

(21) 申請案號：111104468

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 08 日

(51) Int. Cl. :

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/02/09

世界智慧財產權組織

PCT/EP2021/053084

(71) 申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司 (瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士(72) 發明人：波利 馬汀 BOLLI, MARTIN (CH)；加菲德 約翰 GATFIELD, JOHN (DE)；克索
湯米 康妮雅 GRISOSTOMI, CORINNA (CH)；雷曼 路伯斯 REMEN, LUBOS
(SK)；撒爵 克里斯湯佛 SAGER, CHRISTOPH (CH)；宗布倫 柯奈利亞
ZUMBRUNN, CORNELIA (CH)

(74) 代理人：陳長文

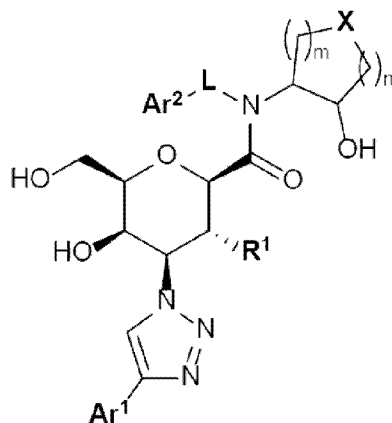
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 122 頁

(54) 名稱

經基雜環烷-胺甲醯基衍生物

(57) 摘要

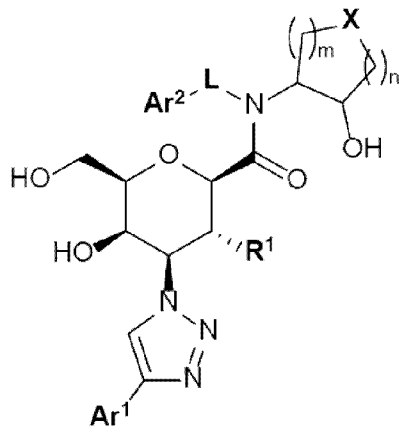
本發明係關於式(I)化合物，



式(I)

其中 X、Ar¹、Ar²、L、n、m 及 R¹ 係如說明書中所闡述；其製備、其醫藥上可接受之鹽，及其作為醫藥之用途，含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物，以及尤其其作為半乳糖凝集素-3 抑制劑之用途。

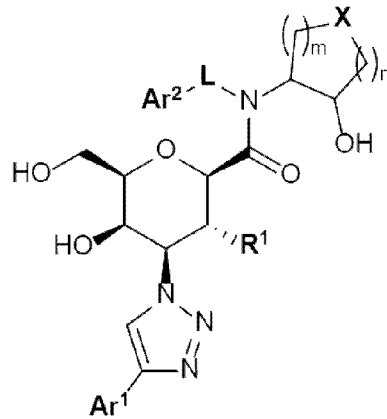
The present invention relates to compounds of Formula (I)



Formula (I)

wherein X, Ar¹, Ar², L, n, m, and R¹ are as described in the description, their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of Formula (I), and especially to their use as Galectin-3 inhibitors.

特徵化學式：



式 (I)

|(發明摘要)|

|(中文發明名稱)|

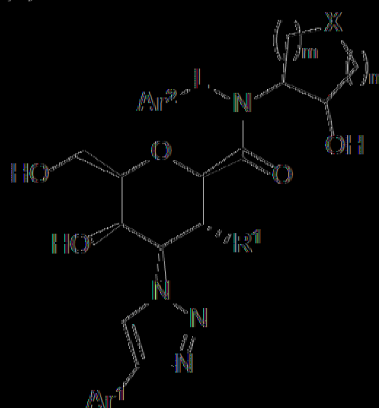
羥基雜環烷-胺甲醯基衍生物

|(英文發明名稱)|

HYDROXYHETEROCYCLOALKANE-CARBAMOYL
DERIVATIVES

|(中文)|

本發明係關於式(I)化合物，



式(I)

其中X、Ar¹、Ar²、L、m、n及R¹係如說明書中所闡述；其製備、其醫藥上可接受之鹽，及其作為醫藥之用途，含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物，以及尤其其作為半乳糖凝集素-3抑制劑之用途。

|(英文)|

The present invention relates to compounds of Formula (I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

羥基雜環烷-胺甲醯基衍生物

【英文發明名稱】

HYDROXYHETEROCYCLOALKANE-CARBAMOYL
DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】本發明係關於作為半乳糖凝集素-3抑制劑之式(I)化合物及其在預防/防治或治療與結合至天然配體之半乳糖凝集素-3相關之疾病及病症之用途。本發明亦係關於相關態樣，包含製備該等化合物之製程、含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物及其作為半乳糖凝集素-3抑制劑之醫學用途。式(I)化合物可尤其以單一藥劑形式使用或與一或多種治療劑組合使用。

【先前技術】

【0002】半乳糖凝集素基於在其特有的約130個胺基酸(aa)碳水化合物識別結構域(CRD)內發現之保守 β -半乳糖苷結合位點而定義為蛋白質家族(Barondes SH等人，Cell 1994; 76, 597-598)。人類、小鼠及大鼠基因體序列揭示，在一個哺乳動物基因體中存在至少16種保守半乳糖凝集素及半乳糖凝集素樣蛋白質(Leffler H.等人，Glycoconj. J. 2002, 19, 433-440)。迄今已鑑別出以下三種半乳糖凝集素子類：原型半乳糖凝集素，其含有一個碳水化合物識別結構域(CRD)；嵌合半乳糖凝集素，其由融合於CRD上之富脯胺酸及富甘胺酸短區段之異常串聯重複組成；及串聯重複型半乳糖凝集素，其含有兩個由連接體連結之不同串聯CRD (Zhong X.,

Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203)。因半乳糖凝集素可以二價方式或以多價方式結合，故其可(例如)交聯細胞表面醣偶聯物以觸發細胞信號傳導事件。經由此機制，半乳糖凝集素調節眾多種生物過程(Sundblad V.等人，Histol Histopathol 2011; 26: 247-265)。

【0003】半乳糖凝集素-3 (Gal-3)係半乳糖凝集素家族中之唯一嵌合類型，其具有32-35 kDa之分子量且由人類中之250個胺基酸殘基、高度保守之CRD及非典型N-末端結構域(ND)組成。半乳糖凝集素-3直至高濃度(100 μ M)亦係單體，但可在遠低濃度下與配體聚集，此係由其N-末端非CRD區域經由尚未完全瞭解之寡聚機制所促進(Johannes, L.等人，Journal of Cell Science 2018; 131, jcs208884)。

【0004】Gal-3廣泛分佈於身體中，但表現含量在不同器官中有所不同。端視細胞外或細胞內定位，其可顯示各種生物功能，包含免疫調節、宿主-病原體相互作用、血管生成、細胞遷移、傷口癒合及細胞凋亡(Sundblad V.等人，Histol Histopathol 2011; 26: 247-265)。Gal-3高度表現於許多人類腫瘤及細胞類型(例如骨髓樣細胞、發炎性細胞(巨噬球、肥大細胞、嗜中性球、T細胞、嗜酸性球等)、纖維母細胞及心肌細胞)(Zhong X.等人，Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203)，此指示Gal-3參與調控發炎性及纖維化過程(Henderson NC.等人，Immunological Reviews 2009; 230: 160-171；Sano H.等人，J Immunol. 2000; 165(4):2156-64)。另外，Gal-3蛋白表現含量在某些病理學病狀(例如贅瘤及發炎)下有所上調(Chiariotti L.等人，Glycoconjugate Journal 2004 19, 441-449；Farhad M.等人，OncoImmunology 2018, 7:6, e1434467)。

【0005】有多條證據證實，Gal-3在功能上參與發炎性/自體免疫疾病之發生，該等疾病係(例如)氣喘(Gao P.等人，*Respir Res.* 2013, 14:136；Rao SP等人，*Front Med (Lausanne)* 2017；4:68)、類風濕性關節炎、多發性硬化、糖尿病、斑塊牛皮癬(Lacina L.等人，*Folia Biol (Praha)* 2006；52(1-2):10-5)、異位性皮膚炎(Saegusa J.等人，*Am J Pathol.* 2009, 174(3):922-31)、子宮內膜異位症(Noel JC等人，*Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011 19(3):253-7)或病毒性腦炎(Liu FT等人，*Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1253:80-91；Henderson NC,等人，*Immunol Rev.* 2009;230(1):160-71；Li P等人，*Cell* 2016；167:973-984)。最近，Gal-3已成為以下各項中之關鍵參與者：慢性發炎及器官纖維生成發展，該器官係(例如)肝(Henderson NC等人，*PNAS* 2006; 103:5060-5065；Hsu DK等人，*Int J Cancer.* 1999, 81(4):519-26)、腎(Henderson NC等人，*Am. J. Pathol.* 2008; 172:288-298；Dang Z.等人，*Transplantation.* 2012, 93(5):477-84)、肺(Mackinnon AC等人，*Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2012, 185: 537-546；Nishi Y.等人，*Allergol Int.* 2007, 56(1):57-65)、心臟(Thandavarayan RA等人，*Biochem Pharmacol.* 2008, 75(9):1797-806；Sharma U.等人，*Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(3):H1226-32)以及神經系統(Burguillos MA等人，*Cell Rep.* 2015, 10(9):1626-1638)；及角膜新生血管形成(Chen WS.等人，*Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017，第58卷，9-20)。另外，發現Gal-3與癩痕瘤組織真皮增厚(Arciniegas E.等人，*The American Journal of dermatopathology* 2019; 41(3):193-204)及全身性硬化(SSc) (尤其該病狀中所觀察之皮膚纖維化及增殖性血管病變)

(Taniguchi T.等人，J Rheumatol. 2012, 39(3):539-44)有關。發現Gal-3在患有慢性腎病(CKD)相關腎衰竭之患者及尤其受糖尿病影響者中有所上調。有趣的是，自此患者群體獲得之數據展示，腎小球中之Gal-3上調與所觀察尿蛋白質排泄之間具有相關性(Kikuchi Y.等人，Nephrol Dial Transplant. 2004,19(3):602-7)。另外，2018年之最新前瞻性研究證實，較高Gal-3血漿含量與尤其在患有高血壓之群體中發生新發CKD之風險升高有關(Rebholz CM.等人，Kidney Int. 2018 Jan; 93(1): 252-259)。Gal-3在心血管疾病(Zhong X.等人，Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019, 46(3):197-203)中大大增加，該等疾病係(例如)動脈粥樣硬化(Nachtigal M.等人，Am J Pathol. 1998; 152(5):1199-208)、冠狀動脈疾病(Falcone C.等人，Int J Immunopathol Pharmacol 2011, 24(4):905-13)、心臟衰竭及血栓形成(Nachtigal M.等人，Am J Pathol. 1998; 152(5):1199-208；Gehlken C.等人，Heart Fail Clin. 2018,14(1):75-92；DeRoo EP.等人，Blood. 2015, 125(11):1813-21)。Gal-3血液濃度在肥胖及糖尿病患者中有所升高且與微血管及大血管併發症(例如心臟衰竭、腎病變/視網膜病變、周邊動脈疾病、腦血管事件或心肌梗塞)之較高風險有關(Qi-hui-Jin等人，Chin Med J (Engl). 2013,126(11):2109-15)。Gal-3影響腫瘤形成、癌症進展及轉移(Vuong L.等人，Cancer Res 2019 (79) (7) 1480-1492)，且已展示可藉由作用於微腫瘤環境內來施加促腫瘤因子作用以抑制免疫監督(Ruvolo PP.等人，Biochim Biophys Acta. 2016 Mar,1863(3):427-437；Farhad M.等人，Oncoimmunology 2018 Feb 20;7(6): e1434467)。表現高含量Gal-3之癌症係影響甲狀腺、中樞神經系統、舌、乳房、胃系統、頭頸鱗狀細胞、胰臟、膀胱、腎、肝、甲狀旁腺、唾液腺者以及淋巴

瘤、癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤及神經母細胞瘤(Sciacchitano S. 等人，Int J Mol Sci 2018 Jan 26,19(2):379)。

【0006】同樣，已提出，Gal-3抑制有益於治療COVID-19 (Caniglia JL等人，PeerJ 2020, 8:e9392)及流行性感冒H5N1 (Chen YJ等人，Am. J. Pathol. 2018, 188(4), 1031-1042)，係可能係因為抗發炎性效應。

【0007】最近證實，在用於組合免疫療法(Galectin Therapeutics. Press Release，2017年2月7日)及特發性肺纖維化(Galecto Biotech. Press Release，2017年3月10日)以及NASH肝硬化(2017年12月05日)時，Gal-3抑制劑具有正效應。WO20180209276、WO2018209255及WO20190890080揭示對半乳糖凝集素蛋白具有結合親和力以用於治療全身性胰島素抗性病症之化合物。因此，Gal-3抑制劑(單獨或與其他療法組合)可用於預防或治療諸如以下等疾病或病症：器官纖維化、心血管疾病及病症、急性腎損傷及慢性腎病、肝疾病及病症、間質性肺疾病及病症、眼疾病及病症、細胞增殖性疾病及癌症、發炎性及自體免疫疾病及病症、胃腸道疾病及病症、胰臟疾病及病症、異常血管生成相關疾病及病症、腦相關疾病及病症、神經病性疼痛及周邊神經病變及/或移植排斥。

【0008】若干公開案及專利申請案闡述正探索作為抗纖維化劑之合成Gal-3抑制劑(例如參見WO2005113568、WO2005113569、WO2014067986、WO2016120403、US20140099319、WO2019067702、WO2019075045、WO2014078655、WO2020078807、WO2020078808及WO2020210308)。

【發明內容】

【0009】本發明提供作為半乳糖凝集素-3抑制劑之新穎式(I)化合

心，例如一或多個其他不對稱碳原子。因此，式I化合物可以立體異構體之混合物或較佳以純立體異構體形式存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術者已知之方式來分離。

【0023】倘若具體化合物(或通用結構)命名為呈某一絕對構形(例如呈(R)-或(S)-對映異構體形式)，則該命名應理解為係指呈富集、尤其基本上純之對映異構體形式之各別化合物(或通用結構)。同樣，倘若化合物中之特定不對稱中心命名為呈(R)-或(S)-構形或呈某一相對構形，則該命名應理解為係指關於該不對稱中心之各別構形呈富集、尤其基本上純形式之化合物。類似地，兩個立體中心(位於環狀基團中)可以某一相對構形存在。

【0024】術語「富集」在立體異構體背景中使用時，在本發明之上下文中應理解為意指各別立體異構體關於各別其他立體異構體/全部各別其他立體異構體係以至少70:30、尤其至少90:10之比率(亦即以至少70重量%、尤其至少90重量%之純度)存在。

【0025】術語「基本上純」在立體異構體背景中使用時，在本發明之上下文中應理解為意指各別立體異構體關於各別其他立體異構體/全部各別其他立體異構體係以至少95重量%、尤其至少99重量%之純度存在。

【0026】本發明亦包含經同位素標記、尤其經²H (氘)標記之如實施例1)至18)之式(I)化合物，該等化合物與式(I)化合物相同，只是一或多個原子各自己經原子序數相同但原子質量與自然界中通常發現之原子質量不同之原子代替。經同位素標記、尤其經²H (氘)標記之式(I)、(II)、(III)、(IV)、(I_S)、(II_S)、(III_S)、(IV_S)、(I_R)、(II_R)、(III_R)、(IV_R)及(V)之化合物及其鹽屬本發明範圍內。使用較重同位素²H (氘)代替氫可使得代謝穩

【0033】每當取代基表示為可選時，應理解，該等取代基可不存在(亦即，各別殘基未經該可選取代基取代)，在此情形下，具有游離化合價之所有位置(該可選取代基可連接至其上；例如芳香族環中之具有游離化合價之環碳原子及/或環氮原子)在適當時經氫取代。同樣，倘若術語「視情況」用於(環)雜原子之背景中，則該術語意指，各別可選雜原子或諸如此類不存在(亦即，某一部分不含雜原子/係碳環/或諸如此類)，或各別可選雜原子或諸如此類如明確定義一般存在。若在各別實施例或申請專利範圍中未另外明確定義，則本文所定義之基團未經取代。

【0034】術語「鹵素」意指氟、氯、溴或碘(尤其氟、氯或溴)。

【0035】術語「烷基」在單獨或組合使用時係指含有1至6個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烴基。術語「 C_{x-y} -烷基」(x及y各自係整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之烷基。舉例而言， C_{1-6} -烷基含有1至6個碳原子。烷基之代表性實例係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基及3,3-二甲基-丁基。較佳係甲基。為免生任何疑問，若基團稱為(例如)丙基或丁基，則其分別意指正丙基或正丁基。倘若 Ar^1 或 Ar^2 之取代基代表「 C_{1-6} -烷基」，則該術語尤其係指甲基。倘若 R^2 代表「 C_{1-6} -烷基」，則該術語尤其係指甲基或乙基。倘若術語「 C_{1-3} -烷基」用於 R^2 之取代基(例如在「 $-SO_2-C_{1-3}$ -烷基」或「 $-CO-C_{1-3}$ -烷基」中)，則該術語尤其係指甲基。

【0036】術語「氟烷基」在單獨或組合使用時係指如前文所定義之含有1至3個碳原子且其中一或多個(且可能所有)氫原子已經氟代替之烷基。術語「 C_{x-y} -氟烷基」(x及y各自係整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之氟烷基。舉例而言， C_{1-3} -氟烷基含有1至3個碳原子，其中1

至7個氫原子已經氟代替。

【0037】術語「氟烷氧基」在單獨或組合使用時係指如前文所定義之含有1至3個碳原子且其中一或多個(且可能所有)氫原子已經氟代替之烷氧基。術語「 C_{x-y} -氟烷氧基」(x及y各自係整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之氟烷氧基。舉例而言， C_{1-3} -氟烷氧基含有1至3個碳原子，其中1至7個氫原子已經氟代替。

【0038】術語「環烷基」在單獨或組合使用時尤其係指含有3至8個碳原子之飽和單環或稠合-、橋接-或螺雙環烴環。術語「 C_{x-y} -環烷基」(x及y各自係整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之環烷基。舉例而言， C_{3-6} -環烷基含有3至6個碳原子。環烷基之實例係環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0039】術語「烷氧基」在單獨或組合使用時係指其中烷基係如前文所定義之烷基-O-基團。術語「 C_{x-y} -烷氧基」(x及y各自係整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之烷氧基。較佳者係乙氧基及尤其甲氧基。倘若 R^1 代表「 C_{1-3} -烷氧基」，則該術語尤其係指甲氧基。倘若 Ar^2 之取代基代表「 C_{1-3} -烷氧基」，則該術語尤其係指甲氧基。

【0040】術語「芳基」在單獨或組合時意指苯基或萘基、尤其苯基，其中該芳基未經取代或如明確定義一般經取代。對於代表「芳基」之取代基 Ar^1 或 Ar^2 而言，該術語尤其意指苯基。

【0041】術語「雜芳基」在單獨或組合使用時意指含有1至最多4個各自獨立地選自氧、氮及硫之雜原子之5員至10員單環或雙環芳香族環，除非以較廣泛或較狹隘方式明確定義。該等雜芳基之代表性實例係5員雜芳基，例如呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異

噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基；6員雜芳基，例如吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基；及8員至10員雜芳基，例如吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吡啉基、喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻嗪基及咪唑并噻唑基。上述雜芳基未經取代或如明確定義一般經取代。

【0042】 對於代表「5-或6員雜芳基」之取代基 Ar^1 而言，該術語尤其意指噻唑基(尤其4-氯噻唑-2-基)。對於代表「5-或6員雜芳基」之取代基 Ar^2 而言，該術語尤其意指呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、異噁唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基或嘧啶基；其中該5-或6員雜芳基未經取代或如明確定義一般經取代。

【0043】 對於代表「9-或10員雙環雜芳基」之取代基 Ar^1 而言，該術語尤其意指苯并噻唑基(尤其2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)。對於代表「9員雙環雜芳基」之取代基 Ar^2 而言，該術語尤其意指吲哚基、苯并噻吩基、苯并噻唑基或苯并咪唑基；其中該9員雙環雜芳基未經取代或如明確定義一般經取代。對於代表「10員雙環雜芳基」之取代基 Ar^2 而言，該術語尤其意指喹啉基或喹喔啉基；其中該10員雙環雜芳基未經取代或如明確定義一般經取代。

【0044】 術語「氰基」係指基團-CN。

【0045】 每當使用詞語「介於.....之間」來闡述數值範圍時，應理

11+9+2+1 、 11+9+3+1 、 11+9+4+1 、 11+10+1 、 11+10+2+1 、
11+10+3+1 、 11+10+4+1 、 11+10+5+1 、 11+10+5+2+1 、
11+10+5+3+1 、 11+10+5+4+1 、 11+10+6+1 、 11+10+6+2+1 、
11+10+6+3+1 、 11+10+6+4+1 、 11+10+7+1 、 11+10+7+2+1 、
11+10+7+3+1 、 11+10+7+4+1 、 11+10+8+1 、 11+10+8+2+1 、
11+10+8+3+1 、 11+10+8+4+1 、 11+10+9+1 、 11+10+9+2+1 、
11+10+9+3+1 、 11+10+9+4+1 、 12+1 、 12+2+1 、 12+3+1 、 12+4+1 、
12+5+1 、 12+5+2+1 、 12+5+3+1 、 12+5+4+1 、 12+6+1 、 12+6+2+1 、
12+6+3+1 、 12+6+4+1 、 12+7+1 、 12+7+2+1 、 12+7+3+1 、 12+7+4+1 、
12+8+1 、 12+8+2+1 、 12+8+3+1 、 12+8+4+1 、 12+9+1 、 12+9+2+1 、
12+9+3+1 、 12+9+4+1 、 12+10+1 、 12+10+2+1 、 12+10+3+1 、
12+10+4+1 、 12+10+5+1 、 12+10+5+2+1 、 12+10+5+3+1 、
12+10+5+4+1 、 12+10+6+1 、 12+10+6+2+1 、 12+10+6+3+1 、
12+10+6+4+1 、 12+10+7+1 、 12+10+7+2+1 、 12+10+7+3+1 、
12+10+7+4+1 、 12+10+8+1 、 12+10+8+2+1 、 12+10+8+3+1 、
12+10+8+4+1 、 12+10+9+1 、 12+10+9+2+1 、 12+10+9+3+1 、
12+10+9+4+1 、 12+11+1 、 12+11+2+1 、 12+11+3+1 、 12+11+4+1 、
12+11+5+1 、 12+11+5+2+1 、 12+11+5+3+1 、 12+11+5+4+1 、
12+11+6+1 、 12+11+6+2+1 、 12+11+6+3+1 、 12+11+6+4+1 、
12+11+7+1 、 12+11+7+2+1 、 12+11+7+3+1 、 12+11+7+4+1 、
12+11+8+1 、 12+11+8+2+1 、 12+11+8+3+1 、 12+11+8+4+1 、
12+11+9+1 、 12+11+9+2+1 、 12+11+9+3+1 、 12+11+9+4+1 、
12+11+10+1 、 12+11+10+2+1 、 12+11+10+3+1 、 12+11+10+4+1 、

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

13+11+10+4+1 、 13+11+10+5+1 、 13+11+10+5+2+1 、
 13+11+10+5+3+1 、 13+11+10+5+4+1 、 13+11+10+6+1 、
 13+11+10+6+2+1 、 13+11+10+6+3+1 、 13+11+10+6+4+1 、
 13+11+10+7+1 、 13+11+10+7+2+1 、 13+11+10+7+3+1 、
 13+11+10+7+4+1 、 13+11+10+8+1 、 13+11+10+8+2+1 、
 13+11+10+8+3+1 、 13+11+10+8+4+1 、 13+11+10+9+1 、
 13+11+10+9+2+1 、 13+11+10+9+3+1 、 13+11+10+9+4+1 、 14+1 、
 14+2+1 、 14+3+1 、 14+4+1 、 14+5+1 、 14+5+2+1 、 14+5+3+1 、
 14+5+4+1 、 14+6+1 、 14+6+2+1 、 14+6+3+1 、 14+6+4+1 、 14+7+1 、
 14+7+2+1 、 14+7+3+1 、 14+7+4+1 、 14+8+1 、 14+8+2+1 、 14+8+3+1 、
 14+8+4+1 、 14+9+1 、 14+9+2+1 、 14+9+3+1 、 14+9+4+1 、 14+10+1 、
 14+10+2+1 、 14+10+3+1 、 14+10+4+1 、 14+10+5+1 、 14+10+5+2+1 、
 14+10+5+3+1 、 14+10+5+4+1 、 14+10+6+1 、 14+10+6+2+1 、
 14+10+6+3+1 、 14+10+6+4+1 、 14+10+7+1 、 14+10+7+2+1 、
 14+10+7+3+1 、 14+10+7+4+1 、 14+10+8+1 、 14+10+8+2+1 、
 14+10+8+3+1 、 14+10+8+4+1 、 14+10+9+1 、 14+10+9+2+1 、
 14+10+9+3+1 、 14+10+9+4+1 、 14+11+1 、 14+11+2+1 、 14+11+3+1 、
 14+11+4+1 、 14+11+5+1 、 14+11+5+2+1 、 14+11+5+3+1 、
 14+11+5+4+1 、 14+11+6+1 、 14+11+6+2+1 、 14+11+6+3+1 、
 14+11+6+4+1 、 14+11+7+1 、 14+11+7+2+1 、 14+11+7+3+1 、
 14+11+7+4+1 、 14+11+8+1 、 14+11+8+2+1 、 14+11+8+3+1 、
 14+11+8+4+1 、 14+11+9+1 、 14+11+9+2+1 、 14+11+9+3+1 、
 14+11+9+4+1 、 14+11+10+1 、 14+11+10+2+1 、 14+11+10+3+1 、

$14+11+10+4+1$ 、 $14+11+10+5+1$ 、 $14+11+10+5+2+1$ 、
 $14+11+10+5+3+1$ 、 $14+11+10+5+4+1$ 、 $14+11+10+6+1$ 、
 $14+11+10+6+2+1$ 、 $14+11+10+6+3+1$ 、 $14+11+10+6+4+1$ 、
 $14+11+10+7+1$ 、 $14+11+10+7+2+1$ 、 $14+11+10+7+3+1$ 、
 $14+11+10+7+4+1$ 、 $14+11+10+8+1$ 、 $14+11+10+8+2+1$ 、
 $14+11+10+8+3+1$ 、 $14+11+10+8+4+1$ 、 $14+11+10+9+1$ 、
 $14+11+10+9+2+1$ 、 $14+11+10+9+3+1$ 、 $14+11+10+9+4+1$ 、 $15+1$ 、
 $15+2+1$ 、 $15+3+1$ 、 $15+4+1$ 、 $15+5+1$ 、 $15+5+2+1$ 、 $15+5+3+1$ 、
 $15+5+4+1$ 、 $15+6+1$ 、 $15+6+2+1$ 、 $15+6+3+1$ 、 $15+6+4+1$ 、 $15+7+1$ 、
 $15+7+2+1$ 、 $15+7+3+1$ 、 $15+7+4+1$ 、 $15+8+1$ 、 $15+8+2+1$ 、 $15+8+3+1$ 、
 $15+8+4+1$ 、 $15+9+1$ 、 $15+9+2+1$ 、 $15+9+3+1$ 、 $15+9+4+1$ 、 $15+10+1$ 、
 $15+10+2+1$ 、 $15+10+3+1$ 、 $15+10+4+1$ 、 $15+10+5+1$ 、 $15+10+5+2+1$ 、
 $15+10+5+3+1$ 、 $15+10+5+4+1$ 、 $15+10+6+1$ 、 $15+10+6+2+1$ 、
 $15+10+6+3+1$ 、 $15+10+6+4+1$ 、 $15+10+7+1$ 、 $15+10+7+2+1$ 、
 $15+10+7+3+1$ 、 $15+10+7+4+1$ 、 $15+10+8+1$ 、 $15+10+8+2+1$ 、
 $15+10+8+3+1$ 、 $15+10+8+4+1$ 、 $15+10+9+1$ 、 $15+10+9+2+1$ 、
 $15+10+9+3+1$ 、 $15+10+9+4+1$ 。

【0061】 在以上清單中，數字係指根據上文所提供其編號之實施例，而「+」指示與另一實施例之依賴性。不同之個別化實施例由頓號分開。換言之，舉例而言，「 $11+9+4+1$ 」係指依賴於實施例9)、依賴於實施例4)、依賴於實施例1)之實施例11)，亦即，實施例「 $11+9+4+1$ 」對應於進一步受實施例4)、9)及11)之所有特徵限制之實施例1)之式(I)化合物。

【0062】 17)本發明之另一態樣係關於如實施例1)之式(I)化合物，其

Ar²代表

- 苯基，其中該苯基未經取代、經單-、二-或三取代(尤其經單-或二取代)，其中取代基獨立地選自甲基、甲氧基、鹵素及氰基；

其中實施例2)至16)中所揭示之特徵經適當修正後亦意欲適用於如實施例17)之式(V)化合物。

【0063】18)另一實施例係關於如實施例1)之式(I)化合物，其係選自下列化合物：

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-N-(3-碘苯基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-

((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-

3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-N-(3-碘苯基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-

基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-

N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-

1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-

(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥

甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-N-((3R,4R)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-N-((3R,4R)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-((3R,4R)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基-1-甲基吡咯啉-3-基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-N-((3S,4S)-1-乙基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基-1-(甲基磺醯基)吡咯啉-3-基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-

((3R,4R)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺。

【0064】如實施例1)至18)之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可用作(例如)呈醫藥組合物形式之藥劑以供經腸(尤其例如經口，例如以錠劑或膠囊之形式)或非經腸投與(包含局部施加或吸入)。

【0065】醫藥組合物之製造可以任一熟習此項技術者熟習之方式(例如參見 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*，第21版(2005)，第5部分，「Pharmaceutical Manufacturing」[由 Lippincott Williams & Wilkins 出版])藉由將所闡述式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽(視情況與其他有治療價值之物質組合)連同適宜無毒之惰性治療相容性固體或液體載劑材料及(若需要)常用醫藥佐劑製成蓋倫製劑(galenical)投與形式來實現。

【0066】本發明亦係關於預防/防治或治療本文所提及疾病或病症之方法，其包括向個體投與醫藥活性量之如實施例1)至18)之式(I)化合物。在本發明之一子實施例中，投與量包括1 mg/天至1000 mg/天。

【0067】為免生任何疑問，若將化合物闡述為可用於預防/防治或治療某些疾病，則該等化合物同樣適於製備用來預防/防治或治療該等疾病之藥劑。同樣，該等化合物亦適用於預防/防治或治療該等疾病之方法中，該方法包括向有需要之受試者(哺乳動物，尤其係人類)投與有效量之該化合物。

【0068】19)另一實施例係關於如實施例1)至18)中任一項之式(I)化合物，其可用於預防/防治或治療與結合至天然配體之半乳糖凝集素-3相關之疾病及病症。

[(0069)] 該等與結合至天然配體之Gal-3相關之疾病及病症尤其係抑制Gal-3之生理學活性較為有用之疾病及病症，例如其中Gal-3受體參與、涉及疾病之病因學或病理學或另外與至少一種疾病症狀有關之疾病。

[(0070)] 特定而言，與結合至天然配體之半乳糖凝集素-3相關之疾病或病症可定義為包含：

○ 器官纖維化，包括：

▷ 所有形式之肺部/肺纖維化，包含所有形式之纖維化間質性肺病、尤其特發性肺纖維化(或者稱為隱原性纖維化肺泡炎)；繼發於全身性發炎性疾病之肺纖維化，該等全身性發炎性疾病係(例如)類風濕性關節炎、硬皮症(全身性硬化，SSc)、狼瘡(全身性紅斑狼瘡，SLE)、多肌炎或混合結締組織疾病(MCTD)；繼發於類肉瘤病之肺纖維化；醫源性肺纖維化，包含輻射誘導性纖維化；矽塵肺誘導性肺纖維化；石棉誘導性肺纖維化；及胸膜纖維化；

▷ 腎/腎臟纖維化，包含由慢性腎病(CKD)、(急性或慢性)腎衰竭、小管間質性腎炎及/或慢性腎病變(例如(原發性)腎小球性腎炎及繼發於全身性發炎性疾病之腎小球性腎炎，該等全身性發炎性疾病係(例如)SLE或SSc、糖尿病、局灶性節段性腎小球硬化、IgA腎病變、高血壓、腎同種異體移植及奧爾波特症候群(Alport syndrome))引起/與之有關之腎纖維化；

▷ 所有形式之肝臟/肝纖維化(與門靜脈高血壓有關或無關)，包含肝硬化、酒精誘導性肝纖維化、非酒精性脂肪性肝炎、膽管損傷、原發性膽管肝硬化(亦稱為原發性膽管膽管炎)、感染(或病毒誘導性肝纖維化(例如慢性HCV感染)及自體免疫肝炎；

▷ 所有形式之心臟/心纖維化，包含與心血管疾病、心臟衰竭、法布裡氏病(Fabry disease)、CKD、糖尿病、高血壓或高膽固醇血症有關之心臟/心纖維化；

▷ 腸纖維化，包含繼發於SSc之腸纖維化及輻射誘導性腸纖維化；

▷ 皮膚纖維化，包含SSc及皮膚結疤；

▷ 頭頸纖維化，包含輻射誘導性頭頸纖維化；

▷ 眼鏡/角膜纖維化，包含結疤(例如雷射輔助性原位角膜磨削術或小樑切除術之後遺症)；

▷ 肥大性結疤及癍痕瘤，包含燒傷誘導性或手術肥大性結疤及癍痕瘤；

▷ 器官移植(包含角膜移植)之纖維化後遺症；

▷ 及其他纖維化疾病，包含子宮內膜異位症、脊髓纖維化、骨髓纖維化、血管周及心房纖維化；以及形成疤痕組織、佩洛尼氏病(Peyronie's disease)、腹部或腸黏連、膀胱纖維化、鼻道纖維化及由纖維母細胞介導之纖維化；

○ (急性或慢性)肝疾病及病症，包含急性及慢性病毒性肝炎；由關節炎及血管炎引起/與其有關之肝硬化；由關節炎、心肌炎、糖尿病或神經學症狀引起/與其有關之代謝性肝病；由高血脂症、發炎性腸病(IBD)或潰瘍性結腸炎引起/與其有關之膽汁鬱積性疾病；肝腫瘤；由乳糜瀉、自體免疫溶血性贫血、IBD、自體免疫甲狀腺炎、潰瘍性結腸炎、糖尿病、腎小球性腎炎、心包炎、自體免疫甲狀腺炎、甲狀腺功能亢進、多肌炎、薛格連氏症候群(Sjögren syndrome)、肝膜炎、肺泡炎或酒精性皮脂腺病引

起/與其有關之自體免疫肝炎及肝硬化；與失智症有關之肝硬化；與周邊神經病變有關之肝硬化；由口腔或食道癌引起/與其有關之肝硬化；由肥胖症、代謝症候群或2型糖尿病引起/與其有關之非酒精性脂肪肝病(尤其非酒精性脂肪性肝炎)；肝血管病症(包含巴德-希阿裡症候群(Budd-Chiari syndrome)、門靜脈血栓形成、肝竇阻塞症候群)；急性及慢性肝衰竭(與或不與門靜脈高血壓有關)；肝功能減退；

- 急性腎損傷及慢性腎病(CKD) [尤其係階段1至5 CKD，如藉由腎病改良總體結果(KDIGO)導則(Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline)所定義]，尤其係以下來源之CKD (尤其該等階段)：由心臟疾病引起/與其有關(亦稱為1型及2型心-腎症候群)，或由高血壓引起/與其有關，或由糖尿病引起/與其有關(亦稱為糖尿病性腎病(DKD)，包含與高血壓有關之DKD，其中該等糖尿病尤其係1型或2型糖尿病)，或由發炎性疾病及病症引起/與其有關(例如腎小球性腎炎及繼發於全身性發炎性疾病(例如SLE或SSc、小管間質性腎炎、血管炎、敗血症、泌尿道感染)之腎小球性腎炎)，或由多囊性腎病引起/與其有關，或由阻塞性腎病變引起/與其有關(包含腎結石、良性前列腺增生、前列腺癌、腹膜後腹盆腫瘤)，或由神經病性膀胱病相關症狀引起/與其有關)；以及急性及慢性腎衰竭；

- 心血管疾病及病症(包含由高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、發炎、肥胖症、老年/年齡引起/與其有關之動脈粥樣硬化；由高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、老年/年齡引起/與其有關之周邊動脈疾病；深靜脈血栓形成；由肥胖症或癌症引起/與其有關之肺栓塞；由老年/年齡、高血壓、馬凡症候群(Marfan syndrome)、先天性心臟病症、發炎性或感染性

病症引起/與其有關之主動脈瘤及剝離；由高血壓、心房顫動、高膽固醇血症、糖尿病、老年/年齡引起/與其有關之腦血管疾病；由高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、老年/年齡或CKD (尤其階段1至5 CKD，如藉由腎病改良總體結果(KDIGO)導則所定義)引起/與其有關之冠狀動脈心臟病；由細菌感染引起/與其有關之風濕性心臟病；心臟及血管腫瘤；心肌病及心律失常；瓣膜性心臟病(包含瓣膜性鈣化及退行性主動脈狹窄)；由感染、心炎、腎小球腎炎、癌症引起/與其有關之發炎性心臟病；心臟衰竭(HF)，其定義為尤其包含充血性HF，特定地包含收縮性HF/射血分數降低之HF (HFrEF)及舒張性HF/射血分數降低之HF (HFpEF)；

- 間質性肺疾病及病症(包含吸煙相關間質性肺病；與慢性阻塞性肺疾病有關/由其引起之間質性肺病；與膠原血管疾病有關之間質性肺炎(包含尋常性間質性肺炎)；或肺炎)；

- 細胞增殖性疾病及癌症(包含實體腫瘤、實體腫瘤轉移、癌瘤、肉瘤、骨髓瘤(及多發性骨髓瘤)、白血病、淋巴瘤、混合型癌症、血管纖維瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、脊髓腫瘤及侵襲性癌細胞轉移；特定而言，該等細胞增殖性疾病及癌症係甲狀腺腺癌、中樞神經系統癌、舌癌、乳癌、胃系統癌、頭頸鱗狀細胞癌、胰臟癌、膀胱癌、腎癌、肝癌、甲狀旁腺癌或唾液腺癌；或淋巴瘤；癌瘤、非小細胞肺癌、黑色素瘤或神經母細胞瘤)；

- 發炎性及自體免疫疾病及病症，包含慢性及急性發炎性及自體免疫疾病及病症(尤其包含敗血症、Q熱、氣喘、類風濕性關節炎、多發性硬化、SLE、SSc、多肌炎、斑塊牛皮癬(包含由NASH引起/與其有關之牛皮癬)、異位性皮膚炎、發炎性腎/腎臟病(例如腎病變，包含糖尿病性腎病

變、腎小球性腎炎、小管間質性腎炎)、發炎性心/心臟病、發炎性肺/肺相關疾病；發炎性肝/肝相關疾病；糖尿病(1型或2型)及糖尿病相關疾病，例如糖尿病性血管病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性周邊神經病變或皮膚相關病狀；病毒腦炎；及COVID-19及其後遺症)；

- 胃腸道疾病及病症(包含刺激性腸症候群(IBS)、發炎性腸病(IBD)、胃炎及異常胰臟分泌)；

- 胰臟疾病及病症(包含胰臟炎，例如與囊性纖維化有關)；

- 異常血管生成相關疾病及病症(包含動脈阻塞)；

- 腦相關疾病及病症(包含中風及腦出血)；

- 神經病變性疼痛及周邊神經病變；

- 眼疾病及病症(包含乾眼病(乾眼症候群)、與年齡有關之黃斑退化(AMD)、糖尿病相關疾病(糖尿病性視網膜病變)、增殖性玻璃體視網膜病變(PVR)、癥痕性類天皰瘡及青光眼(包含與眼內壓升高有關之青光眼及青光眼濾過術後眼部結疤)及角膜血管生成/新生血管形成)；及

- 移植排斥，包括移植器官(例如腎、肝、心臟、肺、胰臟、角膜及皮膚)之排斥；由造血幹細胞移植引起之移植物抗宿主病；慢性同種異體移植物排斥及慢性同種異體移植物血管病變；及該移植排斥之後遺症。

【0071】 20)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療器官纖維化，包含肝臟/肝纖維化、腎/腎臟纖維化、肺部/肺纖維化、心臟/心纖維化、眼睛/角膜纖維化及皮膚纖維化；以及腸纖維化、頭頸纖維化、肥大性結疤及癥痕瘤；及器官移植之纖維化後遺症。

【0072】 21)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，

其中該等化合物係用於預防/防治或治療心血管疾病及病症。

【0073】 22)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療急性腎損傷及慢性腎病(CKD)。

【0074】 23)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療(急性或慢性)肝疾病及病症。

【0075】 24)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療間質性肺疾病及病症。

【0076】 25)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療眼疾病及病症。

【0077】 26)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療細胞增殖性疾病及癌症。

【0078】 尤其地，該等細胞增殖性疾病及癌症係甲狀腺腺癌、中樞神經系統癌、舌癌、乳癌、胃系統癌、頭頸鱗狀細胞癌、胰臟癌、膀胱癌、腎癌、肝癌、甲狀旁腺癌或唾液腺癌；或淋巴瘤；癌瘤、非小細胞肺癌、黑色素瘤或神經母細胞瘤。

【0079】 27)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療慢性或急性發炎性及自體免疫疾病及病症。

【0080】 28)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療胃腸道疾病及病症。

【0081】 29)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療胰臟疾病及病症。

【0082】 30)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，

其中該等化合物係用於預防/防治或治療異常血管生成相關疾病及病症。

【0083】31)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療腦相關疾病及病症。

【0084】32)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於預防/防治或治療神經病性疼痛及周邊神經病變。

【0085】33)另一實施例係關於如實施例19)之使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用於治療移植排斥。

【0086】此外，適於式(I)化合物之任何較佳者及(子)實施例(不管適於化合物自身、其鹽、含有該等化合物或其鹽之組合物抑或該等化合物或其鹽之用途等)經適當修正後亦適用於式(II)、(III)、(IV)、(I_S)、(II_S)、(III_S)、(IV_S)、(I_R)、(II_R)、(III_R)、(IV_R)及(V)之化合物。

【實施方式】

【0087】

式(I)化合物之製備：

可藉由熟知文獻方法、藉由下文所給出方法、藉由下文實驗部分中所給出之方法或藉由類似方法來製備式(I)化合物。最佳反應條件可隨所使用之具體反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。在一些情形下，實施下列反應圖及/或反應步驟之順序可經改變以有利於反應或避免不期望副產物。在下文所概述反應之一般序列中，整數n及m以及通用基團R¹、L、Ar¹、Ar²、n及m係如針對式(I)所定義。本文所用之其他縮寫經明確地定義，或者如實驗章節中所定義。在一些情形下，通用基團R¹、L、Ar¹、Ar²、n及m可與下文方案中所闡釋之組合體不相容且由此將需要使用保護基團(Pg)。保護基團之使用

(*Synthesis* **2011**, 22, 3604-3611)。可經由熟習此項技術者熟知之方法自相應呋喃古洛糖(gulofuranose)衍生物來製備結構5化合物(*Carbohydrate Research* **1994**, 251, 33-67; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1911-2013)。

【0092】藉由使用基於矽基之適宜保護基團在標準條件下保護結構7化合物來獲得結構2化合物。藉由使3,6-二氧雜雙環[3.1.0]己烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯、1-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)乙烷-1-酮、3,7-二氧雜雙環[4.1.0]庚烷或7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸第三丁基酯與胺進行反應來獲得結構7化合物。

【0093】結構2化合物係以外消旋形式或以經分離對映異構體形式用於與結構1化合物偶合。使用熟習此項技術者熟知之技術(例如使用非對掌性或對掌性固定相之對掌性製備型HPLC)來分離非結構3或式I之對映異構體(在去保護之後)。用於對掌性製備型HPLC之常用非對掌性或對掌性固定相分別係(例如)Waters XBridge C18 (10 μm OBD, 30 \times 75 mm)或Daicel ChiralCel OZ-H (5 μm)管柱、Daicel ChiralCel OJ-H (5-10 μm)管柱、ChiralPak IC (5 μm)管柱、ChiralPak ID (5 μm)管柱、ChiralPak IG (5 μm)管柱、ChiralPak IH (5 μm)管柱、ChiralPak IE (5 μm)管柱、ChiralPak AS-H (5 μm)、AD-H (5 μm)或IB (5 μm)管柱。

【0094】對掌性HPLC之典型條件係洗脫劑A (CO₂)及洗脫劑B (DCM/MeOH、MeCN/MeOH、MeCN/EtOH、0.1% Et₂NH/EtOH、MeOH、EtOH、iPrOH)之等梯度混合物且流速為0.8 mL/min至160 mL/min)。在一些情形下，將結構2化合物之對映異構體純形式用於與結構1化合物之醯胺偶合，從而分別提供結構3及式I之化合物之純對映異構體。

【0095】倘若非對映異構體未分離，則量測非對映異構體混合物之 IC_{50} 值。

【0096】

實驗部分

下列實例闡釋本發明但完全不限制其範圍。

【0097】所有溫度皆以 $^{\circ}C$ 進行陳述。市售起始材料未經進一步純化即以原樣使用。除非另外指定，否則所有反應皆係在氮或氬氣氛下實施。藉由矽膠上急速層析(Biotage, Redisep)、藉由製備型TLC (來自Merck之TLC板，矽膠60 F₂₅₄)或藉由製備型HPLC來純化化合物。藉由¹H-NMR (Bruker Neo/400 MHz Ultra ShieldTM或Bruker Avance III HD/Ascend 500 MHz；以相對於所用溶劑之ppm給出化學位移；多重性：s = 單重峰，d = 雙重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，quint = 五重峰，hex = 六重峰，hept = 七重峰，m = 多重峰，br = 寬峰，以Hz形式給出偶合常數)及/或藉由LCMS (以min形式給出滯留時間 t_R ；以g/mol形式給出在質譜中所獲得之分子量)使用下文所列示條件來表徵本發明中所闡述之化合物。

【0098】所用表徵方法：

使用下列洗脫條件獲得LC-MS滯留時間：

A) LC-MS (A)：

Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 μ m, 2.1 \times 50 mm管柱，恒溫於40 $^{\circ}C$ 。兩種洗脫溶劑如下：溶劑A=水+ 0.04% TFA；溶劑B = MeCN。洗脫劑流速為0.8 mL/min且洗脫混合物部分自開始洗脫隨時間t而變化之特性匯總於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

t (min)	0	0.01	1.20	1.90	2.10
溶劑A (%)	95	95	5	5	95

溶劑B (%)	5	5	95	95	5
---------	---	---	----	----	---

檢測：210 nm下UV。

【0099】使用下文所闡述之條件藉由製備型LC-MS來實施純化。

【0100】B)製備型LC-MS (I)：

使用Zorbax管柱(Zorbax Dr. Maisch, 5 μ m, 30 \times 75 mm)。兩種洗脫溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5%甲酸水溶液；溶劑B = MeCN。洗脫劑流速為75 mL/min且洗脫混合物比例隨自洗脫開始之時間t而變之特性曲線匯總於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

t (min)	0	3.0	6.0	6.7
溶劑A (%)	50	5	5	50
溶劑B (%)	50	95	95	50

【0101】C)製備型LC-MS (II)：

使用Waters管柱(Waters XBridge C18, 10 μ m OBD, 30 \times 75 mm)。兩種洗脫溶劑如下：溶劑A =水+ 0.5% 25% NH₄OH水溶液；溶劑B = MeCN。洗脫劑流速為75 mL/min且洗脫混合物比例隨自洗脫開始之時間t而變之特性曲線匯總於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶劑A (%)	90	90	5	5	90	90
溶劑B (%)	10	10	95	95	10	10

檢測：210 nm。

【0102】

縮寫(如本文中所使用)：

ABTS 2,2'-次偶氮基-雙(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)

Ac 乙醯基，例如在AcOH =乙酸中

aq. 水溶液

Bu	丁基(例如在 <i>n</i> BuLi =正丁基鋰中)
Ca	大約
CC	二氧化矽上管柱層析
conc.	濃縮
DCM	二氯甲烷
DIPEA	<i>N</i> -乙基二異丙基胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EA	乙酸乙酯
eq	(莫耳)當量
Et	乙基
EtOH	乙醇
Et ₂ O	二乙醚
Ex.	實例
FC	急速層析
h	小時
HOBt	水合1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
hv	高真空
LC	液相層析
M	莫耳濃度[mol L^{-1}]
Me	甲基
MeCN	乙腈

MeOH	甲醇
MS	質譜
min	分鐘
N	當量濃度
NaOH	氫氧化鈉
OD	光學密度
o/n	過夜
org.	有機物
Pg	保護基團
Ph	苯基
PTSA	對甲苯磺酸
rt	室溫
sat.	飽和
TBME	第三丁基甲基醚
TBS	第三丁基二甲基矽基
tBu	第三丁基(tert-butyl) = 第三丁基(tertiary butyl)
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲烷磺酸酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMS	三甲基矽基
T3P	丙基膦酸酐
t_R	滯留時間

mL)、碳酸氫鹽飽和水溶液(100 mL)及TBME (300 mL)之間。使用TBME (200 mL)將水相再萃取一次並使用水/鹽水(ca. 5:1)及鹽水將有機相洗滌兩次，藉由MgSO₄乾燥。在Rotavap上於20°C下蒸發TBME。藉由過濾在SiO₂上(150 mL柱，3/4填充，DCM/TBME 10:1)純化粗製中間體。中間體直接用於下一步驟中。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 5.47 (dd, J¹ = 0.7 Hz, J² = 3.2 Hz, 1 H), 5.17 (t, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J¹ = 3.2 Hz, J² = 10.4 Hz, 1 H), 4.15 (ddd, J¹ = 0.8 Hz, J² = 4.5 Hz, J³ = 7.2 Hz, 1 H), 4.03-4.08 (m, 1 H), 3.97 (dd, J¹ = 7.4 Hz, J² = 11.7 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.15 (m, 3 H), 2.04 (s, 3 H)

【0106】

中間體3：(2R,3R,4R,5R,6S)-二乙酸2-(乙醯氧基甲基)-6-氟基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

將中間體2溶於DMF (80 mL)且在N₂下添加5-乙炔基-1,2,3-三氟苯(312 mg, 21.2 mmol, 0.8當量)、DIPEA (13.6 mL, 79.6 mmol, 3當量)及CuI (505 mg, 2.65 mmol, 0.1當量)。將黃色混合物在室溫下攪拌1h。放熱。將黃色溶液緩慢傾倒於水(800 mL)中並攪拌10 min。過濾出灰棕色沈澱物並棄除濾液。使用MeOH洗滌灰棕色固體且然後溶於EA (300 mL)中，並攪拌10 min。過濾掉精細Cu殘餘物且使用NH₄Cl溶液(半飽和)及鹽水洗滌濾液，藉由MgSO₄乾燥並濃縮。使用MeOH (ca 100 mL)研磨殘餘物，過濾並在高真空下乾燥以得到灰棕色固體形式之期望中間體3a。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.85 (s, 1 H), 7.81-7.85 (m, 2 H), 5.91 (m, 1 H), 5.64 (dd, J₁ = 3.1 Hz, J₂ = 11.0 Hz, 1 H), 5.51 (dd, J₁

H), 7.86 (dd, $J^1 = 6.8$ Hz, $J^2 = 9.1$ Hz, 2 H), 5.43-5.46 (m, 1 H), 5.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 4.84 (dd, $J^1 = 3.0$ Hz, $J^2 = 10.8$ Hz, 1 H), 4.72 (d, $J = 0.5$ Hz, 1 H), 4.36 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J^1 = 3.0$ Hz, $J^2 = 6.0$ Hz, 1 H), 3.85 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.71 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.48-3.55 (m, 2 H)

【0109】

中間體5：*(4aR,6R,7R,8R,8aR)*-7-羥基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲酸甲酯

步驟1：*(2R,3R,4S,5R,6R)*-3,5-二羥基-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲酸甲酯

向中間體4 (14.2 g, 0.036 mol)於MeOH (60 ml)及THF (40 ml)中之懸浮液中添加於MeOH中之1M H₂SO₄ (1.82 ml, 0.00182 mol) [藉由將H₂SO₄ 95-98% (0.136 ml)溶於2.5 ml MeOH中來新製]。將混合物在室溫下攪拌整個週末。添加K₂CO₃ (0.25 g, 0.0018 mol)，過濾混合物，且在真空中蒸發溶劑。藉由過濾在SiO₂上(EA/MeOH 9:1)純化粗製中間體。粗產物(無色固體)未經純化即用於下一步驟中。

LCMS (A): $t_R = 0.85$ min; $[M+H]^+ = 403.87$

【0110】

步驟2：*(4aR,6R,7R,8R,8aR)*-7-羥基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲酸甲酯

向來自步驟1之粗產物(15.5 g, 0.038 mmol)於THF (400 ml)及2,2-二

甲氧基丙烷(7.22 ml, 0.058 mmol)中之混合物中在室溫下添加PTSA (0.165 g, 0.001 mol)。將反應混合物在75°C下攪拌1.5h，在此期間自混合物蒸餾掉約150 ml溶劑。將混合物冷卻至室溫且分配於NaHCO₃飽和水溶液與EA之間。使用EA將水層再萃取一次。使用水及鹽水洗滌合併之有機層，藉由MgSO₄乾燥，過濾並在真空中蒸發。粗產物(微黃色固體)未經純化即用於下一步驟中。

LCMS (A): $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 444.01$

【0111】

中間體6：(4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲酸甲酯

在0°C下，向中間體5 (16.5 g, 0.037 mol)於DMF (180 ml)中之溶液中添加碘甲烷(2.57 ml, 0.041 mol)，隨後添加NaH (於礦物油中之60%分散液，1.57 g, 0.041 mol)。將混合物升溫至室溫並在室溫下攪拌4h。將混合物冷卻至0°C，藉由添加水來小心淬滅並使用EA萃取兩次。使用水及鹽水洗滌合併之有機層，藉由MgSO₄乾燥，過濾並在真空中蒸發。藉由管柱層析(6cm×24cm SiO₂管柱；梯度：2:1庚烷/EA至1:1庚烷/EA)純化粗產物以得到微黃色固體形式之期望產物。

LCMS (A): $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 458.03$

【0112】

酸1：(4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲酸

將中間體6 (12.8 g, 0.028 mol)於THF/MeOH/H₂O (3.2:1, 90 ml)及

LiOH.H₂O (1.77g, 0.042 mmol)中之混合物在室溫下攪拌2h。藉加水(100 ml)稀釋混合物且蒸發THF/MeOH。添加額外水(100 ml)及檸檬酸(10%於水中)以達到pH 3。過濾懸浮液，使用水洗滌固體且在高真空下乾燥粗產物(無色固體)。

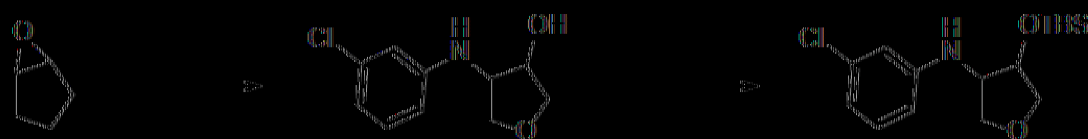
LCMS (A): t_R = 0.87 min; [M+H]⁺ = 444.03

類似於酸1使用用於與中間體2環加成之相應乙炔來合成酸2-6。

酸	化合物	t _R [min] LC-MS A	MS數 據, m/z [M+H] ⁺
2	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲酸	0.89	505.92
3	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲酸	0.88	440.08
4	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲酸	0.87	440.12
5	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲酸	0.90	460.01
6	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲酸	0.90	457.98

(0113)

結構2中間體之製備



第 64 頁(發明說明書)

【0114】

中間體7：4-((3-氯苯基)胺基)四氫呋喃-3-醇

步驟1：向3,6-二氧雜雙環[3.1.0]己烷(400 mg, 4.55 mmol)及3-氯苯胺(639 mg, 5.01 mmol)於甲苯(4 ml)中之溶液中添加 InCl_3 (71 mg, 0.32 mmol)且將反應混合物在 85°C 下攪拌3天。在室溫下添加水及EA且將混合物在室溫下攪拌30 min。分離水相並使用EA萃取。藉由 MgSO_4 乾燥合併之有機層，過濾並在真空中蒸發。藉由製備型LC-MS MS (II)純化粗產物以得到黃色油狀物形式之標題中間體7。

LCMS (A): $t_R = 0.72$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 214.06$

【0115】

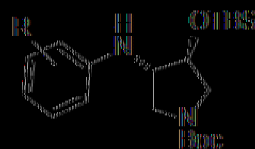
胺1：4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-N-(3-氯苯基)四氫呋喃-3-胺

步驟2：在 0°C 下，向中間體7 (250 mg, 1.41 mmol)及2,6-二甲吡啶(333 mg, 3.1 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽基酯(447 mg, 1.69 mmol)且將混合物在 0°C 下攪拌1 h。添加水，使用 NH_4Cl 飽和水溶液將混合物淬滅並使用DCM萃取兩次。使用鹽水洗滌有機層。藉由 MgSO_4 乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由FC CombiFlash (24 g RediSep管柱，在10 min內於庚烷中之0-30% EA)純化粗製物以得到無色油狀物形式之胺1。LCMS (A): $t_R = 1.21$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328.05$

類似於胺1以2個步驟藉由使相應苯胺與3,6-二氧雜雙環[3.1.0]己烷偶合來製備下列胺2 - 11。

胺	化合物	t_R [min] LC-MS A	MS數據, m/z [M+H] ⁺
2	N-(3-溴苯基)-4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-胺)	1.22	371.97
3	4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-胺)-N-(3-碘苯基)	1.23	419.86
4	4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-胺)-N-(3,5-二氯苯基)	1.26	361.97
5	3-((4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-基)胺基)-5-氟苯基)苯甲脞	1.21	352.97
6	4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-胺)-N-(3,5-二溴苯基)	1.28	451.89
7	3-溴-5-((4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-基)胺基)苯基)苯甲脞	1.22	398.96
8	N-(3-溴-5-甲氧基苯基)-4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-胺)	1.25	385.82
9	3-((4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-基)胺基)-5-甲氧基苯基)苯甲脞	1.16	349.07
10	3-((4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-基)胺基)-5-甲基苯基)苯甲脞	1.19	333.11
11	3-((4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-基)胺基)-5-氟苯基)苯甲脞	1.17	337.05

[(0116)] 類似於胺1以2個步驟藉由使相應苯胺與6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁基酯偶合來製備下列胺12及13。藉由對掌性拆分分離對映異構體，然後實施矽基化並用於醯胺偶合。



胺	化合物	t_R [min] LC-MS A	MS數 據, m/z [M+H] ⁺
12*	(3S,4S)-3-((第三丁基(2-甲基苄基)氧基)-4-((3,5-二氯苯基)胺基)吡咯啉-1-甲羧第三丁基酯)	1.32	461.08
13*	(3S,4S)-3-((3-溴-5-甲基苯基)胺基)-4-((第三丁基(2-甲基苄基)氧基)吡咯啉-1-甲羧第三丁基酯)	1.30	486.90

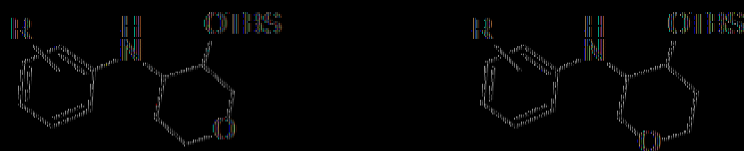
*可含有(3S,4S)-3-((第三丁基(2-甲基苄基)氧基)-4-((3,5-二氯苯基)胺基)吡咯啉-1-甲羧第三丁基(2-甲基苄基)酯以作為使用TBSCl保護羥基之副產物

[0117] 類似於胺1以2個步驟藉由使相應苯胺與1-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)乙烷-1-酮偶合來製備下列胺14-17。藉由對掌性解析分離16之對映異構體，然後實施苄基化並用於醯胺偶合，使用胺14、15及17作為用於醯胺偶合之外消旋物。



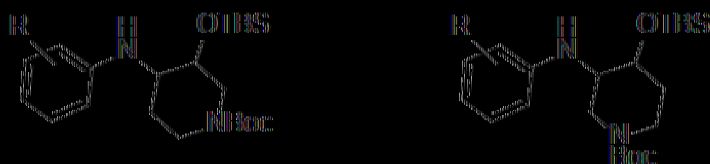
胺	化合物	t_R [min] LC-MS A	MS數 據, m/z [M+H] ⁺
14	1-(3-((第三丁基(2-甲基苄基)氧基)-4-((3,5-二氯苯基)胺基)吡咯啉-1-基)乙烷-1-酮	1.22	402.90
15	1-(3-((第三丁基(2-甲基苄基)氧基)-4-((3,5-二氯-3-溴苯基)胺基)吡咯啉-1-基)乙烷-1-酮	1.23	492.77
16	3-(((3S,4S)-1-乙醯基-4-((第三丁基(2-甲基苄基)氧基)吡咯啉-3-基)胺基)-5-溴苯基)肟	1.17	439.93
17	1-(3-((3-溴-5-甲基苯基)胺基)-4-((第三丁基(2-甲基苄基)氧基)吡咯啉-1-基)乙烷-1-酮	1.22	428.92

[0118] 類似於胺1以2個步驟藉由使相應苯胺與3,7-二氧雜雙環[4.1.0]庚烷偶合來製備下列胺18 - 21。在該等情形下，藉由對掌性層析分離所獲得胺基醇，然後實施矽基化並用於醯胺偶合。



胺	化合物	t_R [min] LC-MS A	MS數據, m/z [M+H] ⁺
18	(3R,4S)-3-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)-N-(3,5-二氯苯基)四氫-2H-吡喃-4-胺	0.85	262.04
19	(3S,4R)-3-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)-N-(3,5-二氯苯基)四氫-2H-吡喃-4-胺	0.85	262.04
20	(3S,4S)-4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)-N-(3,5-二氯苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺	0.84	262.04
21	(3R,4R)-4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)-N-(3,5-二氯苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺	0.84	262.04

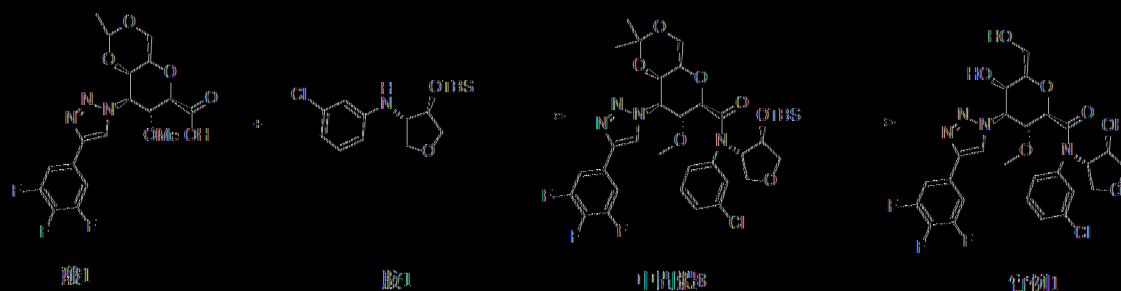
[0119] 類似於胺1以2個步驟藉由使相應苯胺與7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸第三丁基酯偶合來製備下列胺22 - 25。在該等情形下，藉由對掌性層析分離所獲得胺基醇，然後實施矽基化並用於醯胺偶合。



胺	化合物	t_R [min] LC-MS A	MS數據， m/z [M+H] ⁺
22	(3S,4S)-3-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)-4-((3,5-二氟苯基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	1.03	360.93
23	(3R,4R)-3-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)-4-((3,5-二氟苯基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	1.03	360.95
24	(3S,4S)-4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)-3-((3,5-二氟苯基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	1.01	360.95
25	(3R,4R)-4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)-3-((3,5-二氟苯基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	1.01	360.94

[0120]

B. 實例製備



[0121]

實例 1：(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-巰基-6-(巰甲基)-N-((3S,4R)-4-巰基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫吡喃-2-甲醯胺

步驟 1：(1aR,6R,7R,8R,8aR)-N-((3S,4R)-4-((第三丁基(二甲基矽基)氧基)四氫呋喃-3-基)-N-(3-氯苯基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲醯胺

在室溫下向酸1 (50 mg; 0.113 mmol)及胺1 (39mg, 0.118 mmol)於DCM (4 mL)中之混合物中添加氧氯化磷(V) (於吡啶中之1M溶液, 0.14 mL, 0.135 mmol)且將混合物在室溫下攪拌24h。添加水, 使用NH₄Cl飽和水溶液將混合物淬滅並使用DCM萃取兩次。使用鹽水洗滌有機層。藉由MgSO₄乾燥合併之有機層, 過濾並濃縮。藉由製備型LC-MS (I)純化粗製物以得到中間體8 (呈非對映異構體混合物形式)。

LCMS (A): $t_R = 1.29/1.30$ min; $[M+H]^+ = 753.10$

【0122】

步驟2 : (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-*N*-(3- 氯 苯 基)-5- 羥 基-6-(羥 甲 基)-*N*-((3*S*,4*R*)-4- 羥 基 四 氫 呋 喃-3- 基)-3- 甲 氧 基-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1*H*-1,2,3- 三 唑-1- 基)四 氫-2*H*-吡 喃-2- 甲 醯 胺

在0°C下向中間體8 (非對映異構體混合物) (74 mg, 0.98 mmol)於二噁烷(1 ml)及水(0.5 ml)中之溶液中添加TFA (0.60 ml, 7.8 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌21 h。蒸發溶劑, 添加MeCN, 使用25% NH₄OH水溶液鹼化混合物(至pH 11)且藉由製備型LCMS (II)純化產物以得到呈非對映異構體混合物形式之最終化合物, 藉由對掌性管柱層析分離以得到實例1及實例30。

【0123】 實例1 : ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 9.00 (s, 1 H), 7.88 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 2 H), 7.57 (m, 1 H), 7.49-7.52 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 5.39 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 5.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.63-4.72 (m, 2 H), 4.39 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 10.6$ Hz, 1 H), 4.24 (m, 1H), 4.03 (dd, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.64 (m, 2 H), 3.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.38-

(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-甲醯胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基二甲基矽基酯。

LCMS (A): $t_R = 1.42 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 944.10$

【0126】

步驟2：*(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺*

在0°C向中間體9 (486 mg, 0.51 mmol)於二噁烷(10 ml)及水(5 ml)中之溶液中添加TFA (1.97 ml, 25.7 mmol)且將反應混合物在室溫攪拌2週[在3天及一週之後添加額外TFA (0.5ml)]。添加EA，使用25% NH₄OH水溶液鹼化混合物(至pH 9)並使用EA萃取兩次。使用鹽水洗有機層。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由ISCO (12 g RediSep管柱，0-30% 7N NH₃/MeOH於DCM中)及製備型LC-MS (II) 純化粗製物，得到無色固體之最終產物。

LCMS (A): $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 631.96$

【0127】 實例59：¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 9.01 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J_1 = 9.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.76 (t, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.48 (s, 2 H), 5.34 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H), 5.11 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H), 4.92 (dd, $J_1 = 10.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.40 (dd, $J_1 = 9.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 3.79 (dd, $J_1 = 6.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H), 3.59 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.40-3.56 (m, 2 H), 3.31 (m, 2H), 3.16 (dd, $J_1 = 8.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.00-3.07 (m, 3 H), 2.87 (dd, $J_1 = 6.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H), 2.80 (dd, $J_1 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 11.4 \text{ Hz}$,

相應NH產物來製備N-乙醯基類似物。

【0130】

實例71： (2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺

步驟1：(2R,3R,4R,5R,6R)-乙酸6-(((3S,4S)-4-乙醯氧基-1-乙醯基吡咯啉-3-基)(3,5-二氯苯基)胺甲醯基)-2-(乙醯氧基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-基酯

在室溫下向化合物**59** (23 mg, 0.0364 mmol)於DCM (1.5 ml)中之溶液中添加三乙胺(0.050 ml, 0.364 mmol)、乙酸酐(0.017 ml, 0.182 mmol)及DMAP (6.7 mg, 0.054 mmol)且將混合物在室溫下攪拌15 min。使用NH₄Cl飽和水溶液將混合物淬滅並使用DCM萃取兩次。使用鹽水洗滌有機層。藉由MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。中間體11未經純化即用於下一步驟中。

LCMS (A): $t_R = 1.07$ min; $[M+H]^+ = 800.03$

步驟2：(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺

【0131】 在室溫下，向中間體11 (27 mg, 0.0337 mmol)於MeOH (1.5 ml)中之溶液中添加NaOMe於MeOH中之溶液(1.26 ml；藉由將0.25 mg NaOMe溶於1 ml MeOH中自製)且將混合物攪拌3h。使用NH₄Cl飽和水溶液將混合物淬滅並使用乙酸乙酯萃取兩次。使用鹽水洗滌有機層。藉由MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由製備型LC-MS (II)純化粗

1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺

類似於實例1以2個步驟自酸1及胺22來製備此產物。

LCMS (A): $t_R = 0.71$ min; $[M+H]^+ = 645.90$

【0139】實例109：¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 9.00 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 2 H), 7.77 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.27-7.34 (m, 1 H), 5.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.88 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 1 H), 4.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.68 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1 H), 4.24-4.33 (m, 1 H), 3.79 (dd, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1 H), 3.52-3.55 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.23-3.28 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.87-3.03 (m, 2 H), 2.78-2.87 (m, 1 H), 2.37-2.43 (m, 1 H), 2.22-2.27 (m, 1 H), 1.67-1.81 (m, 1 H), 1.31-1.54 (m, 1 H)

【0140】

實例113：(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺

類似於實例1以2個步驟自酸1及胺24來製備此產物。

LCMS (A): $t_R = 0.70$ min; $[M+H]^+ = 645.90$

【0141】實例113：¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 9.00 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, 2 H), 7.75 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 5.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.88 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 1 H), 4.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 3.79

(dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1 H), 3.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.26 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.10-3.21 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.96-2.99 (m, 1 H), 2.78 (dd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1 H), 2.43-2.49 (m, 1 H), 2.20-2.30 (m, 1 H), 1.80-1.83 (m, 1 H), 1.32-1.39 (m, 1 H)

類似於實例1自相應酸及胺或如針對參考實例59、71、72、90、99、105、109或113所闡述來製備下列化合物。

表1：

實例	化合物	t_R [min] LC-MS (A)	MS數 據, m/z [M+H] ⁺
1	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺 1,3-二-去氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-(3-氯苯基)-N-((3S,4R)-4-羥基-3-四氫呋喃基)-β-D-吡喃半乳糖-1-甲醯胺	0.85	599.05
2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.86	642.96
3	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-N-(3-碘苯基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.86	690.75
4	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.89	633.98

5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	624.07
6	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	722.84
7	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.86	669.58
8	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.89	656.98
9	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.83	620.08
10	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.83	604.10
11	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.83	608.06
12	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.92	694.88

13	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4- 溴 -2,3- 二 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)-N-(3- 溴 -5- 氟 基 苯 基)-5- 羥 基 -6-(羥 甲 基)-N-((3S,4R)-4- 羥 基 四 氫 呋 喃 -3-基)-3- 甲 氧 基 四 氫 -2H-吡 喃 -2- 甲 醯 胺	0.88	729.85
14	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4- 溴 -2,3- 二 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)-N-(3- 溴 -5- 甲 基 苯 基)-5- 羥 基 -6-(羥 甲 基)-N-((3S,4R)-4- 羥 基 四 氫 呋 喃 -3-基)-3- 甲 氧 基 四 氫 -2H-吡 喃 -2- 甲 醯 胺	0.92	718.82
15	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5- 二 氯 苯 基)-4-(4-(3,5- 二 氟 -4- 甲 基 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)-5- 羥 基 -6-(羥 甲 基)-N-((3S,4R)-4- 羥 基 四 氫 呋 喃 -3-基)-3- 甲 氧 基 四 氫 -2H-吡 喃 -2- 甲 醯 胺	0.91	629.02
16	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5- 二 溴 苯 基)-4-(4-(3,5- 二 氟 -4- 甲 基 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)-5- 羥 基 -6-(羥 甲 基)-N-((3S,4R)-4- 羥 基 四 氫 呋 喃 -3-基)-3- 甲 氧 基 四 氫 -2H-吡 喃 -2- 甲 醯 胺	0.92	718.79
17	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3- 溴 -5- 氟 基 苯 基)-4-(4-(3,5- 二 氟 -4- 甲 基 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)-5- 羥 基 -6-(羥 甲 基)-N-((3S,4R)-4- 羥 基 四 氫 呋 喃 -3-基)-3- 甲 氧 基 四 氫 -2H-吡 喃 -2- 甲 醯 胺	0.87	665.96
18	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3- 溴 -5- 甲 基 苯 基)-4-(4-(3,5- 二 氟 -4- 甲 基 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)-5- 羥 基 -6-(羥 甲 基)-N-((3S,4R)-4- 羥 基 四 氫 呋 喃 -3-基)-3- 甲 氧 基 四 氫 -2H-吡 喃 -2- 甲 醯 胺	0.90	654.95
19	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5- 二 氯 苯 基)-4-(4-(2,3- 二 氟 -4- 甲 基 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)-5- 羥 基 -6-(羥 甲 基)-N-((3S,4R)-4- 羥 基 四 氫 呋 喃 -3-基)-3- 甲 氧 基 四 氫 -2H-吡 喃 -2- 甲 醯 胺	0.88	629.14

20	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	666.11
21	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.88	655.09
22	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.92	649.06
23	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.93	738.97
24	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.88	685.67
25	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	675.05
26	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.92	648.93
27	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.94	736.79

28	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.89	683.92
29	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.92	672.92
30	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.84	599.04
31	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	643.02
32	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-N-(3-碘苯基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	690.74
33	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.88	632.97
34	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	624.03
35	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	722.85
36	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	669.47

37	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.88	658.97
38	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.82	620.07
39	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.83	604.08
40	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.82	608.07
41	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	694.87
42	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.88	729.85
43	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	718.82

44	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.90	629.08
45	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	718.83
46	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.87	663.97
47	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.90	654.94
48	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.88	629.19
49	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.84	664.10
50	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.87	655.11

51	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	651.07
52	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.92	738.96
53	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.87	685.63
54	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.90	675.06
55	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.92	648.93
56	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.93	736.78
57	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.88	683.90
58	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	672.92

59	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺 1,3-二-去氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-(3,5-二氯苯基)-N-((3S,4S)-4-羥基-吡咯啉-3-基)-β-D-吡喃半乳糖-1-甲醯胺	0.71	631.96
60	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.70	666.86
61	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.72	655.83
62	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.73	693.45
63	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.71	627.81
64	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.70	651.96
65	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.74	647.73
66	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.71	631.98

67	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.70	666.86
68	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.72	655.85
69	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.70	653.94
70	以下兩種非對映異構體之混合物： (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.72	653.84
71	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	673.86
72	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.84	697.91
73	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.98	734.27

74	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.98	758.26
75	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	693.96
76	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.87	715.86
77	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.84	673.85
78	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.82	710.84
79	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.83	697.93
80	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.98	734.24

81	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.98	758.26
82	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.83	693.97
83	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.86	715.88
84	以下兩種非對映異構體之混合物： (2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	763.73
85	以下兩種非對映異構體之混合物： (2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺 (2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.85	669.83

86	<p>以下兩種非對映異構體之混合物：</p> <p>(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺</p> <p>(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺</p>	0.87	689.82
87	<p>以下兩種非對映異構體之混合物：</p> <p>(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺</p> <p>(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺</p>	0.88	779.73
88	<p>以下兩種非對映異構體之混合物：</p> <p>(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺</p> <p>(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺</p>	0.86	689.79
89	<p>(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺</p>	0.84	696.84

90	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.84	683.83
91	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.87	721.73
92	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.83	679.81
93	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-N-((3R,4R)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.81	696.88
94	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-N-((3R,4R)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.84	685.83
95	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-((3R,4R)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.83	679.87
96	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基-1-甲基吡咯啉-3-基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.73	671.96

97	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-N-((3S,4S)-1-乙基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.75	684.01
98	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基-1-(甲基磺醯基)吡咯啉-3-基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.90	735.95
99	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺 1,3-二-去氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-(3,5-二氯苯基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-β-D-吡喃半乳糖-1-甲醯胺	0.93	646.97
100	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.89	637.92
101	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.89	682.01
102	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.93	671.00
103	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	646.96

104	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.90	671.00
105	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.93	647.00
106	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.92	671.00
107	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.91	646.97
108	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.90	670.97
109	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺 1,3-二-去氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-(3,5-二氯苯基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-β-D-吡喃半乳糖-1-甲醯胺	0.71	645.90
110	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.70	680.97

111	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.71	669.63
112	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.71	669.65
113	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.70	645.90
114	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.72	669.66
115	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.71	669.61

【0142】

II. 生物分析

化合物抑制性活性(IC₅₀)之評估

在競爭性結合分析中測定化合物之抑制活性。此分光光度分析分別量測生物素化人類Gal-3 (hGal-3)或人類Gal-1 (hGal-1)與經微量板吸附之醣蛋白無唾液酸胎球蛋白(ASF)之結合(Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 26;110(13):5052-7.)。或者且較佳地，可使用所有6個半胱胺酸皆由絲胺酸取代之人類Gal-1形式。

【0143】簡言之，在DMSO中連續稀釋化合物(工作稀釋液)。向經

ASF塗覆之384孔板補充22.8 μL /孔之於分析緩衝液中之生物素化hGal-3或hGal-1 (亦即300-1000 ng/mL生物素化hGal-3或hGal-1)，添加1.2 μL 化合物工作稀釋液並混合。

【0144】 將板在4°C下培育3小時，然後使用冷分析緩衝液(3×50uL)洗滌，與25 μL /孔之鏈黴抗生物素蛋白(streptavidin)-過氧化物酶溶液(在分析緩衝液中稀釋至80 ng/mL)在4°C下一起培育1小時，隨後使用分析緩衝液(3×50uL)進一步實施洗滌步驟。最後，添加25 μL /孔之ABTS受質。在30 - 45min之後記錄OD (410nm)且計算IC₅₀值。

【0145】 所計算IC₅₀值可端視每日分析性能而波動。此類波動為熟習此項技術者已知。來自若干量測之EC₅₀值係以平均值給出。

表2 -針對hGal-3之活性(IC₅₀，以nM表示):

實例	Gal-3 IC ₅₀ [nM]	實例	Gal-3 IC ₅₀ [nM]	實例	Gal-3 IC ₅₀ [nM]	實例	Gal-3 IC ₅₀ [nM]
1	102	2	80	3	56	4	72
5	69	6	53	7	83	8	77
9	101	10	136	11	124	12	47
13	15	14	46	15	38	16	61
17	66	18	69	19	40	20	31
21	35	22	50	23	55	24	73
25	31	26	162	27	89	28	115
29	153	30	235	31	103	32	130
33	104	34	102	35	84	36	67
37	186	38	113	39	69	40	145
41	63	42	37	43	33	44	81
45	59	46	81	47	72	48	29
49	18	50	34	51	73	52	86
53	46	54	89	55	164	56	222

57	151	58	175	59	23	60	51
61	26	62	12	63	24	64	25
65	54	66	182	67	129	68	222
69	38	70	56	71	36	72	26
73	23	74	27	75	22	76	37
77	80	78	71	79	76	80	31
81	40	82	45	83	67	84	70
85	327	86	64	87	36	88	71
89	38	90	20	91	20	92	19
93	80	94	86	95	40	96	51
97	24	98	29	99	16	100	16
101	14	102	14	103	299	104	256
105	18	106	13	107	217	108	315
109	12	110	17	111	14	112	184
113	13	114	9	115	196		

表3 -針對hGal-1之活性(IC₅₀，以nM表示)：

實例	Gal-1 IC ₅₀ [nM]	實例	Gal-1 IC ₅₀ [nM]	實例	Gal-1 IC ₅₀ [nM]	實例	Gal-1 IC ₅₀ [nM]
1	2427	2	1680	3	2713	4	1298
5	801	6	689	7	956	8	1412
9	1475	10	1453	11	1723	12	807
13	593	14	1944	15	1934	16	2281
17	1415	18	3638	19	1355	20	1121
21	1758	22	2012	23	2492	24	1414
25	3061	26	788	27	950	28	308
29	1259	30	3870	31	3268	32	3887
33	1612	34	1195	35	2478	36	836
37	2477	38	1648	39	1458	40	1363
41	999	42	1030	43	3266	44	2524

45	2537	46	1419	47	6187	48	1451
49	1165	50	3280	51	3250	52	3506
53	2417	54	7387	55	982	56	1468
57	791	58	1563	59	148	60	456
61	235	62	167	63	226	64	218
65	93	66	1496	67	1828	68	1928
69	1229	70	1798	71	349	72	756
73	422	74	778	75	1040	76	1046
77	1280	78	1347	79	1866	80	973
81	2085	82	3016	83	1993	84	1210
85	13400	86	1780	87	1860	88	657
89	587	90	893	91	357	92	491
93	776	94	2289	95	1085	96	670
97	288	98	1160	99	73	100	147
101	109	102	311	103	2530	104	21300
105	147	106	314	107	1638	108	5030
109	49	110	51	111	76	112	1170
113	31	114	40	115	1240		

【0146】可針對一般藥物動力學及藥理學性質使用業內熟知之習用分析來進一步表徵本發明化合物，例如針對其在不同物種(例如大鼠或狗)中之生物可用性，包含諸如溶解性、滲透性、代謝穩定性、吸收等態樣；或針對藥物安全性及/或毒理學性質使用業內熟知之習用分析來表徵其性質，例如針對細胞色素P450酶抑制及時間依賴性抑制、孕固烷X受體(PXR)活化、麩胱甘肽結合或光毒性行為。

9-或10員雜芳基，其中該9-或10員雜芳基獨立地未經取代或經甲基單取代；

R¹代表

羥基；

C₁₋₃-烷基氧基；

-O-CO-C₁₋₃-烷基；

-O-CH₂-CH₂-OH；或

-O-CH₂-CO-**R^{1X}**，其中**R^{1X}**代表

羥基；

嗎啉-4-基；或

-**NR^{N21}R^{N22}**，其中**R^{N21}**及**R^{N22}**與其所附接之氮原子一起形成選自氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及六氫吡啶-1-基之4至6員雜環基，其中該4至6員雜環基經羥基單取代；

L代表直接鍵、亞甲基或伸乙基；且

Ar²代表

苯基或5-或6員雜芳基，其中該苯基或5-或6員雜芳基獨立地未經取代或經單-、二-或三取代；其中取代基獨立地選自C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、-CH₂-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₃-氟烷基、C₁₋₃-氟烷基氧基、C₁₋₃-烷基氧基、鹵素、嗎啉-4-基、胺基、乙炔基及氰基；

9員雙環雜芳基或10員雙環雜芳基，其中該9-或10員雙環雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自甲基、甲氧基及鹵素；或

萘基；

基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-

N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-N-(3-碘苯基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)

-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-

3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基吡咯啉-3-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-

(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3S,4S)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3R,4R)-1-乙醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-((3S,4S)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-N-((3R,4R)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-N-((3R,4R)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-((3R,4R)-1-甲醯基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基-1-甲基吡咯啉-3-基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-N-((3S,4S)-1-乙基-4-羥基吡咯啉-3-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((3S,4S)-4-羥基-

1-(甲基磺醯基)吡咯啉-3-基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4S)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-3-羥基六氫吡啶-4-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-

基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3S,4S)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；或

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-甲基苯基)-5-羥基-6-(羥甲基)-N-((3R,4R)-4-羥基六氫吡啶-3-基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項10】

一種醫藥組合物，其包括如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。

【請求項11】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防或治療器官纖維化；肝疾病及病症；急性腎損傷及慢性腎病；心血管疾病及病症；間質性肺疾病及病症；細胞增殖性疾病及癌症；發炎性及自體免疫疾病及病症；胃腸道疾病及病症；胰臟疾病及病症；異常血管生成相關疾病及病症；腦相關疾病及病症；神經病性疼痛及周邊神經病變；眼疾病及病症；或移植排斥。

【請求項13】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用

途，其用以製備用於預防或治療以下疾病之藥劑：器官纖維化；肝疾病及病症；急性腎損傷及慢性腎病；心血管疾病及病症；間質性肺疾病及病症；細胞增殖性疾病及癌症；發炎性及自體免疫疾病及病症；胃腸道疾病及病症；胰臟疾病及病症；異常血管生成相關疾病及病症；腦相關疾病及病症；神經病性疼痛及周邊神經病變；眼疾病及病症；或移植排斥。

【請求項14】

一種預防或治療器官纖維化、肝疾病及病症、急性腎損傷及慢性腎病、心血管疾病及病症、間質性肺疾病及病症、細胞增殖性疾病及癌症、發炎性及自體免疫疾病及病症、胃腸道疾病及病症、胰臟疾病及病症、異常血管生成相關疾病及病症、腦相關疾病及病症、神經病性疼痛及周邊神經病變、眼疾病及病症或移植排斥之方法，其包括向有需要之個體投與有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。