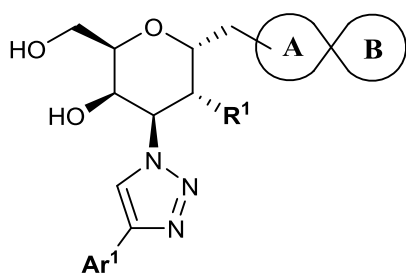
Крім цього, передбачається, що інгібування Gal-3 корисно при лікуванні COVID-19 (Caniglia JL та інші *PeerJ* 2020, 8:e9392) та грипу H5N1 (Chen YJ та інші *Am. J. Pathol.* 2018, 188(4), 1031-1042), можливо, завдяки протизапальній дії.

Нещодавно було показано, що інгібітори Gal-3 мають позитивні ефекти при застосуванні в комбінованій імунотерапії (Galectin Therapeutics. Press Release, 7 лютого 2017 р) та при ідіопатичному пульмональному фіброзі (Galecto Biotech. Press Release, 10 березня 2017 р), а також при NASH цирозі (05 грудня 2017 р). WO20180209276, WO2018209255 та WO2019089080 розкривають сполуки, що мають афінність зв'язування з галектиновими білками, для лікування системних порушень резистентності до інсуліну. Таким чином, інгібітори Gal-3, окремо або в комбінації з іншими видами терапії, можуть бути корисними для попередження або лікування захворювань або порушень, таких як фіброз органів, серцево-судинні захворювання та порушення, гостре пошкодження нирок та хронічне захворювання нирок, захворювання та порушення печінки, інтерстиціальні захворювання та порушення легень, захворювання та порушення очей, клітинно-проліферативні захворювання та злоякісні новоутворення, запальні та аутоімунні захворювання та порушення, захворювання та порушення шлунково-кишкового тракту, захворювання та порушення підшлункової залози, захворювання та порушення, асоційовані з аномальним ангиогенезом, захворювання та порушення головного мозку, невропатичний біль та периферична невропатія, та/або відторгнення трансплантату.

Деякі публікації та заявки на патент описують синтетичні інгібітори Gal-3, які вивчаються як антифібротичні засоби (див., наприклад, WO2005113568, WO2005113569, WO2014067986, WO2016120403, US20140099319, WO2019067702, WO2019075045, WO2014078655, WO2020078807 і WO2020078808). WO2002057284, WO2005113569 і WO2014078655 розкривають широкий генеричний спектр інгібіторів галектинів у бета-конфігурації. WO2016120403, WO2020104335, WO2021001528, WO2021038068 і WO2021004940 розкривають широкий генеричний спектр альфа-D-галактозидних інгібіторів галектинів.

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

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



Формула (I),

де

Ar¹ являє собою

- арил (особливо, феніл), який є незаміщеним або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщеним

(особливо, ди- або тризаміщеним), де замісники незалежно вибирають з галогену, метилу, ціано, метокси, трифторметилу і трифторметокси;

у підваріанті здійснення зазначений арил являє собою феніл, який є ди- або тризаміщеним, де щонайменше один із зазначених замісників приєднаний в мета- або в пара-положенні зазначеного фенілу; де, зокрема, такий замісник в пара-положенні, якщо він присутній, вибирають з галогену і метилу;

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

- 9- або 10-членний гетероарил, де зазначений 9- або 10-членний гетероарил незалежно є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою метилу;

R^1 являє собою

- гідрокси;

- C_{1-4} -алкокси (особливо, метокси);

- $-O-CO-C_{1-3}$ -алкіл;

- $O-CO-NH-R^{N11}$, де R^{N11} являє собою водень або C_{1-3} -алкіл;

- $-O-CH_2-C_1$ -фторалкіл; або

- $-O-CH_2-CO-R^{1X}$, де R^{1X} являє собою

- гідрокси;

- C_{1-3} -алкокси (особливо, метокси);

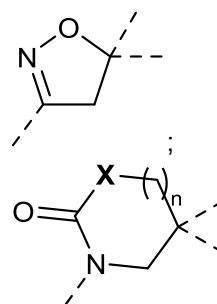
- морфолін-4-іл; або

- $-NR^{N21}R^{N22}$, де R^{N21} і R^{N22} обидва незалежно являють собою водень або метил; і

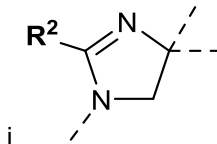


являє собою спіроциклічний фрагмент, де:

кільце A являє собою гетероциклоалкілен, вибраний з



, де X являє собою азот або кисень, і n являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, X являє собою азот і n являє собою ціле число 0 або 1; або X являє собою кисень і n являє собою ціле число 0); і де у випадку, якщо X являє собою азот, зазначений азот є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою C_{1-4} -алкілу (особливо, зазначений азот є незаміщеним);



і , де R^2 являє собою водень або C_{1-4} -алкіл (особливо, метил); і

кільце B являє собою

C_{4-7} -циклоалкандііл, де зазначений C_{4-7} -циклоалкандііл є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з C_{1-4} -алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); C_{1-3} -фторалкілу; C_{1-4} -алкокси; галогену (особливо, фтору); ціано; оксо; гідрокси; гідрокси- C_{1-4} -алкілу (особливо, 2-гідроксипроп-2-ілу); гідроксиіміно; морфолін-4-ілу; і $-NH-R^{N11}$, де R^{N11} являє собою C_{1-6} -алкіл (особливо, ізопропіл або пент-3-іл), C_{2-4} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкіл (особливо, циклопропіл), C_{2-3} -фторалкіл (особливо, 2,2-дифторетил або 2,2,2-трифторетил), $-CO-C_{1-4}$ -алкіл або $-CO-C_{1-4}$ -алкокси;

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

4-7-членний гетероциклоалкандііл, де зазначений гетероциклоалкандііл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений кільцевий атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою C_{1-4} -алкілу (особливо, метилу), $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-CO-C_{1-4}$ -алкокси або $-CO-NH-C_{1-4}$ -алкілу; і де зазначений 4-7-членний гетероциклоалкандііл не несе додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту, або несе один додатковий замісник на кільцевому атомі вуглецю, який приєднаний до зазначеного кільцевого атома азоту, де зазначений замісник являє собою оксо або $-CO-OH$;

або, додатково, кільце В являє собою містковий біциклічний С₆₋₉-циклоалкандііл (особливо, біцикло[2,2,1]гептан-2,2-дііл або біцикло[3,2,1]-октан-3,3-дііл).

У підваріанті здійснення варіанту 1), кільце В являє собою містковий біциклічний С₆₋₉-циклоалкандііл (особливо, біцикло[2,2,1]гептан-2,2-дііл або біцикло[3,2,1]-октан-3,3-дііл).

В іншому підваріанті здійснення варіанту 1), кільце В відрізняється від місткового біциклічного С₆₋₉-циклоалкандіілу.

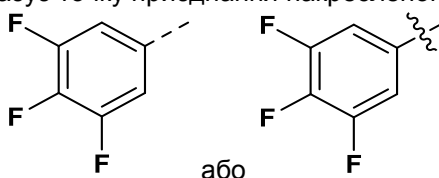
Сполуки Формули (I) містять п'ять стереогенних або асиметричних центрів, які розташовані на тетрагідропірановому фрагменті і які знаходяться в абсолютній конфігурації, зображеній для Формули (I). Крім того, сполуки Формули (I) можуть містити один, і, можливо, більше додаткових стереогенних або асиметричних центрів, таких як один або кілька додаткових асиметричних атомів вуглецю. Таким чином, сполуки Формули (I) можуть бути присутніми у вигляді сумішей стереоізомерів або, переважно, у вигляді чистих стереоізомерів. Суміші стереоізомерів можуть бути розділені за допомогою способу, відомого фахівцю в даній галузі техніки.

У випадку, якщо окрему сполуку (або родову структуру) позначають як таку, що знаходиться в певній абсолютній конфігурації, наприклад, у вигляді (R)- або (S)-енантіомера, таке позначення слід розуміти як те, що відноситься до відповідної сполуки (або родової структури) в збагаченій, особливо, по суті чистій, енантіомерній формі. Подібним чином, у випадку, якщо конкретний асиметричний центр у сполуці позначають як такий, що знаходиться в (R)- або (S)-конфігурації або як такий, що знаходиться в певній відносній конфігурації, таке позначення слід розуміти як таке, що стосується сполуки, яка знаходиться в збагаченій, особливо, по суті, чистій формі, що стосується відповідної конфігурації зазначеного асиметричного центру.

У випадку, якщо окрема сполука містить (додатково до тетрагідропіранового фрагменту) один або кілька стереогенних або асиметричних центрів, де зазначений(і) один (або декілька) із зазначених стереогенних або асиметричних центрів явно не позначений(і) як (R)- або (S)-, слід розуміти, що зазначений(-і) стереогенний(-і) або асиметричний(-і) центр(-и) незалежно може(уть) знаходитися в (R)- або (S)-конфігурації. Мається на увазі, що така назва сполуки охоплює сполуку, в якій такий центр знаходиться в (R)- або (S)-конфігурації, або будь-яку суміш епімерів щодо такого центру. Подібним чином, якщо такий стереогенний або асиметричний центр позначають як такий, що знаходиться в (RS)-конфігурації, це означає, що такий стереогенний або асиметричний центр в такій сполуці може бути присутнім в (R)-конфігурації, (S)-конфігурації, або у вигляді, що відповідає будь-якій суміші епімерів щодо такого центру. У випадку, якщо два або більше таких стереогенних або асиметричних центрів (з непозначеною або позначеною (RS) конфігурацією) присутні в одній молекулі, слід розуміти, що, якщо явно не визначено інше, порядок, в якому вказана абсолютна конфігурація, не вказує на будь-яку певну відносну конфігурацію щодо двох або більшого числа центрів. Слід розуміти, що явно позначена(-і) (R)- або (S)-конфігурація(-ї) і непозначена(-і) або позначена(-і) (RS)-конфігурація(-ї) можуть співіснувати в одній і тій самій молекулі і повинні інтерпретуватися відповідним чином.

У випадку деяких сполук, у яких кільце В являє собою "С₄₋₇-циклоалкандііл, де зазначений С₄₋₇-циклоалкандііл є моно- або дизаміщеним", стереогенні центри на зазначеному С₄₋₇-циклоалкандіїлі спеціально не позначені, що означає, що такі стереогенні центри можуть бути присутніми в (r, R)- або (s, S)-конфігурації, або у вигляді, що відповідає будь-якій їх суміші. Наприклад, сполука "трет-бутил (3-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат" охоплює діастереоізомерно збагачений, особливо, по суті чистий, "трет-бутил ((5r, 8R)-3-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат", діастереоізомерно збагачений, особливо, по суті чистий, "трет-бутил ((5s, 8S)-3-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат", або будь-яку суміш зазначених діастереоізомерів.

У цій заявці на патент, зв'язок, накреслений пунктирною лінією, або перерваний хвилястою лінією, показує точку приєднання накресленого радикала. Наприклад, накреслені нижче радикали



описують 3,4,5-трифторфенільну групу.

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

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

Даний винахід також включає ізотопно-мічені, особливо, ^2H (дейтерій) мічені сполуки Формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 17), причому такі сполуки є ідентичними сполукам Формули (I) за винятком того, що один або кожен з більшого числа атомів були замінені на атом, що має той самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що зазвичай зустрічається в природі. Ізотопно-мічені, особливо, ^2H (дейтерій) мічені сполуки Формули (I) та їх солі включені в обсяг цього винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом ^2H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, що приводить, наприклад, до підвищеного *in-vivo* періоду напіввиведення або зниженого необхідного дозування, або може привести до зниженого інгібування ферментів цитохрому P450, в результаті чого, наприклад, покращується профіль безпеки. В одному варіанті здійснення винаходу сполуки Формули (I) не є ізотопно-міченими, або вони мічені тільки одним або декількома атомами дейтерію. У підваріанті здійснення сполуки Формули (I) взагалі не є ізотопно-міченими. Ізотопно-мічені сполуки Формули (I) можна отримати за аналогією зі способами, описаними в даній заявці далі, але з використанням відповідного ізотопного варіанта придатних реагентів або вихідних речовин.

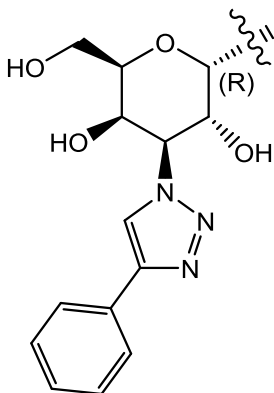
Якщо для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань тощо використовується форма множини, то мається на увазі також одна єдина сполука, сіль, або таке інше.

Будь-яке посилання на сполуки Формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 17) слід розуміти як таке, що також відноситься до солей (і, особливо, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, залежно від конкретного випадку і доцільності.

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

Визначення, викладені в цій заявці, призначені для застосування до сполук Формули (I), як визначено в будь-якому з варіантів здійснення 1) - 14), так і, з урахуванням відповідних змін, по всьому опису і формулі винаходу, якщо тільки інше недвозначним чином викладене визначення не забезпечує ширше або вужче визначення. Цілком ясно, що визначення або переважне визначення терміну визначає і може замінювати відповідний термін незалежно від (і в комбінації з) будь-якого(-им) визначення(-м) або кращого(-им) визначення(-м) будь-якого або всіх інших термінів, як визначено у цій заявці.

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



може бути названий (2R,3R,4R,5R,6R)-3,5-дигідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-ілом або, альтернативно, 1,3-дидезокси-3-[4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл]- α -D-галактопіранозид-1-ілом, де абсолютна конфігурація атома вуглецю, що несе точку приєднання до решти молекули, відповідає позначенню (2R)-, відповідно, альфа. Наприклад, сполуку (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол слід розуміти як таку, що також стосується 1-(1,3-дидезокси-2-O-метил-3-[4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]- α -D-галактопіраноза)-1(1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)-метану.

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

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

Термін "алкіл", що використовується окремо або в комбінації, відноситься до насиченої вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю. Термін " C_{x-y} -алкіл" (x і y кожен являє собою ціле число), відноситься до алкільної групи згідно з наведеним вище визначенням, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-6} -алкільна група містить від одного до шести атомів вуглецю. Репрезентативними прикладами алкільних груп є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл і пент-3-іл. Щоб уникнути неправильного тлумачення, слід зазначити, що у випадку, якщо група називається, наприклад, пропіл або бутіл, то мається на увазі n -пропіл, відповідно, n -бутіл. У випадку, якщо R^2 являє собою " C_{1-4} -алкіл", термін особливо, відноситься до метилу.

Термін "гідрокси- C_{1-4} -алкіл" відноситься до C_{1-4} -алкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, в якій один атом водню замінено на гідрокси. Прикладом є 2-гідроксипроп-2-іл.

Термін " C_{x-y} -алкілен-", використовуваний окремо або в комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної алкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Термін " C_{0-y} -алкілен-" відноситься до прямого зв'язку або до $-(C_{1-y})$ алкілену- відповідно до наведеного вище визначення. Переважно, точки приєднання $-C_{1-y}$ -алкіленової групи відповідають 1,1-діїльний або 1,2-діїльний, або 1,3-діїльний схемі. У випадку, якщо C_{0-y} -алкіленова група використовується у комбінації з іншим замісником, термін означає, що або вказаний замісник приєднаний через C_{1-y} -алкіленову групу до решти молекули, або до решти молекули він приєднаний безпосередньо (тобто C_0 -алкіленова група являє собою прямий зв'язок, який приєднує зазначений замісник до решти молекули).

Термін "фторалкіл", використовуваний окремо або в комбінації, відноситься до алкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, в якій один або кілька (і можливо всі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " C_{x-y} -фторалкіл" (x і y кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-3} -фторалкільна група містить від одного до трьох атомів вуглецю, і в ній від одного до семи атомів водню замінено на фтор. Репрезентативні приклади фторалкільних груп включають трифторметил, дифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил і 2,2,2-трифторетил.

Термін "фторалкоксі", використовуваний окремо або в комбінації, відноситься до алкоксі групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, в якій один або кілька (а можливо всі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " C_{x-y} -фторалкоксі" (x і y кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкоксі групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-3} -фторалкоксі група містить від одного до трьох атомів вуглецю і в ній від одного до семи атомів водню замінено на фтор. Репрезентативні приклади фторалкоксі груп включають трифторметокси, дифторметокси, 2-фторетокси, 2,2-дифторетокси і 2,2,2-трифторетокси. Переважними є C_1 -фторалкоксі групи, такі як трифторметокси і дифторметокси.

Термін "циклоалкіл", використовуваний окремо або в комбінації, відноситься, особливо, до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить від трьох до семи атомів вуглецю. Термін " C_{x-y} -циклоалкіл" (x і y кожен являє собою ціле число), відноситься до циклоалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, C_{3-6} -циклоалкільна група містить від трьох до шести атомів вуглецю. Репрезентативними прикладами циклоалкільних груп є циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Переважними є циклопропіл, циклобутіл, циклопентил і циклогексил. Зазначені циклоалкільні групи є незаміщеними або заміщеними, як це явно визначено.

Термін " C_{x-y} -циклоалкілен-", використовуваний окремо або в комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної циклоалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Переважно, точки приєднання будь-якої двовалентно приєднаної циклоалкільної групи відповідають 1,1-діїльній схемі. У випадку, якщо кільце B являє собою " C_{4-7} -циклоалкандііл", термін особливо, відноситься до циклобутан-1,1-діїлу, циклопентан-1,1-діїлу,

циклогексан-1,1-діїлу або циклогептан-1,1-діїлу. Зазначений "C₄₋₇-циклоалкандііл" є незаміщеним або заміщеним, як це явно визначено.

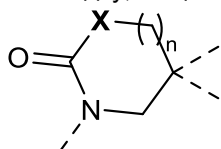
Термін "містковий біциклічний C₆₋₉-циклоалкандііл" відноситься до насиченої місткової біциклічної вуглеводневої кільцевої системи, що містить від шести до дев'яти атомів вуглецю. У випадку, якщо кільце В являє собою "містковий біциклічний C₆₋₉-циклоалкандііл", термін особливо, відноситься до біцикло[2,2,1]гептан-2,2-діїлу або біцикло[3,2,1]октан-3,3-діїлу.

Термін "алкокси", використовуваний окремо або в комбінації, відноситься до групи алкіл-О-, де алкільна група відповідає наведеному вище визначенню. Термін "C_{x-y}-алкокси" (x і y кожен являє собою ціле число) відноситься до алкокси групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Репрезентативними прикладами алкокси груп є метокси, етокси, ізопропокси і трет-бутокси. Прикладами R¹, що являють собою "C₁₋₄-алкокси", є метокси і етокси; найбільш переважним є метокси.

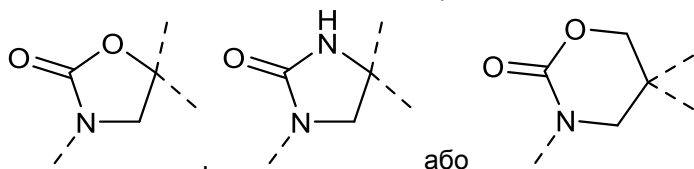
Термін "гетероциклоалкіл", використовуваний окремо або в комбінації, і якщо він явно не визначений ширшим або вужчим чином, відноситься до насиченого або ненасиченого неароматичного моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить один або два кільцевих гетероатома, незалежно вибраних з азоту, сірки та кисню (особливо, один атом кисню, один атом сірки, один атом азоту, два атома азоту, два атома кисню, або один атом азоту і один атом кисню). Термін "x-y-членний гетероциклоалкіл" відноситься до зазначеного гетероциклу, що містить загалом від x до y кільцевих атомів.

Термін "гетероциклоалкілен", використовуваний окремо або в комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної гетероциклоалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення. Щоб уникнути неправильного тлумачення, слід зазначити, що у випадку, якщо певний 4-7-членний гетероциклоалкандііл визначають як такий, що містить один кільцевий гетероатом (такий як один кільцевий атом кисню або один кільцевий атом азоту), слід розуміти, що такий 4-7-членний гетероциклоалкандііл (наприклад, використовуваний як кільце В) містить чітко вказаний один кільцевий гетероатом і не містить додаткових кільцевих гетероатомів. У випадку, якщо кільце В являє собою "4-7-членний гетероциклоалкандііл", слід розуміти, що такий гетероциклоалкандііл двовалентно приєднаний до кільця А через один кільцевий атом вуглецю зазначеного гетероциклоалкандіїлу. Прикладом кільця В, що являє собою "4-7-членний гетероциклоалкандііл, що містить один кільцевий атом кисню", є тетрагідро-2Н-піран-4,4-дііл. Прикладами кільця В, що являє собою "4-7-членний гетероциклоалкандііл, що містить один кільцевий атом азоту", є піперидин-4,4-дііл або азепан-4,4-дііл. Зазначені гетероциклоалкіленові групи є незаміщеними або заміщеними, як це явно визначено.

У випадку, якщо кільце А являє собою гетероциклоалкілен



, зазначений гетероциклоалкілен, особливо, відноситься до наступних структур:



Термін "арил", використовуваний окремо або в комбінації, означає феніл або нафтил, переважно феніл, причому зазначена арильна група є незаміщеною або заміщеною, як це явно визначено.

Термін "гетероарил", використовуваний окремо або в комбінації, і якщо він явно не визначений ширшим або вужчим чином, означає 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить від одного до максимум чотирьох гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з кисню, азоту та сірки. Репрезентативними прикладами таких гетероарильних груп є 5-членні гетероарильні групи, такі як фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл; 6-членні гетероарильні групи, такі як піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл; і 8-10-членні біциклічні гетероарильні групи, такі як індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензотриазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, тієнопіридиніл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, піразолопіримідиніл, піролопіразиніл, імідазопіридиніл, імідазопіридазиніл і імідазотіазоліл. Вищезгадані гетероарильні групи є незаміщеними або заміщеними, як це явно визначено.

Термін "гетероарилєн", використовуваний окремо або в комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної гетероарильної групи відповідно до наведеного вище визначення.

Термін "ціано" відноситься до групи -CN.

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

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

Якщо не використовують щодо температур, то термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X" в даній заявці, відноситься до інтервалу, який поширюється від X мінус 10 % X до X плюс 10 % X, і переважно до інтервалу, який поширюється від X мінус 5 % X до X плюс 5 % X. В окремому випадку, що стосується температур, термін "приблизно", що знаходиться перед температурою "Y" в даній заявці, відноситься до інтервалу, який поширюється від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, і переважно до інтервалу, який поширюється від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C. Крім того, термін "кімнатна температура", як використовується в цій заявці, відноситься до температури приблизно 25 °C.

Додаткові варіанти здійснення винаходу представлені нижче:

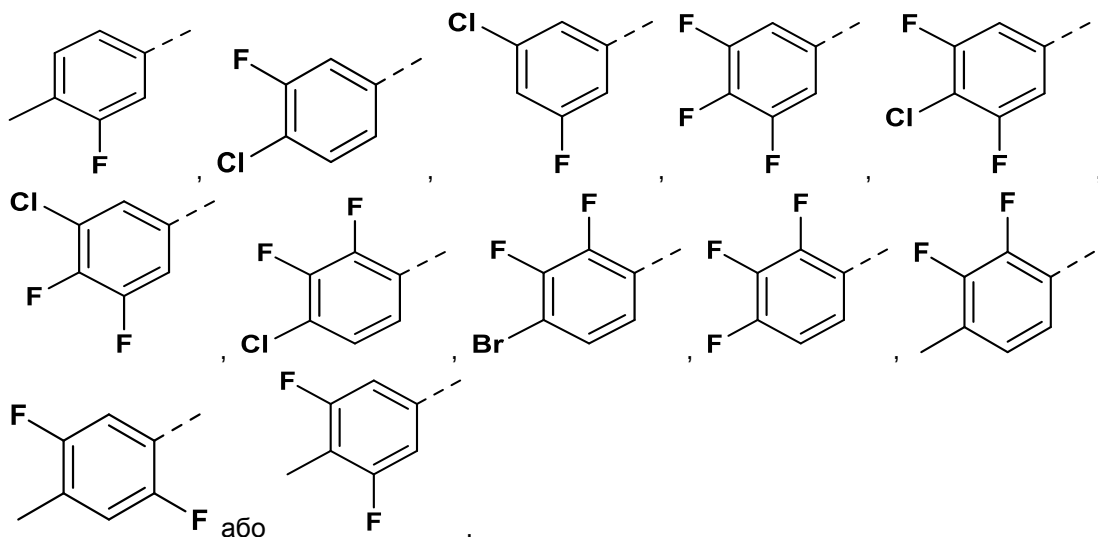
2) Другий варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до варіанту здійснення 1), де Ar¹ являє собою феніл, який є ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з галогену, метилу, ціано, метокси, трифторметилу і трифторметокси (особливо, галогену або метилу).

У підваріанті здійснення щонайменше один із зазначених замісників приєднаний в мета- або в пара-положенні зазначеного фенілу.

3) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до варіанту здійснення 1), де Ar¹ являє собою феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з галогену і метилу.

4) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до варіанту здійснення 1), де Ar¹ являє собою феніл, який є ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з галогену і метилу; де щонайменше один із зазначених замісників приєднаний в мета- та/або в пара-положенні зазначеного фенілу.

5) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до варіанту здійснення 1), де Ar¹ являє собою



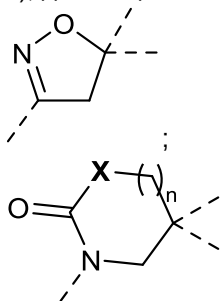
6) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 5), де R¹ являє собою

- гідрокси;
- C₁₋₄-алкокси (особливо, метокси);
- -O-CO-C₁₋₃-алкіл;
- O-CO-NH-R^{N11}, де R^{N11} являє собою водень або C₁₋₃-алкіл;
- -O-CH₂-C₁-фторалкіл; або
- -O-CH₂-CO-R^{1X}, де R^{1X} являє собою
- гідрокси; або
- C₁₋₃-алкокси (особливо, метокси).

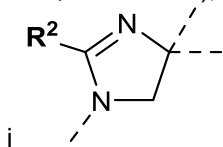
7) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 5), де R¹ являє собою метокси.

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

1) - 7), де кільце А являє собою гетероциклоалкілен, вибраний з

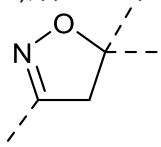


, де Х являє собою азот або кисень, і n являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, Х являє собою азот і n являє собою ціле число 0 або 1; або Х являє собою кисень і n являє собою ціле число 0); де у випадку, якщо Х являє собою азот, зазначений азот є незаміщеним;



і , де R² являє собою водень або метил.

9) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 7), де кільце А являє собою гетероциклоалкілен:



10) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 9), де кільце В являє собою

- незаміщений С₄₋₇-циклоалкандііл;
- С₄₋₇-циклоалкандііл, де зазначений С₄₋₇-циклоалкандііл є монозаміщеним, де замісники незалежно вибирають з С₁₋₄-алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); галогену (особливо, фтору); ціано; оксо; гідрокси; гідрокси-С₁₋₄-алкілу (особливо, 2-гідроксипроп-2-ілу); морфолін-4-ілу; і -NH-R^{N11}, де R^{N11} являє собою С₁₋₆-алкіл (особливо, ізопропіл або пент-3-ил), С₂₋₄-алкокси, С₃₋₆-циклоалкіл (особливо, циклопропіл), С₂₋₃-фторалкіл (особливо, 2,2-дифторетил або 2,2,2-трифторетил), -CO-С₁₋₄-алкіл або -CO-С₁₋₄-алкокси;
- С₄₋₇-циклоалкандііл, де зазначений С₄₋₇-циклоалкандііл є дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з С₁₋₄-алкілу (особливо, метилу) і галогену (особливо, фтору);
- 4-7-членний гетероциклоалкандііл, де зазначений гетероциклоалкандііл містить один кільцевий атом кисню; або
- 4-7-членний гетероциклоалкандііл, де зазначений гетероциклоалкандііл містить один кільцевий атом азоту, де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою С₁₋₄-алкілу (особливо, метилу), -CO-С₁₋₄-алкілу, -SO₂-С₁₋₄-алкілу, -CO-С₁₋₄-алкокси або -CO-NH-С₁₋₄-алкілу; і де зазначений 4-7-членний гетероциклоалкандііл не несе додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту, або несе один додатковий замісник на кільцевому атомі вуглецю, який приєднаний до зазначеного кільцевого атома азоту, де зазначений замісник являє собою оксо.

11) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 9), де кільце В являє собою

- незаміщений С₄₋₇-циклоалкандііл (особливо, циклогексан-1,1-дііл або циклогептан-1,1-дііл);
- С₄₋₇-циклоалкандііл (особливо, циклогексан-1,1-дііл), де зазначений С₄₋₇-циклоалкандііл є монозаміщеним, де замісники незалежно вибирають з С₁₋₄-алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ціано; гідрокси; гідрокси-С₁₋₄-алкілу (особливо, 2-гідроксипроп-2-ілу); і -NH-R^{N11}, де R^{N11} являє собою С₁₋₆-алкіл (особливо, ізопропіл або пент-3-ил), С₂₋₄-алкокси, С₃₋₆-циклоалкіл (особливо, циклопропіл), С₂₋₃-фторалкіл (особливо, 2,2-дифторетил або 2,2,2-трифторетил), -CO-С₁₋₄-алкіл або -CO-С₁₋₄-алкокси;
- С₄₋₇-циклоалкандііл (особливо, циклогексан-1,1-дііл), де зазначений С₄₋₇-циклоалкандііл є дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з С₁₋₄-алкілу (особливо, метилу) і галогену (особливо, фтору);
- 4-7-членний гетероциклоалкандііл, де зазначений гетероциклоалкандііл містить один кільцевий атом кисню (особливо, тетрагідропіран-4,4-дііл); або
- 4-7-членний гетероциклоалкандііл, де зазначений гетероциклоалкандііл містить один кільцевий атом азоту (особливо, піперидин-4,4-дііл або азепан-4,4-дііл), де зазначений атом азоту є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою С₁₋₄-алкілу (особливо, метилу), -CO-С₁₋₄-алкокси або -

CO-NH-C₁₋₄-алкілу; і де зазначений 4-7-членний гетероциклоалкандііл не несе додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту, або несе один додатковий замісник на кільцевому атомі вуглецю, який приєднаний до зазначеного кільцевого атома азоту, де зазначений замісник являє собою оксо.

12) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 9), де кільце В являє собою

- циклогексан-1,1-дііл або циклогептан-1,1-дііл;
- циклогексан-1,1-дііл, який є монозаміщеним, де замісники вибирають з C₁₋₄-алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ціано; гідрокси; гідрокси-C₁₋₄-алкілу (особливо, 2-гідроксипроп-2-ілу); і -NH-R^{N11}, де R^{N11} являє собою циклопропіл, C₂₋₃-фторалкіл (особливо, 2,2-дифторетил або 2,2,2-трифторетил), -CO-C₁₋₄-алкіл або -CO-C₁₋₄-алкокси;

- циклогексан-1,1-дііл, який є дизаміщеним, де замісники вибирають з C₁₋₄-алкілу (особливо, метилу) і галогену (особливо, фтору);

- тетрагідропіран-4,4-дііл;
- піперидин-4,4-дііл, де атом азоту зазначеного піперидин-4,4-діїлу є монозаміщеним за допомогою -CO-C₁₋₄-алкокси або -CO-NH-C₁₋₄-алкілу; і де зазначений піперидин-4,4-дііл не несе додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту; або

- азепан-4,4-дііл, де атом азоту зазначеного азепан-4,4-діїлу є незаміщеним або монозаміщеним за допомогою C₁₋₄-алкілу (особливо, метилу) або -CO-C₁₋₄-алкокси; і де зазначений азепан-4,4-дііл не несе додаткового замісника додатково до зазначеного замісника на кільцевому атомі азоту, або несе один додатковий замісник на кільцевому атомі вуглецю, який приєднаний до зазначеного кільцевого атома азоту, де зазначений замісник являє собою оксо.

13) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 9), де кільце В являє собою

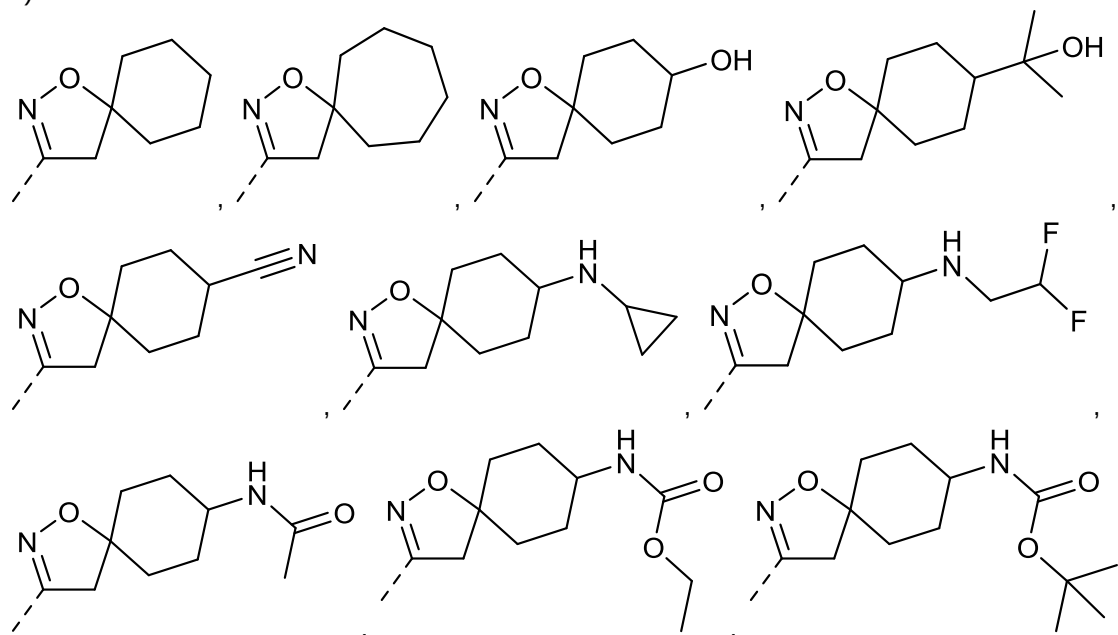
- циклогексан-1,1-дііл;
- циклогексан-1,1-дііл, який є монозаміщеним, де замісники вибирають з ціано; гідрокси-C₁₋₄-алкілу (особливо, 2-гідроксипроп-2-ілу); і -NH-R^{N11}, де R^{N11} являє собою -CO-C₁₋₄-алкіл або -CO-C₁₋₄-алкокси;
- циклогексан-1,1-дііл, який є дизаміщеним за допомогою фтору; або
- тетрагідропіран-4,4-дііл.

14) Інший варіант здійснення відноситься до сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 7), де



являє собою спіроциклічний фрагмент, вибраний з наступних груп:

A)



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

У наведеному вище списку числа належать до варіантів здійснення відповідно до їх нумерації, передбаченої вище, тоді як "+" вказує залежність від іншого варіанта здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Іншими словами, "10+9+4+1", наприклад, відноситься до варіанта здійснення 10), залежного від варіанту здійснення 9), залежного від варіанта здійснення 4), залежного від варіанта здійснення 1), тобто варіант здійснення "10+9+4+1" відповідає сполукам Формули (I) відповідно до варіанту здійснення 1), додатково обмеженим усіма ознаками варіантів здійснення 4), 9) і 10).

16) Інший варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) відповідно до варіанту здійснення 1), які вибирають із наступних сполук:

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат;

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

трет-бутил (3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;

трет-бутил ((5R,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-

[illegible]

етил ((5*r*,8*R*)-3-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2*H*-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат;

етил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат;

етил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((5r, 8R)-8-(ізопропіламіно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8-((2,2-дифторетил)аміно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8-(циклопропіламіно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((8-((2,2-дифторетил)аміно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-((2,2-дифторетил)аміно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r,8R)-8-(циклопропіламіно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота;

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((8-дифтор-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол;

N-(трет-бутил)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2,8-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксамід;

1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2,8-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)етан-1-он;

трет-бутил 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2-оксо-1-окса-3,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1,8-діокса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он;

3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1,3-діазаспіро[4.5]декан-2-он;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2,4-діазаспіро[5.5]ундекан-3-он;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((2-метил-1,3-діазаспіро[4.5]дец-1-ен-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол; і

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1,3-діазаспіро[4.5]дец-1-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол.

17) Додатково до сполук, наведених у варіанті здійснення 16), додаткові сполуки Формули (I) відповідно до варіанту здійснення 1) вибирають із наступних сполук:

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((4'-спіро[біцикло[2.2.1]гептан-2,5'-ізоксазол]-3'-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол; і

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((4'-спіро[біцикло[3.2.1]октан-3,5'-ізоксазол]-3'-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол.

Сполуки Формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 17) і їх фармацевтично прийнятні солі можна використовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального (такого як, особливо, пероральне, наприклад, у формі таблетки або капсули) або парентерального введення (включаючи місцеве нанесення або інгаляцію).

Виготовлення фармацевтичних композицій можна здійснювати способом, відомим будь-якому фахівцю в даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковано Lippincott Williams & Wilkins])

шляхом введення описаних сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, у галенову лікарську форму разом із придатними, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями та, за необхідності, звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами.

Даний винахід також відноситься до способу попередження/профілактики або лікування захворювання або розладу, що згадується у цій заявці, що включає введення суб'єкту фармацевтично активної кількості сполуки Формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 17). У підваріанті здійснення винаходу, кількість, що вводиться, знаходиться в діапазоні від 1 мг до 1000 мг на добу.

Щоб уникнути неправильного тлумачення, слід зазначити, що якщо сполуки описуються як придатні для попередження/профілактики або лікування певних захворювань, такі сполуки також придатні для застосування для приготування лікарського засобу для попередження/профілактики або лікування вказаних захворювань. Подібним чином, такі сполуки також придатні для способу попередження/профілактики або лікування таких захворювань, що включає введення суб'єкту (савцю, особливо, людині), яка потребує цього, ефективної кількості такої сполуки.

18) Інший варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I), як визначено в будь-якому з варіантів здійснення 1) - 17), які є придатними для попередження/профілактики або лікування захворювань і порушень, що мають відношення до зв'язування галектину-3 із природними лігандами.

Такими захворюваннями і порушеннями, які мають відношення до зв'язування Gal-3 із природними лігандами, є, особливо, захворювання і порушення, при яких є корисним інгібування фізіологічної активності Gal-3, такі як захворювання, у яких бере участь Gal-3 рецептор, залучений до етіології або патології захворювання, або ж якимось іншим чином асоційований з щонайменше одним симптомом захворювання.

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

- фіброз органів, що включає:
 - всі форми фіброзу легень/пульмонального фіброзу, включаючи всі форми фіброзуючих інтерстиціальних захворювань легень, особливо, ідіопатичний пульмональний фіброз (який альтернативно називають криптогенний фіброзуючий альвеоліт); пульмональний фіброз, вторинний до системного запального захворювання, такого як ревматоїдний артрит, склеродермія (системний склероз, SSc), вовчак (системний червоний вовчак, SLE), поліміозит, або змішане захворювання сполучної тканини (MCTD); пульмональний фіброз, вторинний до саркоїдозу; ятрогенний пульмональний фіброз, включаючи фіброз, викликаний радіоактивним опроміненням; пульмональний фіброз, індукований кремнеземом; пульмональний фіброз, індукований азбестом; і фіброз плеври;
 - ренальний фіброз/фіброз нирок, включаючи ренальний фіброз, викликаний/асоційований з хронічним захворюванням нирок (CKD), (гострою або хронічною) нирковою недостатністю, тубулоінтерстиціальним нефритом та/або хронічними нефропатіями, такими як (первинний) гломерулонефрит і гломерулонефрит, вторинний до системних запальних захворювань, таких як SLE або SSc, діабетом, фокально-сегментарним гломерулосклерозом, IgA-нефропатією, гіпертензією, нирковим алотрансплантатом та синдромом Альпорта;
 - всі форми фіброзу печінки/гепатичного фіброзу (асоційованого або не асоційованого з портальною гіпертензією), включаючи цироз, алкогольний фіброз печінки, неалкогольний стеатогепатит, пошкодження жовчних проток, первинний біліарний цироз (також відомий як первинний біліарний холангіт), індукований інфекцією або вірусом фіброз печінки (наприклад, індукований хронічною інфекцією ВГС), і аутоімунний гепатит;
 - всі форми фіброзу серця/кардіального фіброзу, включаючи фіброз серця/кардіальний фіброз, асоційований із серцево-судинними захворюваннями, серцевою недостатністю, хворобою Фабрі, CKD; діабетом, гіпертензією або гіперхолестеролемією;
 - фіброз кишечника, включаючи фіброз кишечника, вторинний до SSc, і викликаний радіоактивним опроміненням фіброз кишечника;
 - фіброз шкіри, включаючи SSc і рубці шкіри;
 - фіброз голови і шиї, включаючи фіброз голови і шиї, викликаний радіоактивним опроміненням;
 - фіброз ока/фіброз рогівки, включаючи рубці (наприклад, наслідки лазерної кератопластики in situ або трабекулектомії);
 - гіпертрофічні рубці і келоїди, включаючи викликані опіком або операційні гіпертрофічні рубці і келоїди;
 - фіброзні ускладнення після трансплантації органів (включаючи трансплантацію рогівки);
 - та інші фіброзуючі захворювання, включаючи ендометріоз, фіброз спинного мозку, мієлофіброз, периваскулярний і артеріальний фіброз; а також формування рубцевої тканини, хворобу Пейроні, спайки черевної порожнини або кишечника, фіброз сечового міхура, фіброз порожнини носа, і фіброз, опосередкований фіброblastами;
 - (гострі або хронічні) захворювання і порушення печінки, включаючи гострий і хронічний вірусний гепатит; цироз, викликаний/асоційований з артритом і васкулітом; метаболічні захворювання печінки,

викликані/асоційовані з артритом, міокардитом, діабетом або неврологічними симптомами; холестатичні захворювання, викликані/асоційовані з гіперліпідемією, запальним захворюванням кишечника (IBD) або неспецифічним виразковим колітом; пухлини печінки; аутоімунний гепатит і цироз, викликані/асоційовані з глютенною хворобою, аутоімунною гемолітичною анемією, IBD, аутоімунним тиреоїдитом, неспецифічним виразковим колітом, діабетом, гломерулонефритом, перикардитом, аутоімунним тиреоїдитом, гіпертироїдизмом, поліміозитом, синдром Шегрена, панікулітом, альвеолітом або алкогольним стеатозом; цироз, асоційований із деменцією; цироз, асоційований з периферичною невропатією; цироз, викликаний/асоційований з раком ротової порожнини або стравоходу; неалкогольну жирову хворобу печінки (особливо, неалкогольний стеатогепатит), викликану/асоційовану з ожирінням, метаболічним синдромом або діабетом 2 типу; захворювання кровоносних судин печінки (включаючи синдром Бадда-Кіарі, тромбоз портальної вени, синдром синусоїдальної обструкції); гостру і хронічну печінкову недостатність (асоційовану або не асоційовану з портальною гіпертензією); гіпофункцію печінки;

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

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

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

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

- запальні і аутоімунні захворювання й порушення, включаючи хронічні і гострі запальні і аутоімунні захворювання й порушення (зокрема, включаючи сепсис, Ку-лихоманку, астму, ревматоїдний артрит, множинний склероз, SLE, SSc, поліміозит, бляшкоподібний псоріаз (включаючи псоріаз, викликаний/асоційований з NASH), atopічний дерматит, запальні ренальні захворювання/захворювання нирок, такі як нефропатія (включаючи діабетичну нефропатію, гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит), запальні кардіальні захворювання/захворювання серця, запальні захворювання легень/пов'язані з легенями запальні захворювання; запальні захворювання печінки/пов'язані з печінкою запальні захворювання; діабет (тип 1 або тип 2) і пов'язані з діабетом захворювання, такі як діабетична васкулопатія, діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія, діабетична периферична невропатія або пов'язані зі шкірою стани; вірусний енцефаліт; і

COVID-19 та його наслідки);

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

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

- захворювання і порушення, асоційовані з аномальним ангиогенезом (включаючи оклюзію артерій);

- захворювання і порушення головного мозку (включаючи удар і крововилив у мозок);

- невропатичний біль і периферична невропатія;

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

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

19) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування фіброзу органів, включаючи фіброз печінки/гепатичний фіброз, ренальний фіброз/фіброз нирок, фіброз легень/пульмональний фіброз, фіброз серця/кардіальний фіброз, фіброз ока/фіброз рогівки, і фіброз шкіри; а також фіброзу кишечника, фіброзу голови і шиї, гіпертрофічних рубців і келоїдів; і фіброзних ускладнень після трансплантації органів.

20) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування серцево-судинних захворювань і порушень.

21) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування гострого пошкодження нирок і хронічного захворювання нирок (CKD).

22) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування (гострих або хронічних) захворювань і порушень печінки.

23) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування інтерстиціальних захворювань і порушень легень.

24) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування очних захворювань і порушень.

25) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування клітинно-проліферативних захворювань і злоякісних новоутворень.

26) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування хронічних або гострих запальних і аутоімунних захворювань і порушень.

27) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування захворювань і порушень шлунково-кишкового тракту.

28) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування захворювань і порушень підшлункової залози.

29) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування захворювань і порушень, асоційованих з аномальним ангиогенезом.

30) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для

попередження/профілактики або лікування захворювань і порушень головного мозку.

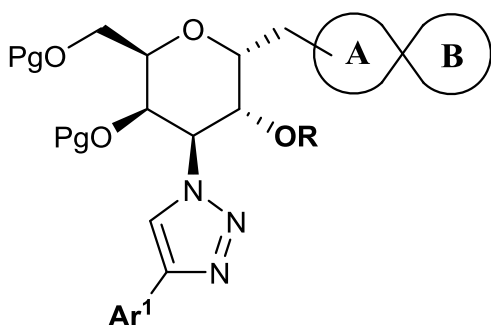
31) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для попередження/профілактики або лікування невропатичного болю і периферичної невропатії.

32) Додатковий варіант здійснення відноситься до сполук Формули (I) для застосування відповідно до варіанту здійснення 18), де зазначені сполуки призначені для застосування для лікування відторгнення трансплантату.

Отримання сполук Формули (I):

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

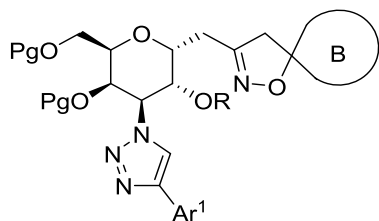
Сполуки Формули (I) цього винаходу можна отримати відповідно до загальної послідовності реакцій, викладеної нижче. Описано лише деякі з можливих шляхів синтезу, що приводять до сполук Формули (I).



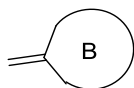
Структура 1

Сполуки Формули (I) отримують шляхом зняття захисту зі сполуки Структури 1, в якій R являє собою водень, відповідну захисну групу, таку як ацетил, триметилсиліл, TBDMS, або R^1 , як визначено для Формули (I).

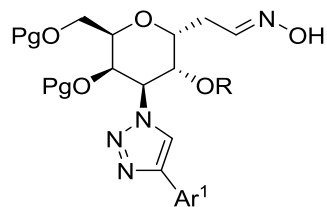
Сполуки Структури 1, в якій кільце A являє собою 3,5,5-тризаміщений ізоксазолін (Структура 1a) синтезують, як показано нижче, за реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання нітрилоксидів з екзоциклічними алкенами Структури 2. Прекурсорами нітрилоксидів служать оксими, такі як сполуки Структури 3, які піддають окисленню *in situ* (наприклад, за допомогою N-хлорсукциніміду) з наступною реакцією елімінування основою, такою як лутидин, NEt_3 або DIPEA, у відповідному розчиннику, такому як ДХМ або ДМФА, при температурі у діапазоні від к.т. до 50 °C. Якщо кільце B містить замісники, при циклоприєднанні утворюються суміші діастереомерів. Ці ізомери можна розділити за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи різні суміші розчинників та градієнти, або за допомогою ВЕРХ, як описано в експериментальному розділі.



Структура 1a (ізоксазолін)

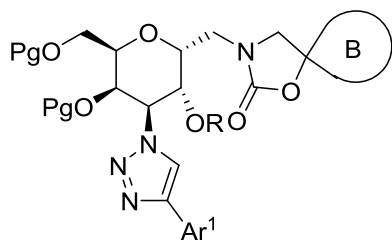


Структура 2



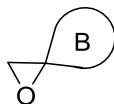
Структура 3

Сполуки Структури 1, в якій кільце А являє собою 3,5,5-тризаміщений оксазолідинон (Структура 1b), можна отримати шляхом розкриття екзоциклічного епоксиду Структури 4 аміном Структури 5, з наступною циклізацією з похідною вугільної кислоти, такою як CDI або фосген.

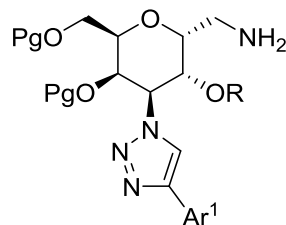


Структура
(оксазолідинон)

1b

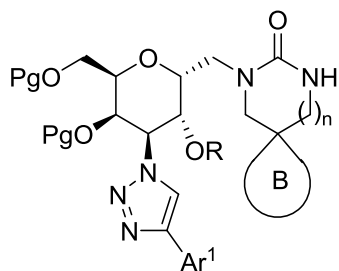


Структура 4

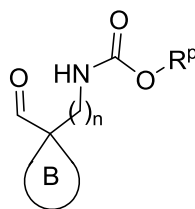


Структура 5

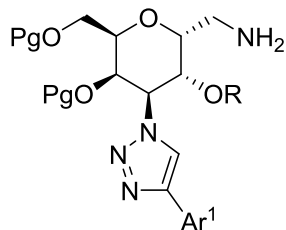
Сполуки Структури 1, в якій кільце А являє собою циклічну 5- або 6-членну сечовину (Структура 1c), можна отримати за реакцією відновлювального амінування сполуки Структури 6 з аміном Структури 5 з наступною циклізацією, використовуючи сильну основу, таку як NaH, KOtBu або інші нунулеофільні сильні основи, як показано на схемі нижче.



Структура 1c
(циклічна сечовина)

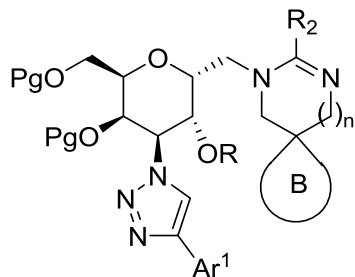


Структура 6

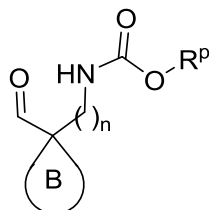


Структура 5

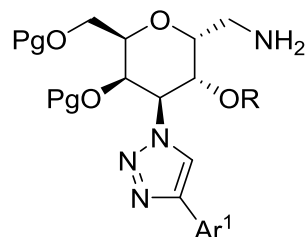
Сполуки Структури 1, в якій кільце А являє собою циклічний 5- або 6-членний амідин (Структура 1d), можна отримати за реакцією відновлювального амінування сполуки Структури 6 з аміном Структури 5 з наступним зняттям захисту і циклізацією отриманого в результаті діаміну з ортоформіатом або ортоацетатом або їх похідними, як показано на схемі нижче.



Структура 1d
(циклічні
амідини або гуанідини)



Структура 6



Структура 5

Експериментальний розділ

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

Всі температури вказані в С. Комерційно доступні вихідні речовини використовували у тому вигляді, як вони були отримані, без додаткового очищення. Якщо не вказано інше, всі реакції проводили в атмосфері азоту або аргону. Сполуки очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (Biotage), за допомогою преп. ТШХ (ТШХ-пластини від Merck, силікагель 60 F₂₅₄) або за допомогою препаративної ВЕРХ. Характеристики сполук, описаних у винаході, визначали за допомогою ¹H-ЯМР (400 МГц або 500 МГц Bruker; хімічні зміщення наведені у м.д. відносно використовуюваного розчинника; мультиплетності: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квінтуплет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br = уширений, константи взаємодії наведені у Гц) та/або за допомогою РХМС (час утримання t_R наведено у хв; молекулярна маса, отримана для мас-спектру, наведена в г/моль), використовуючи наведені нижче умови.

Використовувані методи визначення характеристик:

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

РХ-МС (А):

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

t (хв)	0	0,01	1,20	1,90	2,10
Розчинник А (%)	95	95	5	5	95
Розчинник В (%)	5	5	95	95	5

Детектування: УФ при 210 нм.

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

Препаративна РХ-МС (І):

Використовували колонку Waters (Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм). Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А = вода + 0,5 % розчину 25 % NH₄OH у воді; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюента становила 75 мл/хв, а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені в таблиці нижче (між двома послідовними часовими точками використовувався лінійний градієнт):

t (хв)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Розчинник А (%)	90	90	5	5	90	90
Розчинник В (%)	10	10	95	95	10	10

Детектування при 210 нм.

Препаративна РХ-МС (ІІ):

Використовували колонку Waters (Waters XBridge C18, 10 мкм OBD, 30 × 75 мм). Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А = вода + НСООН 0,5 %; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюента становила 75 мл/хв, а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені в таблиці нижче (між двома послідовними часовими точками використовувався лінійний градієнт):

t (хв)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Розчинник А (%)	90	90	5	5	90	90
Розчинник В (%)	10	10	95	95	10	10

Детектування при 210 нм.

Препаративна РХ-МС (ІІІ):

Використовували колонку Waters (Zorbax SB-AQ 30 × 75 мм 5 мкм). Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А = вода + НСООН 0,5 %; розчинник В = ацетонітрил. Швидкість потоку елюента становила 75 мл/хв, а характеристики складу елююючої суміші у функції часу t від початку елюювання узагальнені в таблиці нижче (між двома послідовними часовими точками використовувався лінійний градієнт):

t (хв)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Розчинник А (%)	90	90	5	5	90	90
Розчинник В (%)	10	10	95	95	10	10

Детектування при 210 нм.

Використовували методи хіральної препаративної ВЕРХ:

Розділення епімерів було виконано за допомогою препаративної хіральної колонкової хроматографії з використанням наведених нижче умов.

Хіральна препаративна ВЕРХ (I):

Використовували колонку ChiralPack OZ-H, 5 мкм, 30 × 250 мм, термостатовану при 40 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А=CO₂; розчинник В=ACN/EtOH 1:1. Швидкість потоку елюента становила 160 мл/хв. Елюювання проводили, використовуючи 60 % розчинника А і 40 % розчинника В. Об'єм, що вводиться V=1,0 мл, 10 мг/мл MeOH. Довжина хвилі 247 нм. (Приклади 2.02/2.03)

Хіральна препаративна ВЕРХ (II):

Використовували колонку ChiralPack OJ-H, 30 × 250 мм, термостатовану при 40 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А=CO₂; розчинник В=ACN/MeOH 1:1. Швидкість потоку елюента становила 160 мл/хв. Елюювання проводили, використовуючи 85 % розчинника А і 15 % розчинника В. Об'єм, що вводиться V=2 мл, 10 мг/мл MeOH. Довжина хвилі 245 нм. (Приклади 1.62/1.63, 1.64/1.65)

Хіральна препаративна ВЕРХ (III):

Використовували колонку ChiralPack IC, 5 мкм, 30 × 250 мм, термостатовану при 40 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А=CO₂; розчинник В=ACN/EtOH/DEA 50:50:0,1. Швидкість потоку елюента становила 160 мл/хв. Елюювання проводили, використовуючи 60 % розчинника А і 40 % розчинника В. Об'єм, що вводиться V=1,2 мл, 11 мг/мл EtOH/ACN 1:1. (Приклади 2.20/2.21, 2.22/2.23)

Хіральна препаративна ВЕРХ (IV):

Використовували колонку ChiralPack IF, 5 мкм, 30 × 250 мм, термостатовану при 40 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А=CO₂; розчинник В=ACN/EtOH 50:50. Швидкість потоку елюента становила 160 мл/хв. Елюювання проводили, використовуючи 60 % розчинника А і 40 % розчинника В. Об'єм, що вводиться V=1 мл, 11,2 мг/мл EtOH/ACN 1:1. (Приклади 1.44/1.45 (захищена ацеталем))

Хіральна препаративна ВЕРХ (V):

Використовували колонку ChiralPack IE, 5 мкм, 30 × 250 мм, термостатовану при 40 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А=CO₂; розчинник В=ACN/MeOH 50:50. Швидкість потоку елюента становила 160 мл/хв. Елюювання проводили, використовуючи 55 % розчинника А і 45 % розчинника В. Об'єм, що вводиться V=3 мл, 10 мг/мл MeOH/ACN 1:1. (Приклади 1.15/1.16, 1.52/1.53, 1.61)

Хіральна препаративна ВЕРХ (VI):

Використовували колонку ChiralPack OD-H, 30 × 250 мм, термостатовану при 40 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А=CO₂; розчинник В=ACN/MeOH 1:1. Швидкість потоку елюента становила 160 мл/хв. Елюювання проводили, використовуючи 70 % розчинника А і 30 % розчинника В. Об'єм, що вводиться V=1 мл, 10 мг/мл MeOH. (Приклади 1.56/1.57, 1.58/1.59, 1.60/1.61)

Хіральна препаративна ВЕРХ (VII):

Використовували колонку ChiralCell OJ-H, 30 × 250 мм, термостатовану при 40 °С. Два розчинники для елюювання були наступними: розчинник А=CO₂; розчинник В=ACN/MeOH 1:1. Швидкість потоку елюента становила 160 мл/хв. Елюювання проводили, використовуючи 70 % розчинника А і 30 % розчинника В. Об'єм, що вводиться V=1 мл, 10 мг/мл MeOH. (Приклади 1.27/1.28, 1.33/1.34)

ЯМР:

Спектри ¹H-ЯМР записували на приладі Bruker Avance II, 400 МГц Ultra Shield™ або Bruker Avance III HD, Ascend 500 МГц; хімічні зміщення наведені у м.д. відносно використовуюваного розчинника; мультиплетності: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квадруплет, quint = квінтуплет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br = уширений, константи взаємодії наведені у Гц).

Скорочення (в контексті цієї заявки):

Ac ацетил

Ac₂O оцтовий ангідрид

AcOH оцтова кислота

водн. водний

BF₃OEt₂ діетиленфторид трифториду бору

Woc трет-бутоксикарбоніл

Bu бутил (такий як у nBuLi = n-бутил літій)

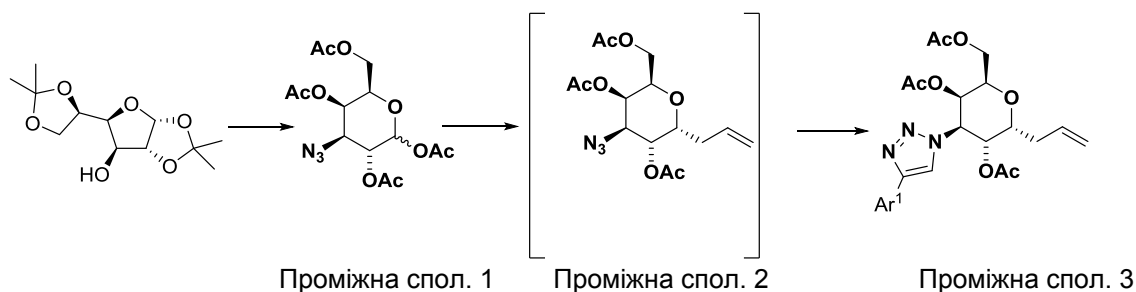
КК колонкова хроматографія на силікагелі

CDI 1,1-карбонілдіімідазол

конц. концентрований

ДХМ дихлорметан

розв. розведений
 DIPEA N-етилдіізопропіламін
 DMAP 4-диметиламінопіридин
 ДМФА диметилформамід
 ДМСО диметилсульфоксид
 ЕА етилацетат
 EDC HCl гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду
 екв. (молярний(-и)) еквівалент(-и)
 прикл. приклад
 Et етил
 EtOH етанол
 Et₂O діетиловий ефір
 ФХ флеш-хроматографія
 год. година(-и)
 НАТУ гексафторфосфат 3-оксиду 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридинію
 гепт. гептан
 НОВt гідрат 1-гідроксибензотриазолу
 ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія
 М молярність [моль·л⁻¹]
 Me метил
 MeCN ацетонітрил
 MeOH метанол
 Ms метансульфоніл
 МС мас-спектроскопія
 хв. хвилина(-и)
 н. нормальність
 NaOAc ацетат натрію
 NaOMe метоксид натрію
 NaOtBu трет(третинний)-бутоксид натрію
 NEt₃ триетиламін
 прот. ночі протягом ночі
 орг. органічний
 Pg захисна група
 Ph феніл
 PTSA п-толуолсульфонова кислота
 к.т. кімнатна температура
 насич. насичений
 TBAF фторид тетра-*n*-бутиламонію
 TBME трет-бутилметиловий ефір
 TBSCl трет-бутилдиметилсилілхлорид
 TBTU тетрафторборат О-бензотриазол-1-іл-N, N,N'',N'-тетраметилуронію
*t*Bu трет-бутил = третинний бутил
 ТФОК трифтороцтова кислота
 ТГФ тетрагідрофуран
 TMEDA тетраметилетилендіамін
 TMSCl триметилсилілхлорид
 ТЗР пропілфосфоновий ангідрид
*t*_R час утримання
 А- Отримання попередників і проміжних сполук



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

триацетат

(3R,4S,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-4-азидотетрагідро-2H-піран-2,3,5-триіл триацетат синтезують з (3aR,5S,6S,6aR)-5-(1-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[2,3-d][1,3]діоксол-6-олу, дотримуючись літературних методик з Посилання: Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67, і наведених в ньому посилань на літературу.

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

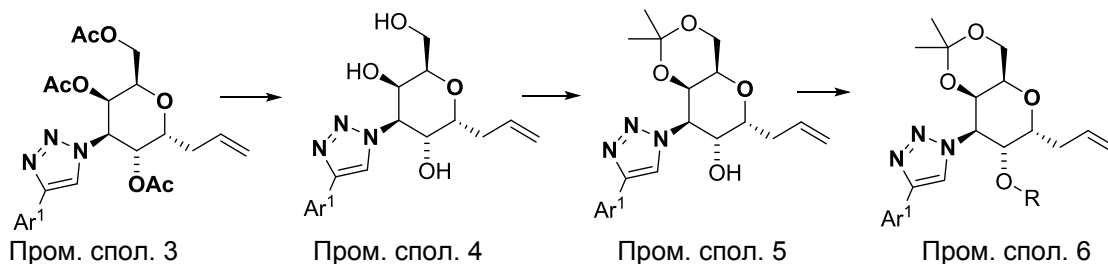
Розчин Проміжної сполуки 1 (10 г, 26,8 ммоль, 1 екв.) в MeCN (100 мл) охолоджують до 0 °C і додають алілтриметилсилан 98 % (13 мл, 80,4 ммоль, 3 екв.) і, по краплях, триметилсиліл трифторметансульфонат 99 % (2,45 мл, 13,4 ммоль, 0,5 екв.) (не екзотермічна). Льодяну баню видаляють і суміш перемішують при к.т. протягом 72 год. Суміш виливають на насич. розчин NaHCO₃ і екстрагують за допомогою TBME. Орг. фазу промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ і концентрують. Сиру речовину очищають за допомогою фільтрування через SiO₂ (ДХМ/TBME 9:1) з отриманням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (у вигляді суміші 9:1 альфа/бета ізомерів) у вигляді безбарвного масла, яке використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Головний ізомер: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ: 5,70-5,78 (m, 2 H), 5,31 (dd, J₁=1,6 Гц, J₂=3,4 Гц, 1 H), 5,06-5,14 (m, 2 H), 4,98-5,04 (m, 1 H), 4,39 (dd, J₁=3,4 Гц, J₂=10,6 Гц, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 3,91-4,09 (m, 4 H), 2,56-2,65 (m, 1 H), 2,22-2,28 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H).

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

До розчину Проміжної сполуки 2 (15 г, 42,5 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (160 мл) додають 5-етиніл-1,2,3-трифторбензол (9950 мг, 63,7 ммоль, 1,5 екв.), йодид міді(I) (809 мг, 4,25 ммоль, 0,1 екв.) і Net₃ (17,8 мл, 127 ммоль, 3 екв.) і перемішують при к.т. протягом ночі. Суміш розбавляють EA і розвед. HCl. Орг. фазу промивають водою і сольовим розчином, сушать над MgSO₄ і концентрують. Сиру речовину кристалізують з EA (20 мл) і TBME (200 мл) з одержанням цільового чистого альфа-ізомеру у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (A): t_R=1,02 хв.; [M+H]⁺=512,15

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,78 (s, 1 H), 7,83-7,88 (m, 2 H), 5,75-5,84 (m, 1 H), 5,70-5,74 (m, 2 H), 5,36 (s, 1 H), 5,18-5,21 (m, 1 H), 5,10-5,14 (m, 1 H), 4,41 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,00-4,04 (m, 1 H), 3,94 (dd, J₁=7,1 Гц, J₂=11,3 Гц, 1 H), 2,84-2,91 (m, 1 H), 2,30-2,35 (m, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H).



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

До розчину Проміжної сполуки 3a (12 г, 23,5 ммоль, 1 екв.) в метанолі (240 мл) додають K₂CO₃ (324 мг, 2,35 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішують при к.т. протягом 2 год. Суміш концентрують у вакуумі з отриманням бежевої піни. Сиру сполуку очищають за допомогою ФХ (ДХМ/MeOH 9:1) з одержанням цільового продукту у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (A): t_R=0,7 хв.; [M+H]⁺=385,76

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,72 (s, 1 H), 7,82-7,87 (m, 2 H), 5,88 (m, 1 H), 5,26 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 5,14-5,19 (m, 2 H), 5,05-5,07 (m, 1 H), 4,90 (dd, J₁=9 Гц, J₂=11,4 Гц, 1 H), 4,58 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,93 (dd, J₁=2,6 Гц, J₂=6,4 Гц, 1 H), 3,78 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 2,68-2,75 (m, 1 H), 2,33-2,38 (m, 1 H).

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

Розчин Проміжної сполуки 4a (15 г, 38,9 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (180 мл) обробляють 2,2-диметоксипропаном (19,1 мл, 156 ммоль, 4 екв.) і моногідратом PTSA (0,378 г, 1,95 ммоль, 0,05 екв.) і світло-жовтий розчин перемішують при к.т. прот. ночі. Суміш розбавляють EA і орг. шар промивають насич. розчином NaHCO₃, водою і сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (A): t_R=0,93 хв.; [M+H]⁺=426,13

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,72 (s, 0 H), 8,58-8,64 (m, 1 H), 7,80-7,94 (m, 2 H), 5,81-5,90 (m, 1 H),

5,33-5,38 (m, 1 H), 5,11-5,20 (m, 1 H), 5,00-5,11 (m, 2 H), 4,41-4,52 (m, 1 H), 4,26-4,31 (m, 1 H), 4,12 (ddd, $J^1=11,5$ Гц, $J^2=5,7$ Гц, $J^3=3,2$ Гц, 1 H), 4,01 (dd, $J^1=12,7$ Гц, $J^2=2,0$ Гц, 1 H), 3,66-3,71 (m, 1 H), 3,57-3,65 (m, 1 H), 2,64-2,72 (m, 1 H), 2,34-2,41 (m, 1 H), 1,32 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H).

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

До розчину Проміжної сполуки 5a (7,3 г, 17,2 ммоль, 1 екв.) в сухому ТГФ (50 мл), охолоджену до 0 °С, додають диметилсульфат (2 мл, 20,6 ммоль, 1,2 екв.) із наступним додаванням порціями NaN [55 % дисперсія у парафіні] (824 мг, 20,6 ммоль, 1,2 екв.). Суміш перемішують при 0 °С протягом 3 год. Суміш гасять насич. розчином NH_4Cl і два рази екстрагують за допомогою TBME. Об'єднані орг. шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску з одержанням безбарвної твердої речовини. РХМС (А): $t_R=1,03$ хв.; $[\text{M}+\text{H}]^+=440,22$

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,71 (s, 1 H), 7,68-7,98 (m, 2 H), 5,70-5,97 (m, 1 H), 5,14-5,21 (m, 2 H), 5,09 (m, 1 H), 4,48 (ddd, $J^1=3,5$ Гц, $J^2=5,5$ Гц, $J^3=11,4$ Гц, 1 H), 4,30 (d, $J=2,9$ Гц, 1 H), 4,22 (dd, $J^1=5,7$ Гц, $J^2=11,5$ Гц, 1 H), 3,93-4,10 (m, 1 H), 3,56-3,74 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,70-2,78 (m, 1 H), 2,20-2,31 (m, 1 H), 1,32 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H).

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

Проміжну сполуку 5a (725 мг, 1,7 ммоль, 1 екв.) розчиняють у ДХМ (10 мл) і додають As_2O (0,193 мл, 2,05 ммоль, 1,2 екв.), DIPEA (0,438 мл, 2,56 ммоль, 1,5 екв.) і DMAP (10,4 мг, 0,0852 ммоль, 0,05 екв.). Суміш перемішують при к.т. протягом 1 год. Суміш розподіляють між EA і розчином NaHCO_3 . Орг. фазу промивають насич. розчином NH_4Cl і сольовим розчином, сушать над MgSO_4 і концентрують. Очищення за допомогою ФХ (гепт./EA 2:1, 1:1, 1:2) забезпечує вказану в заголовку проміжну сполуку у вигляді безбарвної піни. РХМС (А): $t_R=1,04$ хв.; $[\text{M}+\text{H}]^+=467,98$

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,63 (s, 1 H), 7,89 (m, 2 H), 5,81 (m, 1 H), 5,59 (dd, $J^1=5,7$ Гц, $J^2=11,4$ Гц, 1 H), 5,47 (dd, $J^1=3,2$ Гц, $J^2=11,4$ Гц, 1 H), 5,19 (dd, $J^1=1,9$ Гц, $J^2=17,2$ Гц, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 4,36-4,41 (m, 2 H), 4,03-4,06 (m, 1 H), 3,76 (d, $J=1,0$ Гц, 1 H), 3,66 (dd, $J^1=1,7$ Гц, $J^2=12,8$ Гц, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,28-2,33 (m, 1 H), 1,84 (s, 3 H), 1,38 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H).

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

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

До суміші Проміжної сполуки 6a (3050 мг, 6,94 ммоль, 1 екв.) у воді (15 мл) додають оцтову кислоту (30 мл), і суспензію перемішують при 55 °С протягом 3 год. Розчин концентрують при зниженому тиску і залишок сушать у високому вакуумі прот. ночі. Сиру речовину (світло-жовта тверда речовина) використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

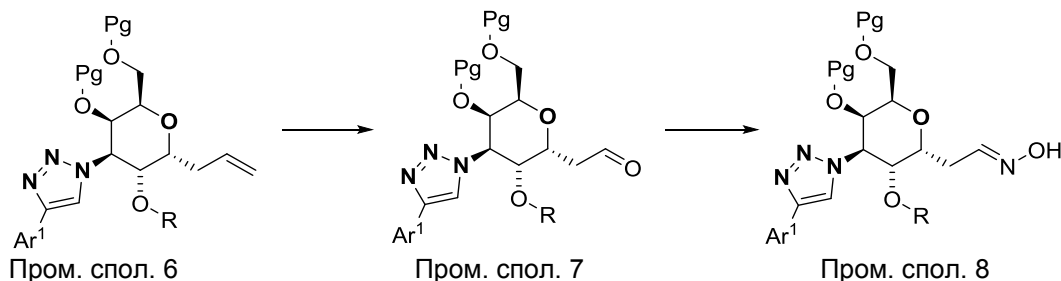
Стадія 2:

До розчину Проміжної сполуки зі стадії 1 (3340 мг, 8,36 ммоль, 1 екв.) і Et_3N (6,99 мл, 50,2 ммоль, 6 екв.) в ДХМ (40 мл) при 0 °С в атмосфері N_2 додають As_2O (2,42 мл, 25,1 ммоль, 3 екв.), і розчин перемішують при к.т. прот. ночі. Додають воду і суміш екстрагують за допомогою ДХМ. Орг. шар сушать над MgSO_4 і потім концентрують при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (А): $t_R=1,03$ хв.; $[\text{M}+\text{H}]^+=484,20$

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

Проміжну сполуку 5a (2000 мг, 4,7 ммоль, 1 екв.) розчиняють у сухому ДХМ (30 мл) і розчин охолоджують до 0 °С. В атмосфері N_2 додають 2,6-лутидин (1,1 мл, 9,4 ммоль, 2 екв.) з подальшим додаванням по краплях трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонату (1,32 мл, 5,64 ммоль, 1,2 екв.) протягом 5 хвилин. Жовтуватий розчин перемішують при 0 °С протягом 30 хвилин і при к.т. протягом ночі. Суміш гасять водою і два шари розділяють. Орг. шар сушать з використанням розділювача фаз і потім концентрують при зниженому тиску з отриманням не зовсім білої піни, яку використовують без додаткового очищення. РХМС (А): $t_R=1,23$ хв.; $[\text{M}+\text{H}]^+=540,22$



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

Проміжну сполуку 6a (4270 мг, 9,72 ммоль, 1 екв.) суспендують у 1,4-діоксані (50 мл) і воді (15 мл). Додають 2,6-лутидин (1,24 мл, 10,6 ммоль, 3 екв.) і періодат натрію (6235 мг, 29,2 ммоль, 3 екв.) з подальшим додаванням дигідрату осмату калію (15 мг, 0,0408 ммоль, 0,0042 екв.). Суспензію енергійно перемішують при к.т. прот. ночі. Суміш розбавляють водою і ЕА, і значення рН обережно доводять до 2-3 за допомогою 1 н. HCl. Два шари розділяють і орг. шар промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ і концентрують при зниженому тиску. Сиру речовину очищають за допомогою ФХ, використовуючи CombiFlash (40 г колонка SiO₂; градієнт: 0-100 % ЕА в гепт.) з отриманням цільового альдегіду у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): t_R=0,91 хв.; [M+H]⁺=442,12

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,72 (m, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,87 (dd, J¹=9,0 Гц, J²=6,8 Гц, 2 H), 5,11-5,18 (m, 2 H), 4,24-4,30 (m, 2 H), 4,01-4,04 (m, 1 H), 3,57-3,69 (m, 2 H), 3,32 (s), 3,20 (s, 3 H), 2,98 (ddd, J¹=16,2 Гц, J²=9,2 Гц, J³=3,0 Гц, 1 H), 2,83 (ddd, J¹=16,2 Гц, J²=5,0 Гц, J³=1,4 Гц, 1 H), 1,18-1,33 (m, 6 H).

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

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 7a, виходячи з Проміжної сполуки 6b. РХМС (А): t_R=0,92 хв.; [M+H]⁺=469,96

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

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 7a, виходячи з Проміжної сполуки 3a. РХМС (А): t_R=0,93 хв.; [M+H]⁺=514,10

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

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 7a, виходячи з Проміжної сполуки 6d. РХМС (А): t_R=1,16 хв.; [M+H]⁺=542,18

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

Проміжну сполуку 7a (1390 мг, 3,15 ммоль, 1 екв.), гідроксиламін HCl (328 мг, 4,72 ммоль, 1,5 екв.) і NaOAc (775 мг, 9,45 ммоль, 3 екв.) завантажують у колбу і суспендують у EtOH (5 мл) і H₂O (5 мл). Додають ТГФ (10 мл), і суміш перемішують при к.т. протягом 1,5 год. Суміш розподіляють між ЕА і водою. Орг. шар промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ і концентрують при зниженому тиску. Сиру речовину розтирають у TBME і гепт. 3/1 (20 мл), обробляють ультразвуком і не зовсім білі кристали відфільтровують і сушать у високому вакуумі.

Цільовий оксим (суміш E/Z) виділяють у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХМС (А): t_R=0,88 хв.; [M+H]⁺=457,16

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

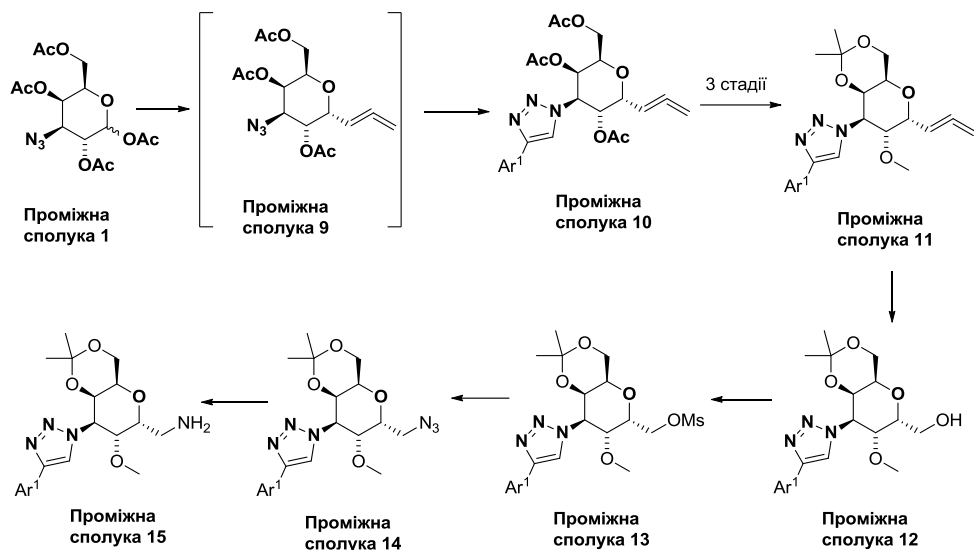
Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 8a, виходячи з Проміжної сполуки 7b. РХМС (А): t_R=0,90 хв.; [M+H]⁺=485,18

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

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 8a, виходячи з Проміжної сполуки 7c. РХМС (А): t_R=0,89 хв.; [M+H]⁺=529,05

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

Отримують за аналогією з Проміжною сполукою 8a, виходячи з Проміжної сполуки 7d. РХМС (А): t_R=1,11 хв.; [M+H]⁺=558,19



Проміжна сполука 9: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(пропа-1,2-дієн-1-іл)-4-(2(4-триаза-1,2-дієн-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-дііл діацетат

Проміжну сполуку 1 (3733 мг, 10 ммоль, 1 екв.) розчиняють у MeCN (20 мл) і охолоджують до 3 °С. Додають триметил(пропаргіл)силан (3,73 мл, 25 ммоль, 2,5 екв.) з подальшим додаванням по краплях BF_3OEt_2 (3,7 мл, 30 ммоль, 3 екв.) і триметилсиліл трифторметансульфонату (3,66 мл, 20 ммоль, 2 екв.). Суміш перемішують при 0 °С протягом 1,5 год. і при к.т. протягом 1 год. Суміш розподіляють між TBME і насич. розчином NaHCO_3 . Орг. фазу промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 і концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ (гепт./ЕА 2:1) з отриманням цільової аленової проміжної сполуки у вигляді жовтуватого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 5,56 (q, $J=6,7$ Гц, 1 H), 5,35 (d, $J=2,2$ Гц, 1 H), 4,98-5,05 (m, 3 H), 4,74 (m, 1 H), 4,35 (dd, $J^1=3,3$ Гц, $J^2=11,2$ Гц, 1 H), 4,20-4,23 (m, 1 H), 4,00-4,03 (m, 1 H), 3,90 (dd, $J^1=7,0$ Гц, $J^2=11,4$ Гц, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,00-2,02 (m, 4 H).

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

Зазначену в заголовку сполуку отримують за аналогією з Проміжною сполукою 3a, виходячи з Проміжної сполуки 9. РХМС (А): $t_R=1,02$ хв.; $[\text{M}+\text{H}]^+=510,24$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,81 (s, 1 H), 7,82-7,86 (m, 2 H), 5,80 (q, $J=6,8$ Гц, 1 H), 5,65-5,72 (m, 2 H), 5,40 (d, $J=1,5$ Гц, 1 H), 5,06 (dd, $J^1=6,6$ Гц, $J^2=2,3$ Гц, 2 H), 4,96-4,99 (m, 1 H), 4,50 (t, $J=6,3$ Гц, 1 H), 4,01 (m, 2 H), 2,00-2,04 (m, 6 H), 1,87 (s, 3 H).

Проміжна сполука 11a: 1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-6-(пропа-1,2-дієн-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол

Зазначену в заголовку проміжну сполуку отримують виходячи з Проміжної сполуки 10a і дотримуючись методик отримання Проміжних сполук 4a, 5a і 6a. РХМС (А): $t_R=1,02$ хв.; $[\text{M}+\text{H}]^+=438,21$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,71 (s, 1 H), 7,87 (dd, $J^1=6,8$ Гц, $J^2=9,0$ Гц, 2 H), 5,75 (m, 1 H), 5,13 (dd, $J^1=3,3$ Гц, $J^2=11,4$ Гц, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 4,98 (m, 2 H), 4,34-4,34 (m, 1 H), 4,26 (dd, $J^1=5,6$ Гц, $J^2=11,5$ Гц, 1 H), 4,04 (dd, $J^1=2,0$ Гц, $J^2=12,9$ Гц, 1 H), 3,82 (d, $J=0,7$ Гц, 1 H), 3,68 (dd, $J^1=1,5$ Гц, $J^2=12,9$ Гц, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H).

Проміжна сполука 12a: ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метанол

Проміжну сполуку 11a (1000 мг, 2,29 ммоль, 1 екв.) розчиняють у ДХМ/MeOH 4:1 (60 мл) і охолоджують до -70 °С. Через розчин барботують озон доти, доки розчин KI у скрубєрі не стане коричневим (~60 хв.). Надлишок O_3 видаляють шляхом барботування N_2 через розчин протягом 10 хв. При -78 °С додають NaBH_4 (86,5 мг, 2,29 ммоль, 1 екв.), баню із сухим льодом видаляють і суміші дають нагрітись до к.т. протягом 1 год. Потім суміш обережно гасять водою (25 мл), шари розділяють, орг. шар сушать над MgSO_4 і концентрують при зниженому тиску.

Сиру тверду речовину очищують за допомогою ФХ, використовуючи CombiFlash (24 г колонка SiO_2 ; градієнт від гепт./ЕА 2/1 до 100 % ЕА за 20 хв.) з отриманням зазначеної в заголовку проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): $t_R=0,84$ хв.; $[\text{M}+\text{H}]^+=430,29$

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,69 (s, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 5,29 (dd, $J^1=11,4$ Гц, $J^2=3,4$ Гц, 1 H), 4,80 (t, $J=5,5$ Гц, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 4,24 (dd, $J^1=11,4$ Гц, $J^2=6,1$ Гц, 1 H), 3,96-4,07 (m, 2 H), 3,91 (s, 1 H), 3,71 (dd, $J^1=12,7$ Гц, $J^2=1,4$ Гц, 1 H), 3,63 (ddd, $J^1=12,3$ Гц, $J^2=5,8$ Гц, $J^3=2,9$ Гц, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H).

Проміжна сполука 13a: ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-

1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил метансульфонат

Проміжну сполуку 12a (400 мг, 0,932 ммоль, 1 екв.) розчиняють у ДХМ (8 мл) і охолоджують до 0 °С. При цій температурі додають MsCl (0,0736 мл, 0,932 ммоль, 1 екв.) і DIPEA (0,191 мл, 1,12 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішують при 0 °С протягом 30 хв. Додають додаткову кількість MsCl (0,0144 мл, 0,186 ммоль, 0,2 екв.), і суміш перемішують при 0 °С протягом ще 30 хв. Суміш розбавляють ДХМ і промивають водою. Орг. шар сушать на розділювачі фаз і концентрують при зниженому тиску. Сирю піну очищають за допомогою ФХ, використовуючи CombiFlash (12 г колонка SiO₂; градієнт від гепт. до гепт./EA 1/2 за 16 хв.) з отриманням цільової проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): t_R=0,96 хв.; [M+H]⁺=508,14

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,72-8,74 (m, 1 H), 7,83-7,90 (m, 2 H), 5,18-5,27 (m, 1 H), 4,89-4,98 (m, 1 H), 4,75-4,84 (m, 1 H), 4,27-4,37 (m, 3 H), 4,06-4,09 (m, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,73 (dd, J¹=12,9 Гц, J²=1,5 Гц, 1 H), 3,26 (d, J=6,1 Гц, 6 H), 1,34 (s, 3 H), 1,22 (s, 3 H).

Проміжна сполука 14a: 1-((4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол

До розчину Проміжної сполуки 13a (409 мг, 0,806 ммоль, 1 екв.) в сухому ДМФА (10 мл) в атмосфері N₂ додають азид натрію (62,9 мг, 0,967 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш нагрівають при 70 °С протягом 5 год. Температуру підвищують до 80 °С, і суміш перемішують при цій температурі до повного завершення реакції. Суміші дають охолонути до к.т., розбавляють EA і водою, і шари розділяють. Водн. шар ще раз екстрагують за допомогою EA. Об'єднані орг. шари два рази промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Сирю безбарвну тверду речовину очищають за допомогою ФХ, використовуючи CombiFlash (12 г колонка SiO₂; градієнт: від гепт. до гепт./EA 1/1 за 17 хв.) з отриманням цільової проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХМС (А): t_R=1,01 хв.; [M+H]⁺=455,19

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 8,68-8,74 (m, 1 H), 7,82-7,91 (m, 2 H), 5,13-5,23 (m, 1 H), 4,67-4,74 (m, 1 H), 4,27-4,33 (m, 2 H), 4,17-4,25 (m, 1 H), 4,05-4,12 (m, 1 H), 3,78-3,86 (m, 1 H), 3,66-3,74 (m, 1 H), 3,23-3,26 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H).

Проміжна сполука 15a: ((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метанамін

До розчину Проміжної сполуки 14a (500 мг, 1,1 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (7,5 мл) додають PPh₃ (583 мг, 2,2 ммоль, 2 екв.) і воду (1,5 мл). Отриману в результаті суміш потім нагрівають в атмосфері N₂ при 60 °С протягом 3 год. Суміш розбавляють EA і потім екстрагують 10 % лимонною кислотою (3 рази) - до тих пір, поки весь амін не вийде з орг. фази. Об'єднані водні шари ще раз екстрагують за допомогою EA і потім підлучують насич. водн. розчином NaHCO₃. Основний водн. шар два рази екстрагують за допомогою EA. Об'єднані орг. шари сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Речовину використовують як таку.

РХМС (А): t_R=0,72 хв.; [M+H]⁺=429,09

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 8,42-8,90 (m, 1 H), 7,77-7,89 (m, 2 H), 5,09 (dd, J¹=11,4 Гц, J²=3,4 Гц, 1 H), 4,27-4,31 (m, 2 H), 4,23 (m, 1 H), 3,99-4,03 (m, 1 H), 3,74 (dd, J¹=1,5 Гц, J²=12,8 Гц, 1 H), 3,68 (s, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 3,11 (dd, J¹=13,8 Гц, J²=10,5 Гц, 1 H), 2,67 (dd, J¹=13,8 Гц, J²=3,4 Гц, 1 H), 1,32 (s, 3 H).

Всі подальші аналоги Проміжних сполук 3-15 з різноманітними замісниками Ar¹ були отримані за аналогією з описаними вище методиками, виходячи з відомих або комерційно доступних заміщених арилацетиленів.

Більш конкретно, були отримані і використані у синтезі кінцевих прикладів наступні найважливіші аналоги Проміжних сполук 6, 8, 14 і 15:

Проміжна сполука	Сполука	t _R [хв.] (РХ-МС метод А)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
6e	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,04	436,23
6f	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,06	456,16
6g	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-аліл-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	1,03	480,16
6h	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-аліл-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	1,05	500,07

6i	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,00	418,25
6j	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,06	436,25
6k	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,08	456,17
6l	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,06	500,10
6m	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,02	438,16
6n	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,02	440,20
6o	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-6-аліл-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл ацетат	1,05	464,20
6p	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,05	456,21
6q	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,04	436,21
6r	4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-2,6-дифторбензонітрил	1,03	447,22
6s	4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-2,3-дифторбензонітрил	1,03	452,24
6t	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-аліл-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(2,3-дифтор-4-метоксифеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,01	452,24
8e	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	0,89	501,16
8f	((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3-ацетокси-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	0,89	497,11
8g	((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетокси-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил ацетат	0,91	517,01
8h	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,81	421,12
8i	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,88	455,07
8j	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,85	439,10
8k	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-	0,89	500,99

	іл)ацетальдегіду		
8l	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,89	453,18
8m	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,86	435,18
8n	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,93	473,19
8o	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,93	519,14
8p	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,92	473,12
8q	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,89	453,19
8r	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,89	455,19
8s	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(2-(гідроксиіміно)етил)-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-7-іл ацетат	0,91	481,21
8t	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-метокси-2,2-диметил-8-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)гексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,88	457,19
8u	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,92	473,18
8v	оксим 2-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)ацетальдегіду	0,89	453,23
14c	1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(азидометил)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-8-іл)-4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол	1,06	471,17
15b	((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метанамін	0,70	425,31
15c	((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідропірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метанамін	0,71	445,18

В- Отримання прикладів

Загальна методика А: Реакція циклоприєднання нітрилоксидів з алкенами:

Розчин оксимної проміжної сполуки (1 екв.) і NCS (1,5 екв.) в ДМФА (5 мл/ммоль) перемішують при к.т. до повного завершення перетворення в гідроксимоїлхлорид. Додають алкен (1-3 екв.) і DIPEA або 2,6-лутидин (3 екв.), і суміш перемішують при к.т. або 50 °С до повного перетворення проміжної сполуки. Продукти виділяють після обробки водним середовищем (розвед. HCl/EA) і очищають, як описано у загальних методах.

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

Захищену проміжну сполуку (ацетальна та/або силільна Рg) (1 екв.) нагрівають зі зворотним холодильником в $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (5 мл/ммоль) до повного завершення реакції. Продукти очищають, як описано у загальних методах.

Загальна методика С: Зняття ацетатного захисту за допомогою K_2CO_3 в MeOH

K_2CO_3 (0,1 екв.) додають до ацетат-захищеної проміжної сполуки (1 екв.) в MeOH (5 мл/ммоль) і перемішують при к.т. до повного завершення реакції. Продукти очищають, як описано у загальних методах.

Загальна методика D: Зняття Вос-захисту за допомогою ТФОК

ТФОК (10-20 екв.) додають до розчину Вос-захищеної проміжної сполуки (1 екв.) в ДХМ (5 мл/ммоль). Суміш перемішують при к.т. до повного завершення перетворення. Летючі речовини видаляють при зниженому тиску і залишок розподіляють між ДХМ і розвед. розчином NH_4OH . Орг. фазу сушать над MgSO_4 і концентрують у вакуумі. За потреби, продукт додатково очищають, як описано у загальних методах.

Загальна методика E: Зняття Вос-захисту за допомогою HCl

Розчин Вос-захищеного аміну (1 екв.) в діоксані (5 мл/ммоль) обробляють розчином HCl в діоксані (4 M, 10-20 екв.) і отриману в результаті суміш перемішують при к.т. до повного завершення реакції. Летючі речовини видаляють при зниженому тиску і сирий продукт виділяють шляхом розтирання з ТВМЕ.

Загальна методика F: Реакція ацилювання Шоттена - Баумана

Ацилхлорид або ангідрид (1,2 екв.) додають при 0 °C до двофазної суміші аміну (1 екв.) в ДХМ (5 мл/ммоль) і насич. розчину NaHCO_3 (5 мл/ммоль) при енергійному перемішуванні. Суміш додатково перемішують при к.т. до повного завершення перетворення. Фази розділяють і орг. фазу сушать над MgSO_4 і концентрують. Продукт очищають, як описано у загальних методах.

Загальна методика G: Дериватизація сульфонілхлоридами, хлорформіатами або ізоціанатами

Електрофіл (сульфонілхлорид, хлорформіат або ізоціанат, 1,1 екв.) додають до суміші вихідного аміну (1 екв., або у вигляді вільної основи, або у вигляді ТФОК або HCl солі) в ДХМ (5 мл/ммоль) і основи (NEt_3 або DIPEA, 5 екв.) при 0 °C або к.т. Суміш перемішують при к.т. до повного завершення реакції. Продукт очищають, як описано у загальних методах.

Загальна методика H: Відновлювальне амінування

Суміш проміжної сполуки - аміну (1 екв.) і альдегіду ВВ або кетону (1-2 екв.) в ДХМ обробляють $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 екв.), і суміш перемішують при к.т. до повного завершення перетворення. Після обробки водним середовищем (ДХМ/розвед. NH_4OH) цільові продукти виділяють, як описано у загальних методах.

Загальна методика I: Омилення

Складний ефір (1 екв.) в ТГФ/ H_2O 1:1 або ТГФ/MeOH/ H_2O 3:2:1 (1 мл/ммоль) і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,5-3 екв.) перемішують при к.т. до повного завершення реакції. Після обробки водним середовищем ($\text{EA}/\text{H}_2\text{O}$), продукт очищають, як описано у загальних методах.

Загальна методика J: Реакція олефінування Віттіга

До суспензії 98 % броміду метилтрифенілфосфонію (1,05 екв.) в сухому Et_2O (1,5 мл/ммоль) в атмосфері N_2 при 0 °C по краплях додають 1,6 M розчин н-бутиллітію в гексанах (1,05 екв.) протягом 15 хв., підтримуючи температуру нижче 5 °C. Отриману в результаті суспензію перемішують при к.т. протягом 1 год. Потім по краплях додають розчин кетону (1 екв.) в сухому Et_2O (1 мл/ммоль) протягом 15 хв. Отриману в результаті суспензію перемішують при к.т. до повного завершення реакції. Суміш обережно гасять водою (2 краплі), додають Et_2O (1,5 мл/ммоль) і суспензію фільтрують і промивають Et_2O . Фільтрат концентрують при зниженому тиску і залишок зберігають у морозильній камері.

Загальна методика K: Відновлення кетону за допомогою NaBH_4

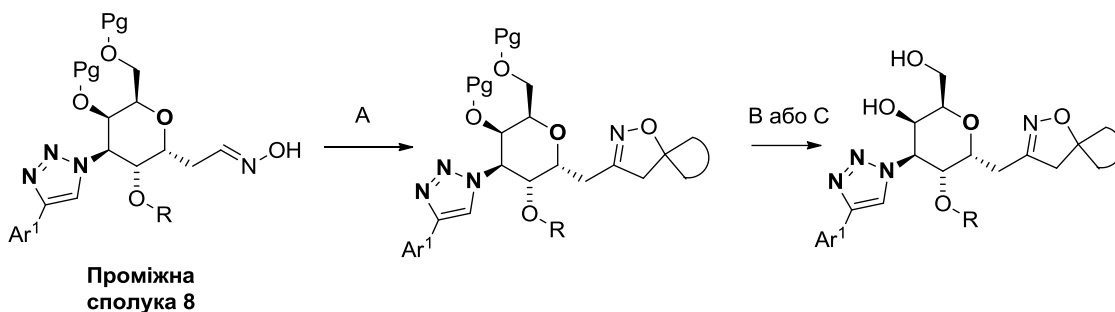
Кетон (1 екв.) розчиняють у EtOH (11 мл/ммоль) і ТГФ (6 мл/ммоль) і охолоджують до 0 °C. Додають NaBH_4 (2 екв.), і суміш перемішують при 0 °C до повного завершення реакції. Суміш розбавляють EA і водою, підкислюють шляхом додавання 1 н. HCl. Фази розділяють і орг. фазу промивають водою і сольовим розчином, сушать над MgSO_4 і концентрують. Продукт очищають, як описано у загальних методах.

Загальна методика L: Розкриття епоксидного кільця амінами

Розчин епоксиду (1,1 екв.) і аміну (1 екв.) в MeOH (10 мл/ммоль) нагрівають зі зворотним холодильником у герметизованій пробірці до повного завершення реакції. Суміш концентрують у вакуумі і очищають, як описано у загальних методах.

Загальна методика M: Циклізація трифосгеном

Розчин трифосгену (1 екв.) в ДХМ (5 мл/ммоль) додають до розчину аміноспирту (1 екв.) і DIPEA (10 екв.) в ДХМ (10 мл/ммоль) при к.т. Суміш перемішують при к.т. до повного завершення реакції. Після обробки водним середовищем (ДХМ/насич. розчин NaHCO_3) сполуку очищають, як описано у загальних методах.



Сполуки Прикладів 1.01-1.82, перераховані у Таблиці 1 нижче, отримують виходячи з Проміжної сполуки 8, застосовуючи загальну методику А до відповідної екзоциклічної метиленової похідної (або комерційно доступної, або отриманої з відповідного циклічного кетону за реакцією олефінування Віттіга (загальна методика J), з наступним зняттям захисту відповідно до Загальної методики С або D. Діастереомери розділяють за допомогою хіральної препаративної хроматографії з використанням відповідного методу, зазначеного вище.

Таблиця 1

Прикл.	Сполука	t _R [хв.] (PX-MC метод А)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1.01	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	0,81	537,23
1.02	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0,69	495,21
1.03	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл ацетат	0,93	571,26
1.04	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0,83	529,24
1.05	(2R,3R,4R,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3,5-діол	0,81	497,16
1.06	трет-бутил 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2,8-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат	0,94	612,00
1.07	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2,8-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,64	512,16
1.08	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,92	511,18
1.09	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.4]нон-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,88	497,19
1.10	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((5-окса-6-азаспіро[3.4]окт-6-ен-7-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,85	483,13
1.11	трет-бутил 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат (суміш епімерів)	0,93	626,27

1.12	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-3-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,92	509,24
1.13	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,91	511,26
1.14	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,92	507,31
1.15	трет-бутил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат (розділення сполуки Прикладу 1.11)	0,93	626,24
1.16	трет-бутил ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат (розділення сполуки Прикладу 1.11)	0,94	626,29
1.17	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,96	573,08
1.18	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,96	527,20
1.19	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3-хлор-5-фторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,94	509,24
1.20	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3-фтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,91	489,32
1.21	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,94	507,25
1.22	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,96	527,15
1.23	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,79	513,20
1.24	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,92	547,21
1.25	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((8-ізопропіл-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	1,05	553,27
1.26	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,93	543,25
1.27	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-ізопропіл-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 1.25)	1,04	553,27
1.28	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-ізопропіл-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 1.25)	1,05	553,27

1.29	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-диметил-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	1,00	539,25
1.30	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((8-метил-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,97	526,26
1.31	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол [1-(1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1(1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)-метан]	0,96	527,22
1.32	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((7,7-диметил-1-окса-2-азаспіро[4.4]нон-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,98	525,24
1.33	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((5r, 8R)-8-метил-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 1.30)	0,97	525,25
1.34	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-(((5s, 8S)-8-метил-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 1.30)	0,97	525,25
1.35	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,77	513,22
1.36	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,79	509,22
1.37	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,81	529,18
1.38	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.6]ундец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,95	525,25
1.39	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил	0,85	536,19
1.40	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил [1-(1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1-(транс-8-ціано-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)-метан]	0,86	536,22
1.41	трет-бутил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат (розділення сполуки Прикладу 1.50)	0,92	626,30
1.42	трет-бутил ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат (розділення сполуки Прикладу 1.50)	0,93	626,33

1.43	трет-бутил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат (розділення сполуки Прикладу 1.51)	0,93	622,32
1.44	трет-бутил ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат (розділення сполуки Прикладу 1.51)	0,94	622,33
1.45	трет-бутил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат (розділення сполуки Прикладу 1.49)	0,95	642,26
1.46	трет-бутил ((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат (розділення сполуки Прикладу 1.49)	0,96	642,29
1.47	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,5-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,92	507,28
1.48	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-((8-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,83	569,24
1.49	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил (суміш епімерів)	0,88	552,05
1.50	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил (суміш епімерів)	0,84	536,22
1.51	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил (суміш епімерів)	0,84	532,10
1.52	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((5r, 8R)-8-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 1.48)	0,83	569,25
1.53	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((5s, 8S)-8-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 1.48)	0,84	569,24
1.54	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((8-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,85	565,09
1.55	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-((8-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,88	585,19
1.56	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил	0,86	532,24

1.57	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил	0,86	532,23
1.58	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил	0,84	536,22
1.59	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил	0,85	536,22
1.60	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил	0,88	552,16
1.61	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбонітрил	0,88	552,17
1.62	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,84	565,09
1.63	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,85	565,15
1.64	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,87	585,17
1.65	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,88	585,16
1.66	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-он	0,8	525,19
1.67	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-(2,2-дифторетокси)-2-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,96	562,03
1.68	метил 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)ацетат	0,93	569,22
1.69	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-етокси-2-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,96	525,25
1.70	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-N-метилацетамід	0,84	568,21
1.71	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)-1-морфоліноетан-1-он	0,84	624,28
1.72	метил 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)ацетат	0,92	601,24

1.73	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл карбамат	0,82	540,22
1.74	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(((5г, 8R)-8-((2,2-дифторетил)аміно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,65	586,23
1.75	трет-бутил (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2,8-діазаспіро[4.6]ундец-2-ен-8-карбоксилат (суміш епімерів) [1-(1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1(8-(трет-бутоксикарбоніл)-1-окса-2,8-діазаспіро[4.6]ундец-2-ен-3-іл)-метан]	0,97	622,27
1.76	(RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2,8-діазаспіро[4.6]ундец-2-ен-9-он (суміш епімерів)	0,71	536,25
1.77	(RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-8-метил-1-окса-2,8-діазаспіро[4.6]ундец-2-ен-9-он (суміш епімерів)	0,74	550,0
1.78	(5RS,8S)-7-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2,7-діазаспіро[4.4]нон-2-ен-8-карбонова кислота (суміш епімерів)	0,85	657,92
1.79	трет-бутил (RS)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2,7-діазаспіро[4.4]нон-2-ен-7-карбоксилат (суміш епімерів)	0,93	614,14
1.80	трет-бутил 7-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-5-окса-2,6-діазаспіро[3.4]окт-6-ен-2-карбоксилат	0,93	600,08
1.81	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-спіро[біцикло[2.2.1]гептан-2,5'-ізоксазол]-3'-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,95	519,51
1.82	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4'H-спіро[біцикло[3.2.1]октан-3,5'-ізоксазол]-3'-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,97	533,13

Наступні приклади (Таблиця 2) отримують виходячи з оксимних проміжних сполук 8 і екзоциклічних алкенів, застосовуючи загальну методику А, з наступним зняттям захисту (методика В, С, D, Е або І) і подальшою дериватизацією, дотримуючись методик F, G, Н або К. Кінцеве зняття захисту (за потреби) виконують відповідно до методик В або С.

Таблиця 2

Прикл.	Сполука	t _R [хв.] (PX-МС метод А)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
2.01	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-ол (суміш епімерів)	0,76	527,21

2.02	(5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-ол (розділення сполуки Прикладу 2.01)	0,76	527,2
2.03	(5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-ол (розділення сполуки Прикладу 2.01)	0,76	527,2
2.04	N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)ацетамід	0,771	568,2
2.05	N-((5s,8S)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)ацетамід	0,78	568,21
2.06	N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)ацетамід	0,76	564,27
2.07	N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)ацетамід	0,79	584,22
2.08	N-((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)ацетамід	0,75	568,26
2.09	етил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат	0,87	594,27
2.10	етил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат	0,85	598,03
2.11	етил ((5r,8R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)карбамат	0,89	614,02
2.12	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((5r,8R)-8-(ізопропіламіно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,67	568,24
2.13	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-(((5s,8S)-8-(ізопропіламіно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,68	568,24
2.14	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((8-(пентан-3-іламіно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,73	596,26
2.15	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-((2,2-дифторетил)аміно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,66	590,2
2.16	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8-(циклопропіламіно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,67	566,22

2.17	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((8-((2,2,2-трифторетил)аміно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,68	608,19
2.18	оксим 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-8-ону (суміш E/Z ізомерів)	0,77	540,17
2.19	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((8-морфоліно-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (суміш епімерів)	0,66	596,27
2.20	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r, 8R)-8-((2,2-дифторетил)аміно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 2.15)	0,84	590,10
2.21	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5s, 8S)-8-((2,2-дифторетил)аміно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 2.15)	0,86	590,11
2.22	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5r, 8R)-8-(циклопропіламіно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 2.16)	0,67	566,22
2.23	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((5s, 8S)-8-(циклопропіламіно)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол (розділення сполуки Прикладу 2.16)	0,67	566,22
2.24	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1,8-діокса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота	0,69	553,2
2.25	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота	0,81	551,23
2.26	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)оцтова кислота	0,82	555,19
2.27	(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((8,8-дифтор-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол	0,82	587,24
2.28	N-(трет-бутил)-3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2,8-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксамід	0,86	611,19
2.29	(2R,3R,4S,5R, 6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((8-метил-1-окса-2,8-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,65	526,21
2.30	1-(3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-2,8-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-8-іл)етан-1-он	0,76	554,18
2.31	(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((8-(метилсульфоніл)-1-окса-2,8-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)метил)-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-3-ол	0,81	590,10

Приклади з Таблиці 3 отримують виходячи з амінів (Проміжні сполуки 15) і епоксидів відповідно до Загальних методик L і M з наступним зняттям захисту (загальна методика B або C)

Таблиця 3

Прикл.	Сполука	t _R [хв.] (PX-MC метод A)	Дані MS m/z [M+H] ⁺
3.01	трет-бутил 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокси-4-(4-(3,4,5-трифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2-оксо-1-окса-3,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат	0,92	628,23
3.02	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он [1-(1,3-дидезокси-2-О-метил-3-[4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]-α-D-галактопіраноза)-1(1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он-іл)-метан]	0,90	523,25
3.03	3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1,8-діокса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он	0,76	525,23

Приклад 4.01: 3-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-1,3-діазаспіро[4.5]декан-2-он

Стадія 1: трет-бутил (1-((((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-7-метокси-2,2-диметилгексагідро-пірано[3,2-d][1,3]діоксин-6-іл)метил)аміно)метил)циклогексил)карбамат

Проміжну сполуку 15b (300 мг, 0,707 ммоль, 1 екв.) розчиняють у ДХМ/MeOH 4:1 (12 мл) і додають 1-(Вос-аміно)-1-формілциклогексан (338 мг, 1,41 ммоль, 2 екв.), триацетоксиборогідрид натрію 97 % (237 мг, 1,06 ммоль, 1,5 екв.) і AcOH (0,0404 мл, 0,707 ммоль, 1 екв.) в атмосфері N₂ при к.т. Суміш перемішують при к.т. до повного завершення перетворення. Зазначену в заголовку проміжну сполуку виділяють після обробки водним середовищем (ДХМ/насич. розчин NaHCO₃) і колонкової хроматографії на силікагелі (0-15 % MeOH в ДХМ) у вигляді безбарвної твердої речовини. PXMC (A): t_R=0,92 хв.; [M+H]⁺=636,32

Стадія 2: сполука, вказана в заголовку

Вищезгадану проміжну сполуку (50 мг) розчиняють у ДМФА (0,7 мл) і обробляють NaNH (55 % дисперсія у мінеральному маслі, 2 екв.) при 0 °C. Суміш перемішують при к.т. протягом 48 год., розподіляють між EA і водою. Орг. фазу сушать над MgSO₄ і концентрують. З виділеної проміжної сполуки знімають захист, дотримуючись загальної методики B. PXMC (A): t_R=0,86 хв.; [M+H]⁺=522,22

Приклад 4.02: 2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-гідрокси-6-(гідроксиметил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-2,4-діазаспіро[5.5]ундекан-3-он

Зазначену в заголовку сполуку отримують за аналогією з Прикладом 4.01, стадії 1 і 2, виходячи з Проміжної сполуки 15c і трет-бутил ((1-формілциклогексил)метил)карбамату (CAS 1476035-56-9). PXMC (A): t_R=0,91 хв.; [M+H]⁺=556,18

Приклад 4.03: (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокси-6-((2-метил-1,3-діазаспіро[4.5]дец-1-ен-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол

Стадія 1: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-аміноциклогексил)метил)аміно)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол

Проміжну сполуку з Прикладу 4.01, стадія 1 (200 мг, 0,315 ммоль, 1 екв.), розчиняють у ДХМ (3 мл) при к.т. і додають 4M HCl в діоксані (3 мл). Білу суспензію перемішують при к.т. Додають воду і водн. фазу підлучують 32 % розчином NaOH, екстрагують за допомогою ДХМ (3х), сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха і сушать у високому вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку проміжної сполуки у вигляді безбарвної смоли, яку використовують без очищення. PXMC (A): t_R=0,59 хв.; [M+H]⁺=496,28

Стадія 2: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-аміноциклогексил)метил)аміно)метил)-2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол

До розчину вищезгаданої проміжної сполуки (130 мг) і NEt₃ (0,022 мл, 0,157 ммоль, 0,6 екв.) в

сухому ДХМ (3 мл) додають TBSCl (надлишок) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішують при к.т. протягом 3 днів. Додають воду і продукт екстрагують за допомогою ДХМ. Хроматографія на SiO₂ (0-20 % MeOH в ДХМ (+0,5 % NH₄OH)) приводить до отримання вказаної в заголовку проміжної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. РХМС (А): t_R=0,83 хв.; [M+H]⁺=610,13

Стадія 3: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-метокси-6-((2-метил-1,3-діазаспіро[4.5]дец-1-ен-3-іл)метил)тетрагідро-2H-піран-3-ол

Проміжну сполуку зі стадії 2 (60 мг) розчиняють у діоксані (1 мл) і додають триетилортоацетат (2 екв.). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. Суміш концентрують у вакуумі і сушать у високому вакуумі. РХМС (А): t_R=0,98 хв.; [M+H]⁺=634,28

Стадія 4: сполука, вказана в заголовку

Проміжну сполуку зі стадії 3 розчиняють у ТГФ (2 мл) і додають TBAF (1М в ТГФ, 1,2 екв.). Суміш перемішують при к.т. протягом 1 год., розбавляють водою і екстрагують за допомогою ЕА і ДХМ. Об'єднані орг. екстракти сушать, концентрують, і очищають за допомогою преп. ВЕРХ (преп. РХ-МС III). РХМС (А): t_R=0,75 хв.; [M+H]⁺=520,24

Приклад 4.03: (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1,3-діазаспіро[4.5]дец-1-ен-3-іл)метил)-4-(4-(2,3-дифтор-4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-(гідроксиметил)-5-метокситетрагідро-2H-піран-3-ол

Цей приклад отримують за аналогією з Прикладом 4.03, стадії 3 і 4, використовуючи триетилортоформіат замість триетилортоацетату. РХМС (А): t_R=0,74 хв.; [M+H]⁺=506,21

II. Біологічні аналізи

Визначення інгібуючої активності сполук (IC₅₀)

Інгібуючу активність сполук визначають в аналізах конкурентного зв'язування. Цей спектрофотометричний аналіз забезпечує вимірювання зв'язування біотинільованого Gal-3 людини (hGal-3) або Gal-1 людини (hGal-1), відповідно, з адсорбованим на мікропланшеті глікопротеїном, азіалофетуїном (ASF) (Proc Natl Acad Sci USA., 26 березня 2013 р; 110(13):5052-7.). Альтернативно, і переважно, можна використовувати версію Gal-1 людини, в якій усі шість цистеїнів замінено на серини.

Коротко, сполуки послідовно розводять у ДМСО (робочі розведення). 384-лункові планшети з ASF-покриттям доповнюють 22,8 мкл/лунку біотинільованого hGal-3 або hGal-1 у буфері для аналізу (тобто 300-1000 нг/мл біотинільованого hGal-3 або hGal-1), і до суміші додають 1,2 мкл робочих розведень сполуки і перемішують.

Планшети інкубують протягом 3 годин при 4 °С, потім промивають холодним буфером для аналізу (3 × 50 мкл) і інкубують протягом 1 години з 25 мкл/лунку розчину стрептавідин-пероксидази (розведеної у буфері для аналізу до 80 нг/мл) при 4 °С з наступними додатковими стадіями промивання буфером для аналізу (3 × 50 мкл). Наприкінці, додають 25 мкл/лунку субстрату ABTS. Через 30-45 хвилин реєструють ОП (410 нм), і розраховують значення IC₅₀.

Розраховані значення IC₅₀ можуть коливатись залежно від дня проведення аналізу. Коливання такого роду відомі фахівцям у даній галузі техніки. Значення IC₅₀ з кількох вимірів наведені у вигляді середніх значень.

Активність у відношенні hGal-3 (IC₅₀ в мкМ)

Таблиця 4

Прикл.	Gal-3 IC ₅₀	Прикл.	Gal-3 IC ₅₀	Прикл.	Gal-3 IC ₅₀	Прикл.	Gal-3 IC ₅₀
1.01	0,061	1.02 ₄	0,08	1.03 ₉	0,07	1.04	0,17
1.05	0,28	1.06	0,34	1.07	0,32	1.08	0,24
1.09	0,95	1.10	0,62	1.11 ₉	0,06	1.12	0,31
1.13	0,14	1.14 ₈	0,07	1.15 ₅	0,03	1.16	0,34
1.17	0,16	1.18	0,18	1.19	0,68	1.20	0,12
1.21	0,11	1.22 ₆	0,07	1.23	0,76	1.24	0,45
1.25	1,3	1.26	0,11	1.27	1,1	1.28	2,0
1.29	0,44	1.30	0,50	1.31	0,26	1.32	0,34
1.33	0,33	1.34	0,52	1.35	0,11	1.36	0,064
1.37	0,12	1.38	0,16	1.39	0,26	1.40	0,089
1.41	0,012	1.42 ₂	0,13	1.43 ₅	0,01	1.44	0,10

1.45	0,010	1.46	0,06	1.47	0,43	1.48	0,49
1.49	0,11	1.50	0,16	1.51	0,10	1.52	0,26
1.53	0,27	1.54	0,20	1.55	0,40	1.56	0,12
1.57	0,041	1.58	0,11	1.59	0,13	1.60	0,090
1.61	0,049	1.62	0,19	1.63	0,18	1.64	0,49
1.65	0,12	1.66	0,25	1.67	0,23	1.68	0,22
1.69	0,30	1.70	0,24	1.71	0,20	1.72	0,14
1.73	0,11	1.74	0,12	1.75	0,16	1.76	0,11
1.77	0,10	1.78	0,27	1.79	0,49	1.80	0,31
1.81	0,06	1.82	0,05				
2.01	0,25	2.02	0,70	2.03	0,19	2.04	0,061
2.05	0,45	2.06	0,07	2.07	0,06	2.08	0,052
2.09	0,017	2.10	0,02	2.11	0,01	2.12	0,22
2.13	0,55	2.14	0,39	2.15	0,28	2.16	0,24
2.17	0,21	2.18	0,32	2.19	0,39	2.20	0,11
2.21	0,38	2.22	0,14	2.23	0,59	2.24	0,080
2.25	0,037	2.26	0,09	2.27	0,08	2.28	0,14
2.29	0,38	2.30	0,28	2.31	0,53		
3.01	0,12	3.02	0,03	3.03	0,09		
4.01	0,046	4.02	0,07	4.03	0,07	4.04	0,081

Активність у відношенні hGal-1 IC₅₀ (мкМ)

Таблиця 5

Прикл.	Gal-1 IC ₅₀	Прикл.	Gal-1 IC ₅₀	Прикл.	Gal-1 IC ₅₀	Прикл.	Gal-1 IC ₅₀
1.01	4,2	1.02	5,2	1.03	>10	1.04	10,4
1.05	2,2	1.06	4,2	1.07	5,7	1.08	1,9
1.09	2,7	1.10	2,2	1.11	1,5	1.12	1,1
1.13	0,52	1.14	2,1	1.15	1,1	1.16	2,3
1.17	6,0	1.18	10,	1.19	4,2	1.20	5,3
1.21	11,4	1.22	3,7	1.23	3,5	1.24	4,9
1.25	11,1	1.26	4,0	1.27	18,8	1.28	6,9
1.29	2,2	1.30	3,1	1.31	0,97	1.32	3,4
1.33	3,7	1.34	2,5	1.35	1,4	1.36	3,8
1.37	4,6	1.38	6,4	1.39	7,1	1.40	2,0
1.41	0,30	1.42	0,8	1.43	1,24	1.44	4,9
1.45	0,80	1.46	1,8	1.47	2,2	1.48	2,6
1.49	1,2	1.50	0,5	1.51	1,9	1.52	2,8
1.53	1,2	1.54	5,4	1.55	4,4	1.56	3,6
1.57	0,53	1.58	0,6	1.59	0,22	1.60	1,6
1.61	0,46	1.62	4,6	1.63	3,4	1.64	2,4
1.65	2,7	1.66	2,7	1.67	2,9	1.68	3,7
1.69	3,1	1.70	5,1	1.71	2,9	1.72	5,6
1.73	6,5	1.74	2,4	1.75	8,2	1.76	2,7
1.77	4,8	1.78	12,	1.79	4,8	1.80	7,2
1.81	2,37	1.82	1,9				

			5				
2.01	2,2	2.02	5,1	2.03	2,0	2.04	0,81
2.05	3,6	2.06	0,3	2.07	0,91	2.08	0,31
2.09	0,64	2.10	0,3	2.11	0,34	2.12	2,4
2.13	7,0	2.14	2,6	2.15	7,2	2.16	2,4
2.17	1,4	2.18	2,9	2.19	1,7	2.20	1,8
2.21	1,6	2.22	1,3	2.23	1,6	2.24	6,7
2.25	3,7	2.26	3,5	2.27	11,5	2.28	1,7
2.29	4,8	2.30	2,8	2.31	3,5		
3.01	2,7	3.02	1,4	3.03	2,3		
4.01	1,3	4.02	0,4	4.03	1,7	4.04	1,3