



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I864071 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：109127800

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/04 (2006.01)

A61K31/351 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/15

世界智慧財產權組織

PCT/EP2019/071921

(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)；加菲歐 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

(56)參考文獻：

CN 107406478A

WO 2005/113569A1

WO 2018/209276A1

審查人員：謝敏哲

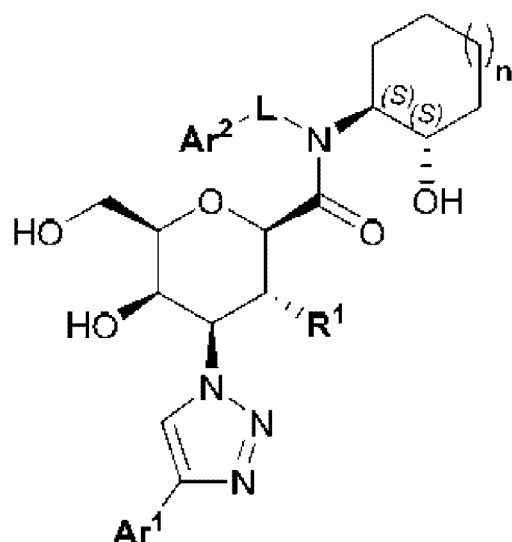
申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 168 頁

(54)名稱

2-羥環烷-1-胺甲醯基衍生物

(57)摘要

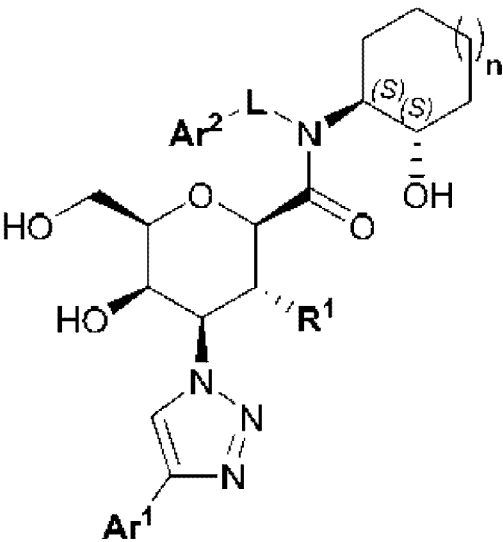
本發明係關於式(I)化合物



式(I)

其中 Ar¹、Ar²、L、n 及 R¹ 係如描述中所述；其製法、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，及尤其其作為半乳凝素-3 抑制劑之用途。

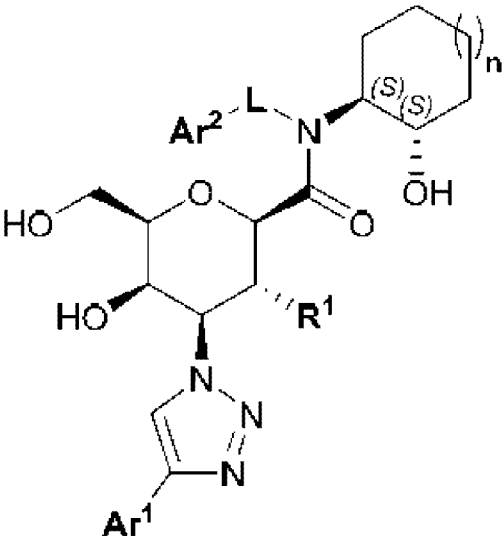
The present invention relates to compounds of Formula (I)



Formula (I)

wherein Ar^1 , Ar^2 , L , n , and R^1 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)



公告本

I864071

【發明摘要】

【中文發明名稱】

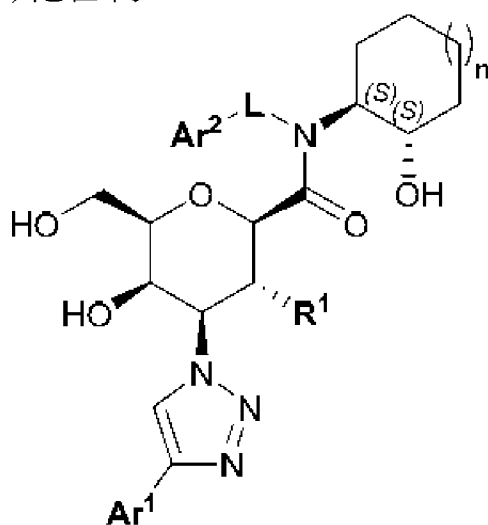
2-羥環烷-1-胺甲醯基衍生物

【英文發明名稱】

2-HYDROXYCYCLOALKANE-1-CARBAMOYL DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式(I)化合物

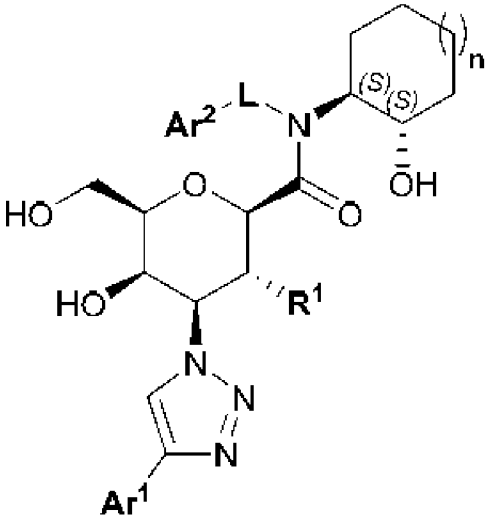


式(I)

其中Ar¹、Ar²、L、n及R¹係如描述中所述；其製法、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，及尤其其作為半乳凝素-3抑制劑之用途。

【英文】

The present invention relates to compounds of Formula (I)



Formula (I)

wherein Ar¹, Ar², L, n, 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.

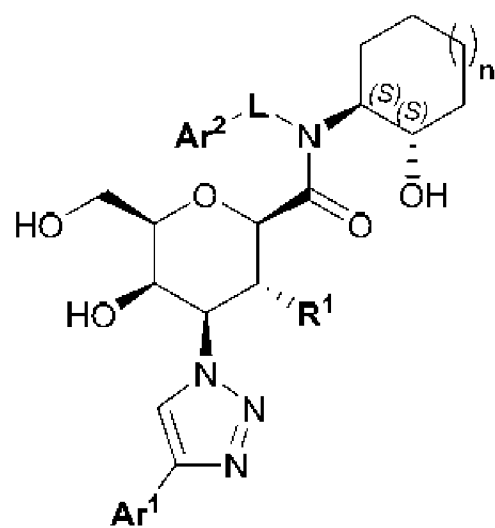
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

2-羥環烷-1-胺甲醯基衍生物

【英文發明名稱】

2-HYDROXYCYCLOALKANE-1-CARBAMOYL DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於式(I)化合物，其為半乳凝素-3抑制劑及其於預防(prevention/prophylaxis)或治療與半乳凝素-3結合至天然配位體相關之疾病及病症之用途。本發明亦關注相關態樣，包括製備化合物之方法、含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物、及其作為半乳凝素-3抑制劑之醫療用途。式(I)化合物可尤其呈單一藥劑或與一或多種治療劑組合使用。

【先前技術】

【0002】 半乳凝素經定義為基於保守 β -半乳糖苷-結合位點的蛋白質家族，該結合位點發現於其特徵~130個胺基酸(aa)碳水化合物識別域(CRD)內(Barondes SH等人，Cell 1994; 76, 597-598)。人類、小鼠及大鼠基因組序列揭示，於一個哺乳動物基因組中存在至少16種保守半乳凝素及類半乳凝素蛋白(Leffler H.等人，Glycoconj. J. 2002, 19, 433-440)。迄今為止，識別三種半乳凝素子類：含有一個碳水化合物識別域(CRD)之原型半乳凝素；由融合至CRD之富含脯胺酸及富含甘胺酸之短鏈之非尋常串聯重複序列組成之嵌合體半乳凝素；及含有藉由連接子串聯連接之兩個不同CRD之串聯重複序列型半乳凝素(Zhong X., Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-03)。因為半乳凝素可二價或多價地鍵結，其可(例如)交聯細胞表面糖結合物以觸發細胞信號傳導事件。通過此機理，半乳

凝素調節廣泛各種生物過程(Sundblad V.等人，Histol Histopathol 2011; 26: 247-265)。

【0003】 半乳凝素-3 (Gal-3) (半乳凝素家族中之唯一嵌合體類型) 具有32至35 kDa之分子量且在人類中由250個胺基酸殘基、高度保守之CRD及非典型N-端域(ND)組成。半乳凝素-3為多至高濃度(100 μ M)之單體，但是可在低得多濃度下與配位體聚集，該聚集藉由其N端非CRD區經由尚未完全瞭解之低聚機理促進(Johannes, L.等人，Journal of Cell Science 2018; 131, jcs208884)。

【0004】 Gal-3廣泛分佈於身體中，但是表現程度在不同器官中變化。取決於其細胞外或細胞內定位，其可顯示寬廣多樣的生物功能，包括免疫調節、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於許多人類腫瘤及細胞類型，諸如骨髓細胞、發炎性細胞(巨噬細胞、肥大細胞、嗜中性白血球、T細胞、嗜伊紅血球等)、纖維母細胞及心肌細胞中高度表現(Zhong X.等人，Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203)，這指示Gal-3涉及調節發炎及纖維化過程(Henderson NC.等人，Immunological Reviews 2009; 230: 160-171；Sano H.等人，J Immunol. 2000; 165(4):2156-64)。此外，Gal-3蛋白質表現程度在某些病理條件(諸如贅生物及發炎)下會上調(Chiariotti L.等人，Glycoconjugate Journal 2004 19, 441-449；Farhad M.等人，OncoImmunology 2018, 7:6, e1434467)。

【0005】 存在支持Gal-3功能參與發炎性/自體免疫疾病之多條證據，該等發炎性/自體免疫疾病諸如哮喘(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、多發性硬化症、糖尿病、斑塊狀牛皮癬(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(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已作為慢性發炎及器官纖維生成發展中之重要角色出現, 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)及角膜新血管生成(Chen WS.等人, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017, 第58卷, 9-20)。此外, 發現Gal-3與癭痕瘤組織之真皮增厚(Arciniegas E.等人, *The American Journal of dermatopathology* 2019; 41(3):193-204)及全身性硬化症(SSc), 尤其與此病狀中觀察到之皮膚纖維化及增生性血管病變(Taniguchi T.等人, *J Rheumatol.* 2012, 39(3):539-44)相關聯。發現Gal-3於患有慢性腎病(CKD)相關之腎衰竭之患者中, 及尤其於患有糖尿病之彼等患者中上調。有趣的是, 自此患者群體獲得之資料顯示, 腎小球中之Gal-3上調與觀察到之尿蛋白排泄之間之相關性(Kikuchi Y.等人,

Nephrol Dial Transplant. 2004,19(3):602-7)。此外，自2018年之最近前瞻性研究證實，較高Gal-3血漿含量係與發展偶發CKD之升高之風險相關聯，特別在患高血壓群體中(Rebholz CM.等人，Kidney Int. 2018年1月；93(1): 252-259)。Gal-3係於以下疾病中高度升高：心血管疾病(Zhong X.等人，Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019, 46(3):197-203)，諸如動脈粥樣硬化(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血液濃度於肥胖及糖尿病患者中升高且與微血管及大血管併發症(諸如心臟衰竭、腎病變/視網膜病變、外周動脈疾病、腦血管事件、或心肌梗塞)之更高風險相關聯(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)，及顯示作為促腫瘤因子藉由微腫瘤環境中用以抑制免疫監督來發揮作用(Ruvolo PP.等人，Biochim Biophys Acta. 2016年3月,1863(3):427-437；Farhad M.等人，Oncoimmunology 2018年2月20日;7(6):e1434467)。在發現表現高水平之Gal-3之癌症中，影響甲狀腺、中樞神經系統、舌、乳房、胃癌、頭頸鱗狀細胞、胰、膀胱、腎、肝、副甲狀腺、唾液腺之彼等，還有淋巴瘤、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年1月26日,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)及流感H5N1 (Chen YJ 等人，Am. J.

Pathol. 2018, 188(4), 1031-1042), 這可能歸因於抗發炎效應。

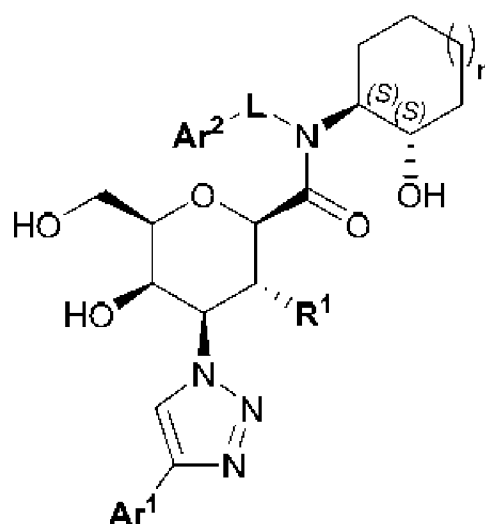
【0007】最近，已顯示Gal-3抑制劑當用於以下時具有積極效果：組合免疫療法(Galectin Therapeutics. Press Release, 2017年2月7日)及特發性肺纖維化(Galecto Biotech. Press Release, 2017年3月10日)及NASH肝硬化(2017年12月05日)。WO20180209276、WO2018209255及WO20190890080揭示具有與半乳凝素蛋白之結合親和力之化合物，其用於治療全身性胰島素抵抗病症。因此，Gal-3抑制劑(單獨或與其他療法組合)可用於預防或治療諸如以下之疾病或病症：器官纖維化、心血管疾病及病症、急性腎損傷及慢性腎病、肝疾病及病症、間質肺疾病及病症、眼部疾病及病症、細胞增生疾病及癌症、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、神經病變性疼痛及外周神經病、及/或移植排斥。

【0008】若干公開案及專利申請案描述Gal-3之合成抑制劑，將其開發作為抗纖維化劑(參見，例如，WO2005113568、WO2005113569、WO2014067986、WO2016120403、US20140099319、WO2019067702、WO2019075045、WO2014078655、WO2020078807及WO2020078808)。

【發明內容】

【0009】本發明提供新穎式(I)化合物，其為半乳凝素-3抑制劑。因此，本發明化合物可用於預防或治療其中指示調節Gal-3結合至其天然碳水化合物配位體的疾病及病症。

1)於第一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，



式(I)

其中

n表示整數1或2 (尤其**n**為1)；

Ar¹表示

- 經單取代、二取代、三取代、四取代或五取代(尤其經單取代、二取代或三取代)之芳基(尤其苯基)，其中該等取代基係獨立地選自鹵素；甲基；氰基；甲氧基；三氟甲基；三氟甲氧基；**NR^{N11}R^{N12}**，其中**R^{N11}**表示氫且**R^{N12}**表示羥基-C₂₋₃-烷基(尤其3-羥基-丙-1-基)，或**R^{N11}**及**R^{N12}**與其所連接之氮原子一起形成選自嗎啉-4-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-1-基(尤其嗎啉-4-基)之4-至6-員雜環基，其中該4-至6-員雜環基未經取代或經羥基(尤其選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基)單取代；

[其中特定言之該等取代基中之至少一者係於該苯基之間位或對位連接，其中，若存在，則此對位取代基係較佳地選自鹵素、甲基、氰基、及甲氧基；及若存在，則此間位取代較佳地為鹵素]；

- 5-或6-員雜芳基(尤其噻唑基)，其中該5-或6-員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經二取代，其中該等取代基係獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；或

● 9-或10-員雜芳基(尤其苯并噻唑基)，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表示

- 羥基；
- C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)；
- -O-CO-C₁₋₃-烷基；
- -O-CH₂-CH₂-OH；或
- -O-CH₂-CO-**R^{1X}**，其中**R^{1X}**表示
 - -羥基；
 - 嗎啉-4-基；或
 - -NR^{N21}R^{N22}，其中**R^{N21}**及**R^{N22}**與其所連接之氮原子一起形成選自氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-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表示直接鍵、亞甲基或伸乙基(尤其直接鍵或亞甲基)；且

Ar²表示

● 苯基或5-或6-員雜芳基(尤其呋喃基、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)，其中該苯基或5-或6-員雜芳基獨立地未經取代，或經單取代、二取代或三取代(尤其經單取代或經二取代)；其中該等取代基獨立地選自C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、-CH₂-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₃-氟烷基、C₁₋₃-氟烷氧基、C₁₋₃-烷氧基、鹵素、嗎啉-4-基、胺基、乙炔基及氰基；

● 9-員雙環雜芳基(尤其吡啶基，或苯并噻吩基、苯并噻唑基或苯并咪唑基)或10-員雙環雜芳基(尤其喹啉基或喹噁啉基)，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，其中該等取代基獨立地選自甲基、甲氧基及鹵素(尤其氟、氯)；或

● 萘基。

【0010】 式(I)化合物含有位於四氫吡喃部分上之五個立體源或不對稱中心，及位於環烷烴部分上之兩個立體源或不對稱中心，其呈如式(I)中所畫之絕對(*S,S*)-構型。此外，式(I)化合物可含有一個，及可能更多個立體源或不對稱中心，諸如一或多個另外不對稱碳原子。因此，式(I)化合物可呈立體異構體之混合物或較佳地呈純立體異構體存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術者已知之方式分離。

【0011】 於標識特定化合物(或一般結構)呈某個絕對構型，例如呈(*R*)-或(*S*)-對映異構體之情況下，此標識應理解為係指呈濃化，尤其基本上純對映異構體形式之相應化合物(或一般結構)。同樣，於標識化合物之特定不對稱中心呈(*R*)-或(*S*)-構型或呈某個相對構型之情況下，此標識應理解為係指相對於該不對稱中心之相應構型，呈濃化，尤其基本上純形式之化合物。類似地，例如環狀基團中之兩個立體源中心可呈某個相對構型存在。因此，順式或反式標識(或如例如針對本發明化合物之某些中間體所用之(*R**,*R**)標識)應理解為係指呈濃化形式，尤其基本上純形式之相應相對構型之相應立體異構體。因此，針對給定分子或基團，若未另有明確指定，則標識(*R**,*R**)包含相應(*R,R*)-對映異構體、(*S,S*)-對映異構體及此等兩種對映異構體之任何混合物(包含外消旋體)。

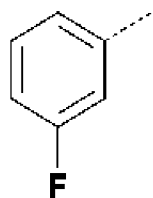
【0012】 當用於立體異構體之上下文中時，術語「濃化」於本發明之上下文中應理解為意指各自立體異構體相對於各自其他立體異構體/各自其他立體異構體之全部以至少70:30，尤其至少90:10之比率(即，以至

少70重量%，尤其至少90重量%之純度)存在。

【0013】 當用於立體異構體之上下文中時，術語「基本上純」於本發明之上下文中應理解為意指各自立體異構體相對於各自其他立體異構體/各自其他立體異構體之全部以至少95重量%，尤其至少99重量%之純度存在。

【0014】 本發明亦包含同位素標記，尤其 ^2H (氘)標記之根據實施例1)至20)之式(I)化合物，該等化合物與式(I)化合物相同，不同之處在於一或多個原子已各經具有相同原子數但是不用於自然中通常所見之原子質量之原子質量的原子置換。同位素標記，尤其 ^2H (氘)標記之式(I)、(II)及(III)化合物及其鹽係於本發明之範圍內。將氫用更重同位素 ^2H (氘)取代可導致更大代謝穩定性，導致(例如)增加之活體內半衰期或減少之劑量需求，或可導致細胞色素P450酵素之減低抑制，導致(例如)改善之安全性特性。於本發明之一個實施例中，式(I)化合物未經同位素標記，或其僅經一或多個氘原子標記。於子實施例中，式(I)化合物根本未經同位素標記。經同位素標記之式(I)化合物可類似於下文所述之方法，但是使用適宜試劑或起始物質之適宜同位素變型來製備。

【0015】 於本專利申請案中，以虛線繪製之鍵顯示所繪製之基團之連接點。例如，以下所繪製之基團



為3-氟苯基。

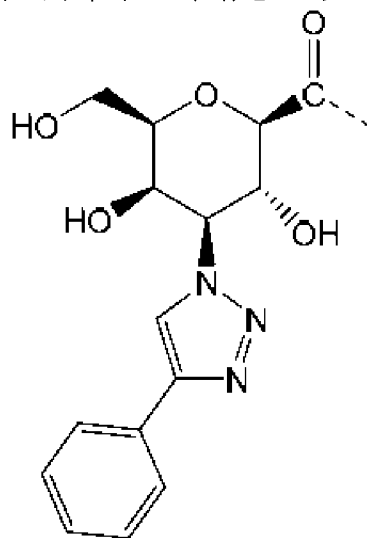
【0016】 在針對化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及類似者使用複數形式之情況下，此意欲亦意指單一化合物、鹽或類似者。

【0017】 根據實施例1)至20)之式(I)化合物之任何提及應理解為亦係指此等化合物之鹽(及尤其醫藥上可接受之鹽)，視情況及權宜而定。

【0018】 術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留標的化合物之所需生物活性且展示最小非所需毒理學效應之鹽。此等鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽，取決於標的化合物中之鹼性及/或酸性基團之存在。關於參考，參見，例如，「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」，P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編輯)，Wiley-VCH, 2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」，Johan Wouters及Luc Quéré (編輯)，RSC Publishing, 2012。

【0019】 整篇描述及申請專利範圍中，除非另有明確闡述定義提供廣義或狹義定義，否則本文中所提供之定義意欲一致應用於如實施例1)至18)中任一項中所定義之式(I)化合物，及加以必要變通。充分理解術語之定義或較佳定義限定且可替代各自術語，而獨立於如本文中所定義之任何或所有其他術語之任何定義或較佳定義(及與之組合)。

【0020】 於本專利申請案中，化合物係使用IUPAC命名法命名，但是亦可使用碳水化合物命名法命名。因此，以下部分：



可被命名為(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥甲基)-4-(4-苯基-1H-

第 10 頁(發明說明書)

1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-羰基，或者，1,3-二脫氧-3-[4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-半乳哌喃糖苷-1-羰基，其中攜帶羰基之碳原子(其為連接至分子其餘之連接點)之絕對構型各自呈(2R)-， β -構型。例如，化合物(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺應理解為亦係指：1,3-二脫氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-(N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-N-((1S,2S)-2-羥基環己基))- β -D-半乳-哌喃糖-1-甲醯胺。

【0021】 無論何時將取代基表示為視情況可選，應瞭解，此取代基可不存在(即，各自殘基關於此視情況可選的取代基未經取代)，於該情況下具有自由價之所有位置(此視情況可選的取代基可連接至該位置；諸如例如於芳族環中，具有自由價之環碳原子及/或環氮原子)在適宜情況下經氫取代。同樣，假使於(環)雜原子之上下文中使用術語「視情況」，則該術語意指各自視情況可選的雜原子或類似者係不存在(即，某個部分不含有雜原子/為碳環/或類似者)，或各自視情況可選的雜原子或類似者係如明確定義般存在。若於各自實施例或申請專利範圍中未另有明確定義，則本文中所定義之基團未經取代。

【0022】 術語「鹵素」意指氟、氯、或溴，較佳地氟或氯。

【0023】 單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有1至6個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烴基。術語「C_{x-y}-烷基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如上所定義之烷基。例如，C₁₋₆-烷基含有1至6個碳原子。烷基之代表性實例為甲基、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。較佳為甲

基。為免存疑，假使基團被稱作(例如)丙基或丁基，則其各自意指正丙基、正丁基。假使 Ar^2 (為苯基或5-或6-員雜芳基)之取代基表示「 C_{1-6} -烷基」，則該術語尤其係指甲基、乙基或異丙基；特定言之甲基。

【0024】單獨或組合使用之術語「 $-\text{C}_{x-y}$ -伸烷基-」係指含有 x 至 y 個碳原子之如之前所定義之二價鍵結之烷基。術語「 $-\text{C}_{0-y}$ -伸烷基-」係指直接鍵或 $-(\text{C}_{1-y})$ 伸烷基-，如之前所定義。較佳地， $-\text{C}_{1-y}$ -伸烷基之連接點係呈1,1-二基，或呈1,2-二基，或呈1,3-二基配置。較佳地， $-\text{C}_{2-y}$ -伸烷基之連接點係呈1,2-二基或呈1,3-二基配置。於 C_{0-y} -伸烷基與另一取代基組合使用之情況下，該術語意指該取代基通過 C_{1-y} -伸烷基連接至分子之其餘，或其直接連接至分子之其餘(即， C_0 -伸烷基表示將該取代基連接至分子其餘之直接鍵)。若未另有明確指定，則伸烷基- C_2H_4 - (或伸乙基)係指 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

【0025】單獨或組合使用之術語「烯基」係指含有2至5個碳原子及一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。術語「 C_{x-y} -烯基」 (x 及 y 各為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如之前所定義之烯基。例如， C_{2-5} -烯基含有2至5個碳原子。

【0026】單獨或組合使用之術語「氟烷基」係指含有1至3個碳原子之如之前所定義之烷基，其中一或多個(及可能所有)氫原子經氟置換。術語「 C_{x-y} -氟烷基」 (x 及 y 各為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如之前所定義之氟烷基。例如， C_{1-3} -氟烷基含有1至3個碳原子，其中1至7個氫原子經氟置換。氟烷基之代表性實例包括三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳為三氟甲基。

【0027】單獨或組合使用之術語「氟烷氧基」係指含有1至3個碳原

子之如之前所定義之烷氧基，其中一或多個(及可能所有)氫原子經氟置換。術語「 C_{x-y} -氟烷氧基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如之前所定義之氟烷氧基。例如， C_{1-3} -氟烷氧基含有1至3個碳原子，其中1至7個氫原子經氟置換。氟烷氧基之代表性實例包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。

【0028】單獨或組合使用之術語「環烷基」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各為整數)係指含有x至y個碳原子之如之前所定義之環烷基。例如， C_{3-6} -環烷基含有3至6個碳原子。環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。較佳為環丙基。

【0029】單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指烷基-O-基團，其中烷基係如之前所定義。術語「 C_{x-y} -烷氧基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如之前所定義之烷氧基。較佳為乙氧基及尤其甲氧基。假使 R^1 表示「 C_{1-3} -烷氧基」，則該術語尤其係指甲氧基。假使 Ar^2 (為苯基或5-或6-員雜芳基)之取代基表示「 C_{1-3} -烷氧基」，則該術語尤其係指甲氧基。

【0030】單獨或組合使用之術語「雜環基」及若未以更寬或更窄方式明確定義，則係指含有獨立地選自氮、硫及氧之1或2個環雜原子(尤其一個氧原子，一個硫原子，一個氮原子，兩個氮原子，兩個氧原子，一個氮原子及一個氧原子)之飽和或不飽和非芳族單環烴環。術語「 C_{x-y} -雜環基」係指含有x至y個環原子之此雜環。雜環基未經取代或經取代，如明確所定義。

【0031】單獨或組合使用之術語「芳基」意指苯基或萘基，較佳地

苯基，其中該芳基未經取代或經取代，如明確所定義。

【0032】單獨或組合使用之術語「雜芳基」及若未以更寬或更窄方式明確定義，則意指含有1至最多4個雜原子(各獨立地選自氧、氮及硫)之5-至10-員單環或雙環芳族環。此等雜芳基之代表性實例為5-員雜芳基，諸如呋喃基、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，諸如吡啶基、嘧啶基、嗒嗒基、吡嗒基；及8-至10-員雙環雜芳基，諸如吲哚基、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、萘啶基、噌啉基、喹啉基、喹噁啉基、酞嗪基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡咯并吡嗒基、咪唑并吡啶基、咪唑并嗒嗒基及咪唑并噻唑基。以上提及之雜芳基未經取代或經取代，如明確所定義。針對取代基 Ar^2 表示「5-或6-員雜芳基」，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；尤其呋喃-2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1*H*-吡咯-2-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、異噻唑-4-基、異噻唑-5-基、異噁唑-4-基、1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-5-基、1*H*-咪唑-2-基、1*H*-咪唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基或嘧啶-5-基。針對取代基 Ar^2 表示「9員雙環雜芳基」，該術語尤其意指吲哚基；或此外苯并噻吩基、苯并噻唑基或苯并咪唑基；尤其1*H*-吲哚-2-基；或此外，苯并噻吩-6-基、苯并噻唑-6-基、苯并噻唑-5-基或苯并咪唑-6-基；其中該9-員雙環雜芳基未經取代或經取代，如明確指定；特定實例為1-甲基-1*H*-吲哚-2-基。針對表示「10員雙環雜芳基」之取代基 Ar^2 ，該術語尤其意指喹啉基或喹噁啉

基；尤其喹啉-2-基或喹噁啉-5-基。

【0033】術語「氰基」係指基團-CN。

【0034】無論何時使用單詞「之間」描述數字範圍，應瞭解，指定範圍之端點明確包含於該範圍內。例如：若描述溫度範圍係在40°C與80°C之間，則此意指端點40°C及80°C包含於該範圍內；或若變量經定義為1與4之間之整數，則此意指該變量為整數1、2、3或4。

【0035】除非關於溫度使用，否則放在數值「X」之前之術語「約」於本申請案中係指自X減去10% X至X加上10% X延伸之間隔，及較佳地係指自X減去5% X至X加上5% X延伸之間隔。於溫度之特定情況下，放在溫度「Y」之前之術語「約」於本申請案中係指自溫度Y減去10°C至Y加上10°C延伸之間隔，及較佳地係指自Y減去5°C至Y加上5°C延伸之間隔。此外，如本文中所用，術語「室溫」係指約25°C之溫度。

【0036】下文中呈現本發明之另外實施例：

2)第二實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中Ar¹表示苯基，其經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基係獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；

其中該等取代基中之至少一者於該苯基之間位或對位連接，

➤ 其中，若存在，則對位取代基係較佳地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；及

➤ 其中，若存在，則間位取代較佳地為鹵素。

【0037】3)另一實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中Ar¹表示苯基，其經單取代、二取代或三取代，其中

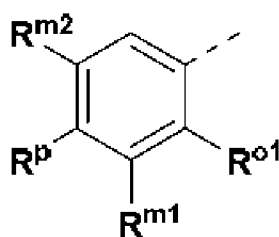
➤ 該等取代基中之一者於該苯基之間位連接，其中該取代基為鹵

素；及若存在，則該(等)其餘取代基為鹵素(尤其氟)；或

➤ 該等取代基中之一者於該苯基之對位連接，其中該取代基係獨立地選自甲基、氰基及甲氧基；及

若存在，則該(等)其餘取代基為鹵素(尤其氟)。

【0038】 4)另一實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中 Ar^1 表示以下結構之苯基：



(Ar-0)

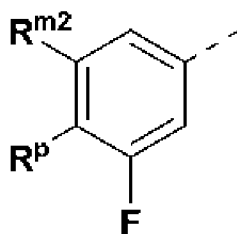
其中

- $\text{R}^{\text{o}1}$ 表示氫、氟、甲基、甲氧基或三氟甲基；
- $\text{R}^{\text{m}1}$ 表示氫或鹵素；
- R^{p} 表示氫、鹵素、甲基、氰基、3-羥基丙-1-基或嗎啉-4-基；

且

- $\text{R}^{\text{m}2}$ 表示氫、鹵素、甲基、甲氧基或三氟甲氧基。

【0039】 5)另一實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中 Ar^1 表示以下結構之苯基：

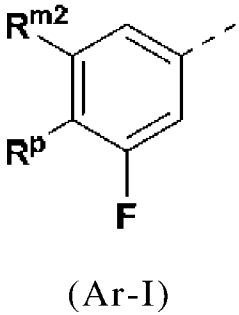


(Ar-I)

其中

- **R^{m2}**表示氫或氟；且
- R^p**獨立地表示鹵素(尤其氟或氯)、甲基、氰基或甲氧基(尤其**R^p**表示氟、氯或甲基)；或
- **R^{m2}**表示氫或氟；且
- R^p**表示氫。

【0040】 6)另一實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中**Ar¹**表示以下結構之苯基：

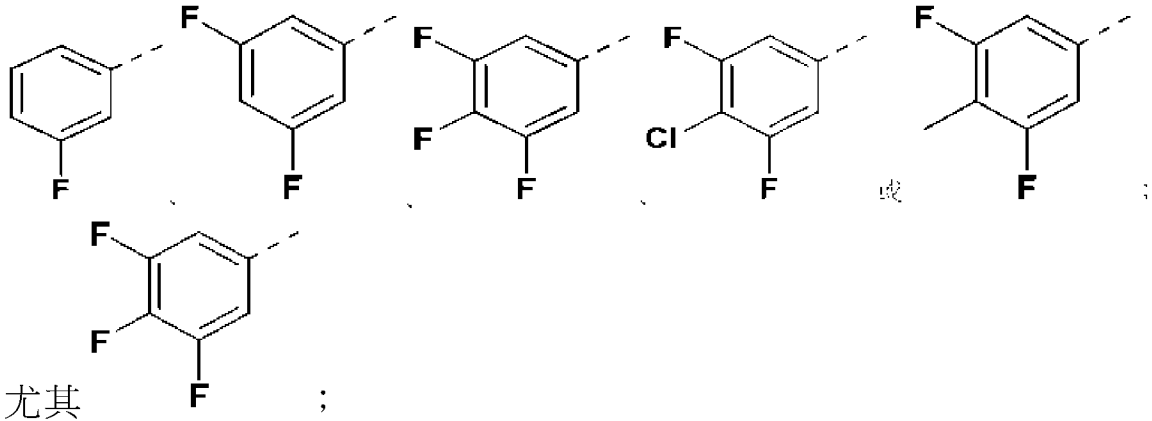


其中

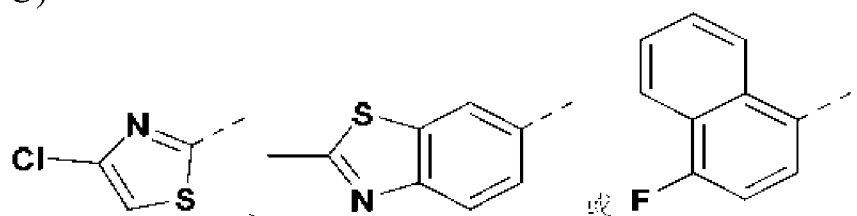
- **R^{m2}**表示鹵素(尤其氟)；且
- **R^p**表示氫、鹵素(尤其氟或氯)、甲基、氰基或甲氧基(尤其**R^p**表示氟、氯或甲基)。

【0041】 7)另一實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中**Ar¹**表示

A)



B)

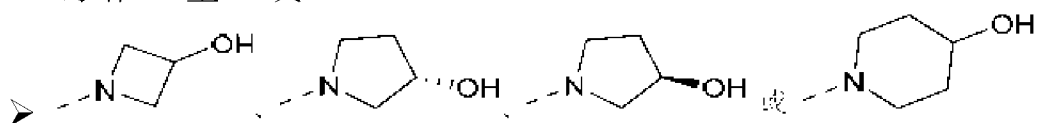


第 18 頁(發明說明書)

【0042】 8)另一實施例係關於根據實施例1)至7)中任一項之化合物，其中 R^1 表示

- 羥基；
- 甲氧基；或
- $-O-CH_2-CO-R^{1X}$ ，其中 R^{1X} 表示

- -羥基；
- 嗎啉-4-基；或



【0043】 9)另一實施例係關於根據實施例1)至7)中任一項之化合物，其中 R^1 表示羥基。

【0044】 10)另一實施例係關於根據實施例1)至7)中任一項之化合物，其中 R^1 表示甲氧基。

【0045】 11)另一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一項之化合物，其中 L 表示亞甲基。

【0046】 12)另一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一項之化合物，其中 L 表示直接鍵。

【0047】 13)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一項之化合物，其中 Ar^2 表示

- 未經取代、經單取代或經二取代之苯基，其中該等取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基(尤其甲基)、 C_{1-3} -氟烷基(尤其三氟甲基)、 C_{1-3} -烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素(尤其氟或氯)、乙炔基及氰基；或

- 5-或6-員雜芳基(尤其呋喃基、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

芳基獨立地未經取代，經單取代或經二取代，其中該等取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基(尤其甲基)、-CH₂-C₃₋₆-環烷基(尤其-CH₂-環丙基)、C₁₋₃-氟烷基(尤其三氟甲基)、C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素(尤其氟或氯)、嗎啉-4-基及胺基。

【0048】 14)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一項之化合物，其中Ar²表示：

- 未經取代、經單取代或經二取代之苯基，其中該等取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基(尤其甲基)、C₁₋₃-氟烷基(尤其三氟甲基)、C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素(尤其氟或氯)及氰基；或

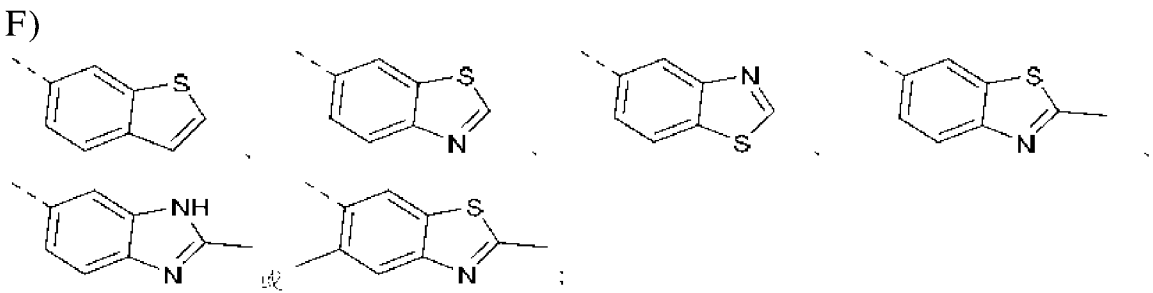
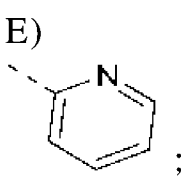
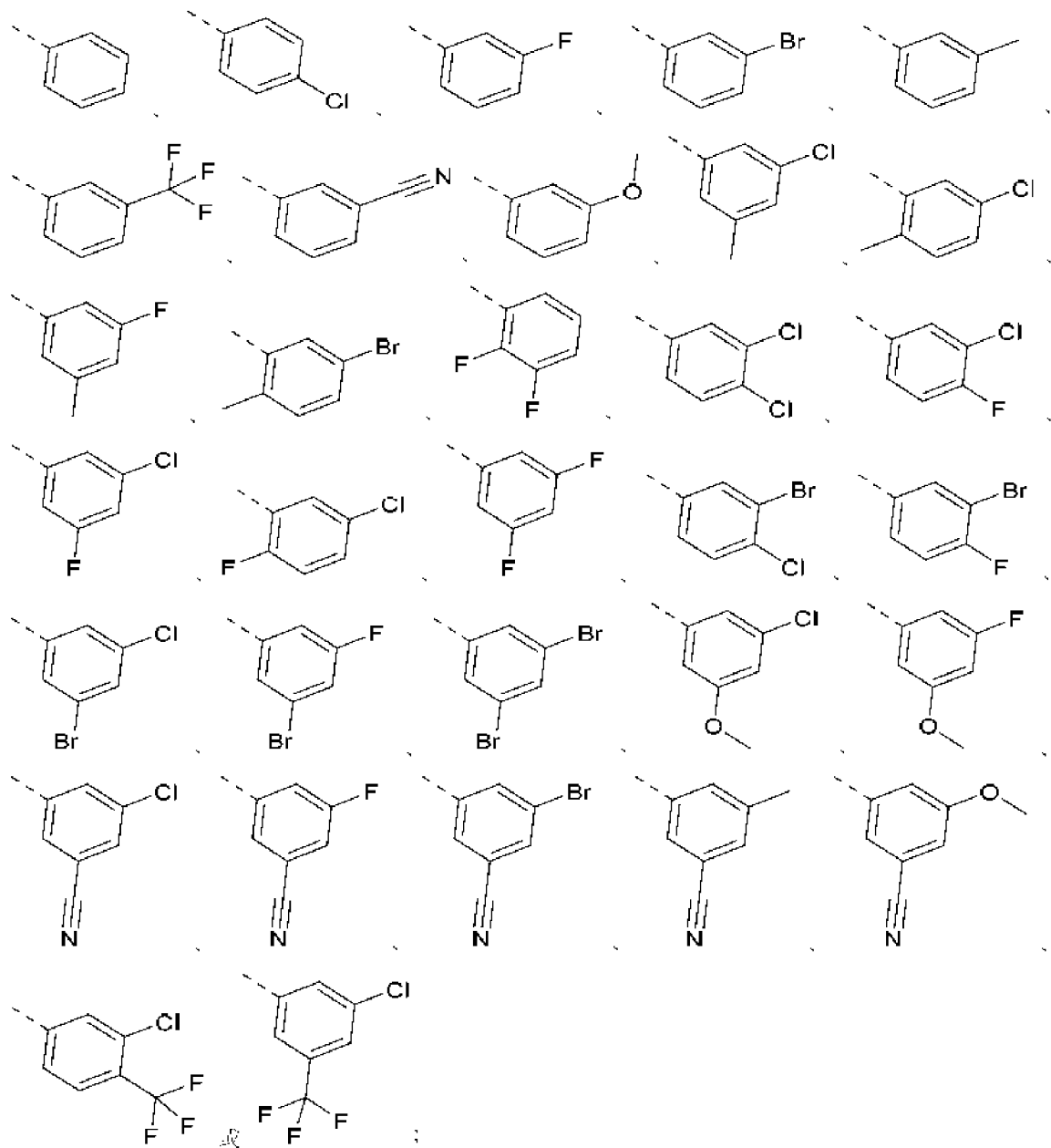
- 5-或6-員雜芳基(尤其噻吩基、吡咯基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基)，其中該5-或6-員雜芳基獨立地未經取代，經單取代或經二取代，其中該等取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基(尤其甲基)、-CH₂-C₃₋₆-環烷基(尤其-CH₂-環丙基)、C₁₋₃-氟烷基(尤其三氟甲基)、C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素(尤其氟或氯)及嗎啉-4-基。

【0049】 15)另一實施例係關於如實施例1)至12)中任一項之化合物，其中Ar²表示：

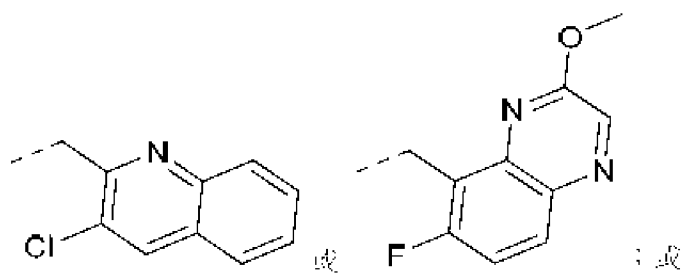
- 經單取代或經二取代之苯基，其中該等取代基獨立地選自C₁₋₃-氟烷基(尤其三氟甲基)及鹵素；或

- 5-或6-員雜芳基(尤其噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基)，其中該5-或6-員雜芳基獨立地經單取代或經二取代，其中該等取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基(尤其甲基)及C₁₋₃-氟烷基(尤其三氟甲基)。

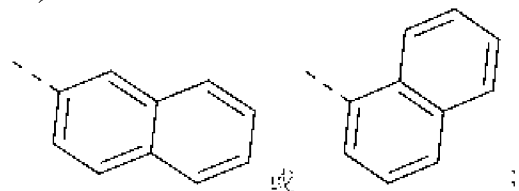
【0050】 16)另一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一項之化合物，其中片段-L-Ar²表示：



G)



H)



其中基團A)至H)各者形成特定子實施例；且其中另一子實施例係指基團A)、B)及/或C)。

【0051】 17)另一實施例係關於根據實施例1)至16)中任一項之化合物，其中 n 表示整數1。

【0052】 18)因此，本發明係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物，或在考慮其各自相依性下進一步由實施例2)至17)中任一項之特徵限制之此等化合物；其醫藥上可接受之鹽；及此等化合物之用途，如下文中進一步描述。為免存疑，尤其與式(I)化合物相關之下列實施例因此係可能及預期及在此以個別化形式明確揭示：

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

第 23 頁(發明說明書)

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

14+1 , 14+2+1 , 14+3+1 , 14+4+1 , 14+5+1 , 14+6+1 , 14+7+1 ,
14+8+1 , 14+8+2+1 , 14+8+3+1 , 14+8+4+1 , 14+8+5+1 , 14+8+6+1 ,
14+8+7+1 , 14+9+1 , 14+9+2+1 , 14+9+3+1 , 14+9+4+1 , 14+9+5+1 ,
14+9+6+1 , 14+9+7+1 , 14+10+1 , 14+10+2+1 , 14+10+3+1 ,
14+10+4+1 , 14+10+5+1 , 14+10+6+1 , 14+10+7+1 , 14+11+1 ,
14+11+2+1 , 14+11+3+1 , 14+11+4+1 , 14+11+5+1 , 14+11+6+1 ,
14+11+7+1 , 14+11+8+1 , 14+11+8+2+1 , 14+11+8+3+1 ,
14+11+8+4+1 , 14+11+8+5+1 , 14+11+8+6+1 , 14+11+8+7+1 ,
14+11+9+1 , 14+11+9+2+1 , 14+11+9+3+1 , 14+11+9+4+1 ,
14+11+9+5+1 , 14+11+9+6+1 , 14+11+9+7+1 , 14+11+10+1 ,
14+11+10+2+1 , 14+11+10+3+1 , 14+11+10+4+1 , 14+11+10+5+1 ,
14+11+10+6+1 , 14+11+10+7+1 , 14+12+1 , 14+12+2+1 , 14+12+3+1 ,
14+12+4+1 , 14+12+5+1 , 14+12+6+1 , 14+12+7+1 , 14+12+8+1 ,
14+12+8+2+1 , 14+12+8+3+1 , 14+12+8+4+1 , 14+12+8+5+1 ,
14+12+8+6+1 , 14+12+8+7+1 , 14+12+9+1 , 14+12+9+2+1 ,
14+12+9+3+1 , 14+12+9+4+1 , 14+12+9+5+1 , 14+12+9+6+1 ,
14+12+9+7+1 , 14+12+10+1 , 14+12+10+2+1 , 14+12+10+3+1 ,
14+12+10+4+1 , 14+12+10+5+1 , 14+12+10+6+1 , 14+12+10+7+1 ,
15+1 , 15+2+1 , 15+3+1 , 15+4+1 , 15+5+1 , 15+6+1 , 15+7+1 ,
15+8+1 , 15+8+2+1 , 15+8+3+1 , 15+8+4+1 , 15+8+5+1 , 15+8+6+1 ,
15+8+7+1 , 15+9+1 , 15+9+2+1 , 15+9+3+1 , 15+9+4+1 , 15+9+5+1 ,
15+9+6+1 , 15+9+7+1 , 15+10+1 , 15+10+2+1 , 15+10+3+1 ,
15+10+4+1 , 15+10+5+1 , 15+10+6+1 , 15+10+7+1 , 15+11+1 ,

15+11+2+1 , 15+11+3+1 , 15+11+4+1 , 15+11+5+1 , 15+11+6+1 ,
15+11+7+1 , 15+11+8+1 , 15+11+8+2+1 , 15+11+8+3+1 ,
15+11+8+4+1 , 15+11+8+5+1 , 15+11+8+6+1 , 15+11+8+7+1 ,
15+11+9+1 , 15+11+9+2+1 , 15+11+9+3+1 , 15+11+9+4+1 ,
15+11+9+5+1 , 15+11+9+6+1 , 15+11+9+7+1 , 15+11+10+1 ,
15+11+10+2+1 , 15+11+10+3+1 , 15+11+10+4+1 , 15+11+10+5+1 ,
15+11+10+6+1 , 15+11+10+7+1 , 15+12+1 , 15+12+2+1 , 15+12+3+1 ,
15+12+4+1 , 15+12+5+1 , 15+12+6+1 , 15+12+7+1 , 15+12+8+1 ,
15+12+8+2+1 , 15+12+8+3+1 , 15+12+8+4+1 , 15+12+8+5+1 ,
15+12+8+6+1 , 15+12+8+7+1 , 15+12+9+1 , 15+12+9+2+1 ,
15+12+9+3+1 , 15+12+9+4+1 , 15+12+9+5+1 , 15+12+9+6+1 ,
15+12+9+7+1 , 15+12+10+1 , 15+12+10+2+1 , 15+12+10+3+1 ,
15+12+10+4+1 , 15+12+10+5+1 , 15+12+10+6+1 , 15+12+10+7+1 ,
16+1 , 16+2+1 , 16+3+1 , 16+4+1 , 16+5+1 , 16+6+1 , 16+7+1 ,
16+8+1 , 16+8+2+1 , 16+8+3+1 , 16+8+4+1 , 16+8+5+1 , 16+8+6+1 ,
16+8+7+1 , 16+9+1 , 16+9+2+1 , 16+9+3+1 , 16+9+4+1 , 16+9+5+1 ,
16+9+6+1 , 16+9+7+1 , 16+10+1 , 16+10+2+1 , 16+10+3+1 ,
16+10+4+1 , 16+10+5+1 , 16+10+6+1 , 16+10+7+1 , 17+1 , 17+2+1 ,
17+3+1 , 17+4+1 , 17+5+1 , 17+6+1 , 17+7+1 , 17+8+1 , 17+8+2+1 ,
17+8+3+1 , 17+8+4+1 , 17+8+5+1 , 17+8+6+1 , 17+8+7+1 , 17+9+1 ,
17+9+2+1 , 17+9+3+1 , 17+9+4+1 , 17+9+5+1 , 17+9+6+1 ,
17+9+7+1 , 17+10+1 , 17+10+2+1 , 17+10+3+1 , 17+10+4+1 ,
17+10+5+1 , 17+10+6+1 , 17+10+7+1 , 17+11+1 , 17+11+2+1 ,

17+11+3+1 , 17+11+4+1 , 17+11+5+1 , 17+11+6+1 , 17+11+7+1 ,
17+11+8+1 , 17+11+8+2+1 , 17+11+8+3+1 , 17+11+8+4+1 ,
17+11+8+5+1 , 17+11+8+6+1 , 17+11+8+7+1 , 17+11+9+1 ,
17+11+9+2+1 , 17+11+9+3+1 , 17+11+9+4+1 , 17+11+9+5+1 ,
17+11+9+6+1 , 17+11+9+7+1 , 17+11+10+1 , 17+11+10+2+1 ,
17+11+10+3+1 , 17+11+10+4+1 , 17+11+10+5+1 , 17+11+10+6+1 ,
17+11+10+7+1 , 17+12+1 , 17+12+2+1 , 17+12+3+1 , 17+12+4+1 ,
17+12+5+1 , 17+12+6+1 , 17+12+7+1 , 17+12+8+1 , 17+12+8+2+1 ,
17+12+8+3+1 , 17+12+8+4+1 , 17+12+8+5+1 , 17+12+8+6+1 ,
17+12+8+7+1 , 17+12+9+1 , 17+12+9+2+1 , 17+12+9+3+1 ,
17+12+9+4+1 , 17+12+9+5+1 , 17+12+9+6+1 , 17+12+9+7+1 ,
17+12+10+1 , 17+12+10+2+1 , 17+12+10+3+1 , 17+12+10+4+1 ,
17+12+10+5+1 , 17+12+10+6+1 , 17+12+10+7+1 , 17+13+1 ,
17+13+2+1 , 17+13+3+1 , 17+13+4+1 , 17+13+5+1 , 17+13+6+1 ,
17+13+7+1 , 17+13+8+1 , 17+13+8+2+1 , 17+13+8+3+1 ,
17+13+8+4+1 , 17+13+8+5+1 , 17+13+8+6+1 , 17+13+8+7+1 ,
17+13+9+1 , 17+13+9+2+1 , 17+13+9+3+1 , 17+13+9+4+1 ,
17+13+9+5+1 , 17+13+9+6+1 , 17+13+9+7+1 , 17+13+10+1 ,
17+13+10+2+1 , 17+13+10+3+1 , 17+13+10+4+1 , 17+13+10+5+1 ,
17+13+10+6+1 , 17+13+10+7+1 , 17+13+11+1 , 17+13+11+2+1 ,
17+13+11+3+1 , 17+13+11+4+1 , 17+13+11+5+1 , 17+13+11+6+1 ,
17+13+11+7+1 , 17+13+11+8+1 , 17+13+11+8+2+1 ,
17+13+11+8+3+1 , 17+13+11+8+4+1 , 17+13+11+8+5+1 ,

17+13+11+8+6+1 , 17+13+11+8+7+1 , 17+13+11+9+1 ,
17+13+11+9+2+1 , 17+13+11+9+3+1 , 17+13+11+9+4+1 ,
17+13+11+9+5+1 , 17+13+11+9+6+1 , 17+13+11+9+7+1 ,
17+13+11+10+1 , 17+13+11+10+2+1 , 17+13+11+10+3+1 ,
17+13+11+10+4+1 , 17+13+11+10+5+1 , 17+13+11+10+6+1 ,
17+13+11+10+7+1 , 17+13+12+1 , 17+13+12+2+1 , 17+13+12+3+1 ,
17+13+12+4+1 , 17+13+12+5+1 , 17+13+12+6+1 , 17+13+12+7+1 ,
17+13+12+8+1 , 17+13+12+8+2+1 , 17+13+12+8+3+1 ,
17+13+12+8+4+1 , 17+13+12+8+5+1 , 17+13+12+8+6+1 ,
17+13+12+8+7+1 , 17+13+12+9+1 , 17+13+12+9+2+1 ,
17+13+12+9+3+1 , 17+13+12+9+4+1 , 17+13+12+9+5+1 ,
17+13+12+9+6+1 , 17+13+12+9+7+1 , 17+13+12+10+1 ,
17+13+12+10+2+1 , 17+13+12+10+3+1 , 17+13+12+10+4+1 ,
17+13+12+10+5+1 , 17+13+12+10+6+1 , 17+13+12+10+7+1 ,
17+14+1 , 17+14+2+1 , 17+14+3+1 , 17+14+4+1 , 17+14+5+1 ,
17+14+6+1 , 17+14+7+1 , 17+14+8+1 , 17+14+8+2+1 ,
17+14+8+3+1 , 17+14+8+4+1 , 17+14+8+5+1 , 17+14+8+6+1 ,
17+14+8+7+1 , 17+14+9+1 , 17+14+9+2+1 , 17+14+9+3+1 ,
17+14+9+4+1 , 17+14+9+5+1 , 17+14+9+6+1 , 17+14+9+7+1 ,
17+14+10+1 , 17+14+10+2+1 , 17+14+10+3+1 , 17+14+10+4+1 ,
17+14+10+5+1 , 17+14+10+6+1 , 17+14+10+7+1 , 17+14+11+1 ,
17+14+11+2+1 , 17+14+11+3+1 , 17+14+11+4+1 , 17+14+11+5+1 ,
17+14+11+6+1 , 17+14+11+7+1 , 17+14+11+8+1 , 17+14+11+8+2+1 ,

17+14+11+8+3+1 , 17+14+11+8+4+1 , 17+14+11+8+5+1 ,
17+14+11+8+6+1 , 17+14+11+8+7+1 , 17+14+11+9+1 ,
17+14+11+9+2+1 , 17+14+11+9+3+1 , 17+14+11+9+4+1 ,
17+14+11+9+5+1 , 17+14+11+9+6+1 , 17+14+11+9+7+1 ,
17+14+11+10+1 , 17+14+11+10+2+1 , 17+14+11+10+3+1 ,
17+14+11+10+4+1 , 17+14+11+10+5+1 , 17+14+11+10+6+1 ,
17+14+11+10+7+1 , 17+14+12+1 , 17+14+12+2+1 , 17+14+12+3+1 ,
17+14+12+4+1 , 17+14+12+5+1 , 17+14+12+6+1 , 17+14+12+7+1 ,
17+14+12+8+1 , 17+14+12+8+2+1 , 17+14+12+8+3+1 ,
17+14+12+8+4+1 , 17+14+12+8+5+1 , 17+14+12+8+6+1 ,
17+14+12+8+7+1 , 17+14+12+9+1 , 17+14+12+9+2+1 ,
17+14+12+9+3+1 , 17+14+12+9+4+1 , 17+14+12+9+5+1 ,
17+14+12+9+6+1 , 17+14+12+9+7+1 , 17+14+12+10+1 ,
17+14+12+10+2+1 , 17+14+12+10+3+1 , 17+14+12+10+4+1 ,
17+14+12+10+5+1 , 17+14+12+10+6+1 , 17+14+12+10+7+1 ,
17+15+1 , 17+15+2+1 , 17+15+3+1 , 17+15+4+1 , 17+15+5+1 ,
17+15+6+1 , 17+15+7+1 , 17+15+8+1 , 17+15+8+2+1 ,
17+15+8+3+1 , 17+15+8+4+1 , 17+15+8+5+1 , 17+15+8+6+1 ,
17+15+8+7+1 , 17+15+9+1 , 17+15+9+2+1 , 17+15+9+3+1 ,
17+15+9+4+1 , 17+15+9+5+1 , 17+15+9+6+1 , 17+15+9+7+1 ,
17+15+10+1 , 17+15+10+2+1 , 17+15+10+3+1 , 17+15+10+4+1 ,
17+15+10+5+1 , 17+15+10+6+1 , 17+15+10+7+1 , 17+15+11+1 ,
17+15+11+2+1 , 17+15+11+3+1 , 17+15+11+4+1 , 17+15+11+5+1 ,

17+15+11+6+1 , 17+15+11+7+1 , 17+15+11+8+1 , 17+15+11+8+2+1 ,
17+15+11+8+3+1 , 17+15+11+8+4+1 , 17+15+11+8+5+1 ,
17+15+11+8+6+1 , 17+15+11+8+7+1 , 17+15+11+9+1 ,
17+15+11+9+2+1 , 17+15+11+9+3+1 , 17+15+11+9+4+1 ,
17+15+11+9+5+1 , 17+15+11+9+6+1 , 17+15+11+9+7+1 ,
17+15+11+10+1 , 17+15+11+10+2+1 , 17+15+11+10+3+1 ,
17+15+11+10+4+1 , 17+15+11+10+5+1 , 17+15+11+10+6+1 ,
17+15+11+10+7+1 , 17+15+12+1 , 17+15+12+2+1 , 17+15+12+3+1 ,
17+15+12+4+1 , 17+15+12+5+1 , 17+15+12+6+1 , 17+15+12+7+1 ,
17+15+12+8+1 , 17+15+12+8+2+1 , 17+15+12+8+3+1 ,
17+15+12+8+4+1 , 17+15+12+8+5+1 , 17+15+12+8+6+1 ,
17+15+12+8+7+1 , 17+15+12+9+1 , 17+15+12+9+2+1 ,
17+15+12+9+3+1 , 17+15+12+9+4+1 , 17+15+12+9+5+1 ,
17+15+12+9+6+1 , 17+15+12+9+7+1 , 17+15+12+10+1 ,
17+15+12+10+2+1 , 17+15+12+10+3+1 , 17+15+12+10+4+1 ,
17+15+12+10+5+1 , 17+15+12+10+6+1 , 17+15+12+10+7+1 ,
17+16+1 , 17+16+2+1 , 17+16+3+1 , 17+16+4+1 , 17+16+5+1 ,
17+16+6+1 , 17+16+7+1 , 17+16+8+1 , 17+16+8+2+1 ,
17+16+8+3+1 , 17+16+8+4+1 , 17+16+8+5+1 , 17+16+8+6+1 ,
17+16+8+7+1 , 17+16+9+1 , 17+16+9+2+1 , 17+16+9+3+1 ,
17+16+9+4+1 , 17+16+9+5+1 , 17+16+9+6+1 , 17+16+9+7+1 ,
17+16+10+1 , 17+16+10+2+1 , 17+16+10+3+1 , 17+16+10+4+1 ,
17+16+10+5+1 , 17+16+10+6+1 , 17+16+10+7+1 。

【0053】 於以上列表中，數字係指根據上文所提供之其編號之實施例，然而「+」指示與另一實施例之相依性。不同個別化實施例係由逗號分開。換言之，例如，「17+16+7+1」係指依從於實施例16)，依從於實施例7)，依從於實施例1)之實施例17)，即，實施例「17+16+7+1」對應於根據實施例1)之式(I)化合物，其進一步由實施例7)、16)及17)之所有特徵限制。

【0054】 19)另一實施例係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其係選自下列化合物：

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-苄基-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-乙炔基苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-苄基-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-(4-氯苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-氯苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-氯苄基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三

唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((2-胺基-4-氯噻唑-5-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(異噻唑-4-基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯呋喃-2-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(異噻唑-4-基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((2-溴噻唑-4-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲

基)-N-((2-嗎啉基噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯噻唑-2-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((4-甲基嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((4-氯異噻唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((3-甲基噻吩-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-氯噻吩-2-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((4-甲基噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-

1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((2-甲基噻吩-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲氧基苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,6-二甲氧基苄基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-

((1S,2S)-2-羥基環己基)-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)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-異丙基-1H-吡唑-5-基)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-((1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-2-基)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-甲醯胺；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3-基酯；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3-基酯；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3-基酯；

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

-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苄基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苄基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺。

20)除了列於實施例19)之化合物，根據實施例1)之化合物係選自下列化合物：

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫

-2H-哌喃-3-基酯；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-
羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)
四氫-2H-哌喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((6-氟-3-甲氧基喹啉-5-基)甲基)-5-羥基-N-
(((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-氯喹啉-2-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-
羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-
3,5-二羥基-N-(((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)
四氫-2H-哌喃-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)-
3,5-二羥基-N-(((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)
四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-
基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-
(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-
3,5-二羥基-N-(((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)
四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-

哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(甲氧基-d3)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(5-氯-2-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-4-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-4-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基

環己基)-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)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-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-(三氟甲基)苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-(3,4-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-4-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-苯基-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(5-氯-2-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(5-溴-2-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(4-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(3-(三氟甲基)苯基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)

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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氟-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氟-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(間甲苯基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-氟苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基

四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

氯-5-氟基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲

氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-

1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-氯-5-氰基苯基)((1S,2S)-2-羥基環己基)胺甲醯基)-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)四氫-2H-吡喃-3-基)氧基)乙酸；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-嗎啉基-2-側氧基乙氧基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氟-5-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲

氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(4-氟萘-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,3-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(吡啶-2-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(萘-2-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(萘-1-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環庚基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環庚基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-嗎啉基-2-側氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)-2-側氧基乙氧基)-4-(4-

(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-2-側氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-3-(2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙氧基)-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-二氯苯基)((1S,2S)-2-羥基環己基)胺甲醯基)-5-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-哌喃-3-基)氧基)乙酸；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-3-(2-羥基乙氧基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-((3-羥基丙基)胺基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺。

【0055】 根據實施例1)至20)之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽

可用作藥劑，例如，呈針對經腸(諸如尤其口服，例如，呈錠劑或膠囊之形式)或非經腸投與(包括局部施用或吸入)之醫藥組合物之形式。

【0056】 醫藥組合物之製備可以任何熟習此項技術者熟悉之方式(參見，例如，Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，(2005)，第5部分，「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott Williams & Wilkins出版])藉由以下來實現：將所述式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，視情況與其他治療上有價值物質組合，與適宜無毒惰性治療上相容固體或液體載劑物質及若所需，則尋常醫藥佐劑一起成為蓋崙製劑投藥形式。

【0057】 本發明亦係關於一種預防或治療本文中所提及之疾病或病症之方法，其包括向個體投與醫藥活性量之根據實施例1)至20)之式(I)化合物。於本發明之子實施例中，所投與之量包括1 mg/天與1000 mg/天之間。

【0058】 為免存疑，若化合物經描述為可用於預防或治療某些疾病，則此等化合物同樣適用於製備用於預防或治療該等疾病之藥劑。同樣，此等化合物亦適用於預防或治療此等疾病之方法中，該方法包括向有需要個體(哺乳動物，尤其人類)投與有效量之此化合物。

【0059】 21)另一實施例係關於如實施例1)至20)中任一項中所定義之式(I)化合物，其可用於預防或治療與半乳凝素-3結合至天然配位體相關之疾病及病症。

【0060】 與半乳凝素-3結合至天然配位體相關之此等疾病及病症尤其為其中抑制Gal-3之生理活性係有用之疾病及病症，諸如其中Gal-3受體參與，涉及疾病之病因學或病理學，或以其他方式與疾病之至少一種症狀

相關聯之疾病。

【0061】 特定言之，與半乳凝素-3結合至天然配位體相關之疾病或病症可經定義為包括以下：

- 器官纖維化，包括：

- 肺(lung/pulmonary)纖維化之所有形式，包括纖維化間質性肺病之所有形式，尤其特發性肺纖維化(或者稱作隱原性纖維化肺泡炎)；繼發於全身性發炎性疾病，諸如類風濕性關節炎、硬皮病(全身性硬化，SSc)、狼瘡(全身性紅斑狼瘡，SLE)、多肌炎或混合型結締組織病(MCTD)之肺纖維化；繼發於結節病之肺纖維化；醫源性肺纖維化，包括放射誘導之纖維化、矽肺病誘導之肺纖維化、石棉誘導之肺纖維化及胸膜纖維化；

- 腎(renal / kidney)纖維化，包括由以下引起/與以下相關聯之腎纖維化：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，諸如(原發性)腎小球性腎炎及繼發於全身性發炎性疾病(諸如SLE或SSc、糖尿病、局灶節段性腎小球硬化、IgA腎病、高血壓、腎同種異體移植及奧爾伯特症候群(Alport syndrome))之腎小球性腎炎；

- 肝(liver / hepatic)纖維化之所有形式(與門靜脈高壓相關或不相關)，包括肝硬化、酒精誘導之肝纖維化、非酒精性脂肪肝炎、膽管損傷、原發性膽汁性肝硬化(亦稱作原發性膽汁性膽管炎)、感染或病毒誘導之肝纖維化(例如，慢性HCV感染)及自體免疫肝炎；

- 心臟(heart / cardiac)纖維化之所有形式，包括與心血管疾病、心臟衰竭、法布瑞氏病(Fabry disease)、CKD、糖尿病、高血壓或高膽

固醇血症相關之心臟纖維化；

➤ 腸纖維化，包括繼發於SSc之腸纖維化及放射誘導之腸纖維化；

➤ 皮膚纖維化，包括SSc及皮膚疤痕；

➤ 頭頸纖維化，包括放射誘導之頭頸纖維化；

➤ 眼/角膜纖維化，包括疤痕(例如，雷射輔助原位角膜重塑術或小梁切除術之後遺症)；

➤ 肥厚性疤痕及癍痕瘤，包括燒傷誘導或手術肥厚性疤痕及癍痕瘤；

➤ 器官移植(包括角膜移植)之纖維化後遺症；

➤ 及其他纖維化疾病，包括子宮內膜異位、脊髓纖維化、骨髓纖維化、血管周圍及動脈纖維化；以及癍痕組織之形成、佩羅尼氏病(Peyronie's disease)、腹部或腸黏連、膀胱纖維化、鼻通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，包括急性及慢性病毒性肝炎；由關節炎及血管炎引起/與之相關之肝硬化；由關節炎、心肌炎、糖尿病或神經病症狀引起/與之相關之代謝性肝病；由高脂血症、發炎性腸病(IBD)或潰瘍性結腸炎引起/與之相關之膽汁鬱積病；肝腫瘤；由乳糜瀉、自體免疫溶血性貧血、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、甲狀腺功能亢進、多肌炎、舍爾根氏(Sjörgen)症候群、脂膜炎、肺泡炎或酒精性脂肪變性引起/與之相關之自體免疫肝炎及肝硬化；與癡呆相關之肝硬化；與外周神經病變相關之肝硬化；由口或食道癌引起/與之相關之肝硬化；由肥胖症、代謝症候群或2型糖尿病引起/與之

相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(包括布加氏(Budd-Chiari)症候群、門靜脈血栓形成、肝竇阻塞症候群)；急性及慢性肝衰竭(與門靜脈高壓相關或不相關)；肝功能減退；

- 急性腎損傷及慢性腎病(CKD) [尤其1至5階段之CKD，如由腎病改善總體結果(Kidney Disease Improving Global Outcomes/KDIGO)指南所定義]，特定言之以下CKD (尤其此等階段)：由心臟疾病引起/與之相關(亦稱作心-腎症候群1型及2型)，或由高血壓引起/與之相關，或由糖尿病引起/與之相關(亦稱作糖尿病性腎病(DKD)，包括與高血壓相關之DKD)，其中此等糖尿病尤其為1型或2型糖尿病)，或由發炎性疾病及病症(諸如腎小球性腎炎及繼發於全身性發炎性疾病(諸如SLE或SSc)之腎小球性腎炎、小管間質性腎炎、血管炎、敗血症、尿道感染)引起/與之相關，或由多囊性腎病引起/與之相關，或由阻塞性腎病變(包括結石、良性前列腺增生、前列腺癌、腹膜後骨盆腫瘤)引起/與之相關，或由與神經病變性膀胱疾病相關之症狀引起/與之相關；以及急性及慢性腎衰竭；

- 心血管疾病及病症(包括由高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、發炎、肥胖症、老齡化引起/與之相關之動脈粥樣硬化；由高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、老齡化引起/與之相關之外周動脈病；深靜脈血栓形成；由肥胖症或癌症引起/與之相關之肺栓塞；由老齡化、高血壓、馬凡氏(Marfan)症候群、先天性心臟病、發炎性或感染性病症引起/與之相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、老齡化引起/與之相關之腦血管疾病；由高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、老齡化或CKD (尤其1至5階段之CKD，如由腎病改善總體結果(KDIGO)指南所定義)引起/與之相關之冠心病；由細菌感染引起/與之相關之風濕性心

臟病；心血管腫瘤；心肌病及心律失常；心臟瓣膜病(包括瓣膜鈣化及退化性主動脈瓣狹窄)；由感染、心炎、腎小球性腎炎、癌症引起/與之相關之發炎性心臟病；心臟衰竭(HF)，經定義為尤其包括充血性HF，特定言之包括收縮性HF /射血分數減少型HF (HFrEF)及舒張性HF /射血分數保留型HF (HFpEF))；

- 間質性肺疾病及病症(包括抽煙相關之間質性肺病、與慢性阻塞性肺病相關/由之引起之間質性肺病、與膠原血管病相關之間質性肺炎(包括通常間質性肺炎)或肺炎)；

- 細胞增生性疾病及癌症(包括實體腫瘤、實體腫瘤轉移、癌、肉瘤、骨髓瘤(及多發性骨髓瘤)、白細胞、淋巴瘤、癌症之混合類型、血管纖維瘤、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、脊髓腫瘤及癌細胞之侵襲轉移)；

- 發炎性及自體免疫疾病及病症，包括慢性及急性發炎性及自體免疫疾病及病症(特定言之包括敗血症、Q-熱病、哮喘、類風濕性關節炎、多發性硬化症、SLE、SSc、多肌炎、斑塊狀牛皮癬(包括由NASH引起/與之相關之牛皮癬)、異位性皮膚炎、發炎性腎病(諸如腎病)(包括糖尿病性腎病、腎小球性腎炎、小管間質性腎炎)、發炎性心臟病、發炎性肺相關疾病、發炎性肝相關疾病、糖尿病(1型或2型)及糖尿病相關疾病(諸如糖尿病性血管病、糖尿病性腎病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性外周神經病或皮膚相關病狀)、病毒性腦炎、及COVID-19及其後遺症)；

- 胃腸道疾病及病症(包括腸激躁症候群(IBS)、發炎性腸病(IBD)、胃炎及異常胰液分泌)；

- 胰疾病及病症(包括胰炎，例如，與囊性纖維化相關)；

- 異常血管生成相關之疾病及病症(包括動脈阻塞)；
- 腦相關疾病及病症(包括中風及腦出血)；
- 神經病變性疼痛及外周神經病；
- 眼部疾病及病症(包括乾眼病(乾眼症候群)、黃斑變性(與年齡相關之AMD)、糖尿病相關疾病(糖尿病性視網膜病)、增生性玻璃體視網膜病(PVR)、癥痕性類天皰瘡、及青光眼(包括與升高之眼內壓力相關之青光眼，及於青光眼濾過手術後之眼部疤痕)、及角膜血管生成/新血管形成)；及
- 移植排斥，包括移植器官(諸如腎、肝、心臟、肺、胰、角膜及皮膚)之排斥；由造血幹細胞移植帶來之移植物抗宿主病；慢性同種異體移植排斥及慢性同種異體移植血管病變；及此移植排斥之後遺症。

【0062】 22)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療器官纖維化，包括肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、心臟纖維化、眼睛/角膜纖維化及皮膚纖維化；以及腸纖維化、頭頸纖維化、肥厚性疤痕及癥痕瘤；及器官移植之纖維化後遺症。

【0063】 23)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療心血管疾病及病症。

【0064】 24) 另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療急性腎損傷及慢性腎病(CKD)。

【0065】 25)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療(急性或慢性)肝疾病及病症。

【0066】 26)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用

途，其中該等化合物係用於預防或治療間質性肺疾病及病症。

【0067】 27)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療眼部疾病及病症。

【0068】 28)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療細胞增生性疾病及癌症。

【0069】 29)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療慢性或急性發炎性及自體免疫疾病及病症。

【0070】 30)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療胃腸道疾病及病症。

【0071】 31)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療胰疾病及病症。

【0072】 32)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療異常血管生成相關之疾病及病症。

【0073】 33)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療腦相關之疾病及病症。

【0074】 34)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於預防或治療神經病變性疼痛及外周神經病。

【0075】 35)另一實施例係關於式(I)化合物用於根據實施例21)之用途，其中該等化合物係用於治療移植排斥。

【實施方式】

【0076】

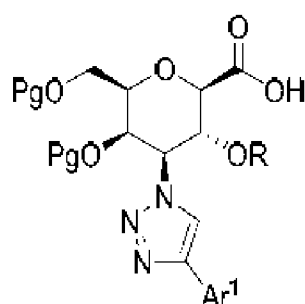
製備式(I)化合物：

式(I)化合物可藉由熟知的文獻方法，藉由以下提供之方法，藉由以下實驗部分中提供之方法或藉由類似方法製備。最佳反應條件可隨所用之特定反應物或溶劑變化，但是此等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序確定。於一些情況下，進行下列反應圖及/或反應步驟之順序可變化以促進反應或避免非所需副產物。於以下概述之反應之一般順序中，整數 n 及一般基團 R^1 、 L 、 Ar^1 及 Ar^2 係如針對式(I)所定義。本文中所用之其他縮略語經明確定義，或如實驗部分中所定義。於一些情況下，一般基團 R^1 、 L 、 Ar^1 及 Ar^2 可與以下反應圖中所例示之組裝不相容及因此將需要使用保護基(Pg)。保護基之使用係此項技術中熟知(參見，例如，「Protective Groups in Organic Synthesis」，T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。出於此討論之目的，應假設此等保護基視需要在現場。於一些情況下，最終產物可(例如)藉由操作取代基進一步改性以得到新穎最終產物。此等操作可包括(但不限於)還原、氧化、烷基化、乙醯化、水解及過渡金屬催化之交聯反應，該等反應通常為熟習此項技術者已知。所獲得之化合物亦可以本身已知方式轉化成鹽，尤其醫藥上可接受之鹽。

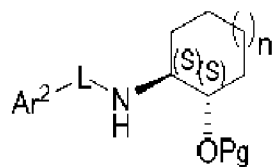
【0077】 本發明之式(I)化合物可根據以下概述之反應之一般順序製備。僅描述導致式(I)化合物之少量合成可能性。

【0078】 式(I)化合物藉由將結構1之化合物(其中R為氫、適宜保護基(Pg) 或 R^1 (如式(I)中所定義))與結構2之化合物偶合以得到結構3來製備。該偶合反應係使用標準肽偶合條件(諸如DCC、HOBT或T3P)在存在鹼(諸如TEA或DIPEA)下於適宜溶劑(諸如DCM或DMF或其混合物)中進行。或者，可使用POCl₃與吡啶作為鹼。於結構2及3中，Pg為適宜保護

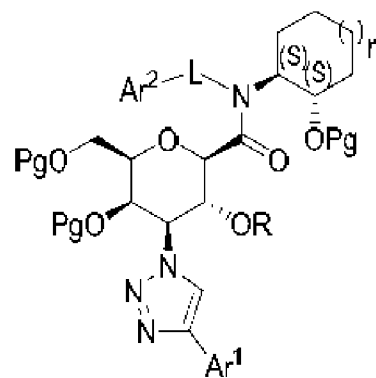
基，諸如乙醯基、三甲基甲矽烷基(TMS)或第三丁基二甲基甲矽烷基(TBS)或苄基，其為熟習此項技術者熟知。結構1之位置4及6中之羥基可利用環狀保護基(諸如亞異丙基、亞苄基或雙第三丁基甲矽烷基)保護。R為氫、適宜保護基(Pg)或R¹ (如式(I)中所定義)。然後將結構3之化合物脫去保護基以得到式(I)化合物。



結構1

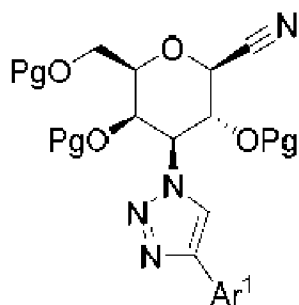


結構2

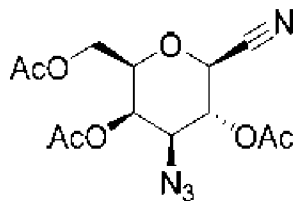


結構3

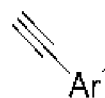
【0079】於Pg表示醯基保護基之情況下，此保護基可在標準條件下，例如，藉由水或醇，在存在或不存在另外溶劑(諸如THF、二噁烷等)下及在存在鹼(諸如K₂CO₃、NaOH、LiOH)下裂解。於此保護基表示苄基之情況下，該保護基可(例如)藉由氫在存在觸媒(諸如Pd/C、含PtO₂之甲醇、EA、THF等或其混合物)下，或藉由BBr₃於溶劑(諸如DCM)中裂解。於此保護基為TMS或TBS之情況下，該保護基係使用氟化物離子，諸如HF之TBAF於吡啶中裂解。或者，在溫和酸性條件(諸如乙酸水溶液)下在室溫與回流之間之溫度下移除甲矽烷基保護基。於其中Pg為環狀保護基(諸如仲異丙基、仲苄基及仲雙第三丁基甲矽烷基)之情況下，該裂解可使用乙酸或TFA水溶液在酸性條件下進行。



結構4

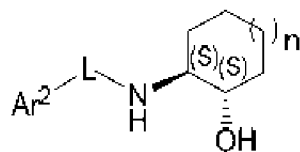


結構5



結構6

【0080】 結構1之化合物藉由使用酸性(濃HCl)或鹼性(NaOH)水溶液條件在20°C與100°C之間之溫度下將結構4中之腈官能基水解成羧酸，接著將游離羥基進行適宜保護或修飾來製備。結構4繼而(例如)藉由使結構5之化合物與結構6之化合物在存在CuI及DIPEA下於溶劑(諸如THF或DMF)中反應獲得(*Click Chemistry in Glycoscience: New Development and Strategies*，第1版，**2013**, John Wiley & Sons)，或者該反應可在市售連續流動反應器(Vapourtec)上使用銅線圈於溶劑(諸如THF)中運行。結構6之化合物係可市面上購得或可根據熟習此項技術者已知之程序製備(*Synthesis* **2011**, 22, 3604-3611)。結構5之化合物可自對應古洛糖呋喃糖衍生物通過熟習此項技術者熟知之方法製備(*Carbohydrate Research* **1994**, 251, 33-67; *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 1911-2013)。



結構7

【0081】 結構2之化合物係藉由在標準條件下將結構7之化合物用適宜基於甲矽烷基之保護基保護獲得。結構7之化合物係藉由(1S,2S)-反式-2-胺基環己醇或(1S,2S)-反式-2-胺基環庚醇(例如)藉由使用適宜羰基組分及還原劑(諸如NaB(OAc)₃H或NaCNBH₃)於適宜溶劑(諸如DCM、

MeOH、THF、DMF或其混合物)中還原胺化之官能化而獲得。或者，結構7之化合物係藉由使環氧環己烷或環氧環庚烷與胺反應而獲得。此反應產生外消旋反式-胺基醇或當利用適宜觸媒(諸如於*Org. Lett.* **2014**, *16*, 2798-2801中所報導)進行時，產生對映異構體濃化之衍生物。於結構7之化合物係呈外消旋形式使用之情況下，結構3或式1之非對映異構體可於與結構1之化合物偶合後使用熟習此項技術者熟知之技術(諸如對掌性製備型HPLC或SiO₂上之管柱層析法)分離。

【0082】 無論何時呈立體異構體之混合物之形式獲得式(I)化合物，該等立體異構體可藉由製備型HPLC使用非對掌性或對掌性固定相，諸如Waters XBridge C18，10 μm OBD，30 x 75 mm，或Daicel ChiralCel OJ-H (5至10 μm)管柱，各自為Daicel ChiralPak IH (5 μm)或AS-H (5 μm)或IB (5 μm)管柱分離。對掌性HPLC之典型條件為溶離劑A (CO₂)及溶離劑B (DCM/MeOH，含0.1% Et₂NH之EtOH，MeOH，EtOH)之等濃度混合物，在0.8至160 mL/min之流率下。

【0083】

實驗部分

下列實例說明本發明，但是根本不限其範圍。

【0084】 所有溫度係以℃指定。可市面上購得之起始物質按接收時原樣使用無需進一步純化。除非另有指定，否則所有反應係在氮氣或氬氣氛圍下進行。化合物係藉由急驟層析法在矽膠(Biotage)上，藉由製備型TLC (來自Merck之TLC-板，矽膠60 F₂₅₄)或藉由製備型HPLC純化。本發明中所述之化合物係藉由¹H-NMR (Bruker Avance II, 400 MHz Ultra Shield™或Brooker Avance III HD, Ascend 500 MHz)；化學位移係相對

於所用之溶劑以ppm提供；多重性：s =單重，d =雙重，t =三重，q = 四重，quint =五重，hex =六重，hept =七重，m = 多重，br =寬，耦合常數係以Hz及/或藉由LCMS（滯留時間 t_R 係以分鐘提供；針對質譜獲得之分子重量係以g/mol提供)使用下列條件表徵。

【0085】

所用之表徵方法：

LC-MS滯留時間已使用下列溶離條件獲得：

A) LC-MS (A)：

在40℃下恆溫之Zorbax RRHD SB-Aq，1.8 μm ，2.1 x 50 mm管柱。兩種溶離溶劑係如下：溶劑A=水+ 0.04% TFA；溶劑B =乙腈。溶離劑流率為0.8 mL/min及呈自開始溶離之時間t之函數的溶離混合物比率的特徵概述於下表中(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：UV在210 nm下。

【0086】

B) LC-MS (B)：

在40℃下恆溫之Waters BEH C18，1.8 μm ，1.2 * 50 mm管柱。兩種溶離溶劑係如下：A=水+ 13 mM NH_4OH ；溶劑B =乙腈。溶離劑流率為0.8 mL/min及呈自開始溶離之時間t之函數的溶離混合物比率的特徵概述於下表中(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	2.00
溶劑A (%)	95	95	5	5	95
溶劑B (%)	5	5	95	95	5

檢測：UV在210 nm下。

【0087】

D) LC-MS (D)：

在60℃下恆溫之來自Waters之Acquity UPLC CSH C18 1.7 μm，2.1 x 50 mm管柱。兩種溶離溶劑係如下：溶劑A=水+ 0.05%甲酸；溶劑B = 乙腈。溶離劑流率為1 mL/min及呈自開始溶離之時間t之函數的溶離混合物比率的特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

t (min)	0	1.50	1.90	1.95	4.90	5.00
溶劑A (%)	98	5	5	98	98	50
溶劑B (%)	2	95	95	2	2	50

檢測：UV 214 nm。

【0088】

E) LC-MS (E)：

在60℃下恆溫之來自Waters之Acquity UPLC CSH C18 1.7 μm，2.1 x 50 mm管柱。兩種溶離溶劑係如下：溶劑A=水+ 0.05%甲酸；溶劑B = 乙腈+ 0.045%甲酸。溶離劑流率為1 mL/min及呈自開始溶離之時間t之函數的溶離混合物比率的特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

t (min)	0	1.50	1.90	1.95	4.90	5.00
溶劑A (%)	98	5	5	98	98	50
溶劑B (%)	2	95	95	2	2	50

檢測：UV 214 nm

【0089】 已使用下文所述之條件進行製備型LC-MS之純化。

【0090】

C)製備型LC-MS (I)：

使用 Waters 管柱 (Waters XBridge C18 ， 10 μm OBD ， 30 x 75 mm) 。兩種溶離溶劑係如下：溶劑A =水+ 0.5% 之25% NH₄OH之水溶液；溶劑B =乙腈。溶離劑流率為75 mL/min及呈自開始溶離之時間t之函數的溶離混合物比率的特徵概述於下表中(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。

【0091】

縮略語(如本文中所用)：

ABTS	2,2'-次偶氮基-雙(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)
AcOH	乙酸
aq.	水溶液
Bu	丁基(諸如於 <i>n</i> BuLi =正丁基鋰)
Ca	約
CC	在二氧化矽上之管柱層析法
conc.	濃縮
CSA	10-樟腦磺酸
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DIPEA	<i>N</i> -乙基二異丙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶

DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EA	乙酸乙酯
EDC HCl	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
eq	(莫耳)當量
Et	乙基
EtOH	乙醇
Et ₂ O	乙醚
FC	急驟層析法
h	小時
HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎨

3-氧化物六氟磷酸鹽

Hept	庚烷
HOBt	1-羥基苯并三唑水合物
HPLC	高效液相層析法
hv	高真空
LAH	氫化鋁鋰
LDA	二異丙醯胺鋰
LC	液相層析法
M	莫耳濃度[mol L ⁻¹]
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇

MS	質譜法
min	分鐘
N	當量濃度
NaOMe	甲醇鈉
NaOtBu	第三丁醇鈉
OD	光密度
o/n	過夜
org.	有機
p-ABSA	對乙醯胺基苯磺醯基疊氮化物
Pd(Ph ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀(0)
PPh ₃	三苯基膦
Ph	苯基
PTSA	對甲苯磺酸
rt	室溫
sat.	飽和
TBME	第三丁基甲基醚
TBTU	四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎗
tBu	第三丁基
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲磺酸酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMS	三甲基甲矽烷基

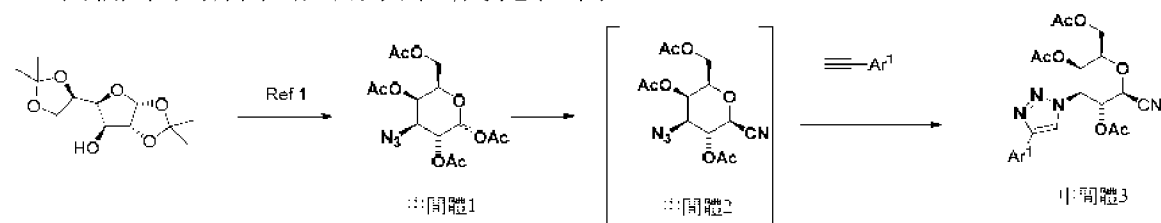
T3P 丙基磷酸酐

t_R 滯留時間

【0092】

A-製備前驅體及中間體

已製備下列前驅體用於合成化合物：



中間體1：三乙酸(3R,4S,5R,6R)-6-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基四氫-2H-呷喃-2,3,5-三酯

三乙酸(3R,4S,5R,6R)-6-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基四氫-2H-呷喃-2,3,5-三酯係按照來自參考文獻：Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67及其中引用之參考文獻之文獻程序自(3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-2,2-二甲基四氫呷喃并[2,3-d][1,3]間二氧雜環戊烯-6-醇合成。

【0093】

中間體2：二乙酸(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-氰基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-呷喃-3,5-二酯

將中間體1 (10000 mg, 26.5 mmol, 1 eq)溶解於硝基甲烷(4體積)(40 mL)中及歷時30分鐘分部分添加三甲基甲矽烷基氰化物98% (10.2 mL, 79.6 mmol, 3 eq)及三氟化硼合乙醚(3.93 mL, 31.8 mmol, 1.2 eq)。將溫度利用水浴保持在35℃以下。將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物分配在水(400 mL)、飽和碳酸氫鹽水溶液(100 mL)與TBME (300 mL)之間。將水相再用TBME (200 mL)萃取一次及將有機相用水/鹽水(約

第 74 頁(發明說明書)

5:1)及鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥。將TBME在Rotavap上在20°C下蒸發。將粗製中間體藉由在SiO₂ (填充3/4之150 mL濾筒，DCM/TBME 10:1)上過濾純化。將中間體立即用於下個步驟。

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)

【0094】

中間體3a：二乙酸(2R,3R,4R,5R,6S)-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-嘓喃-3,5-二酯

將中間體2溶解於DMF (80 mL)中及在N₂下添加5-乙炔基-1,2,3-三氟苯(312 mg, 21.2 mmol, 0.8 eq)、DIPEA (13.6 mL, 79.6 mmol, 3 eq)及CuI (505 mg, 2.65 mmol, 0.1 eq)。將黃色混合物在室溫下攪拌1小時。放熱。將黃色溶液緩慢倒在水(800 mL)上及攪拌10分鐘。過濾掉米色沉澱及遺棄濾液。將米色固體用MeOH洗滌及然後溶解於EA (300 mL)中及攪拌10分鐘。過濾掉精細Cu殘餘物及將濾液用NH₄Cl溶液(半飽和)及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥及濃縮。將殘餘物用MeOH (約100 mL)研磨，過濾及在高真空下乾燥，以得到呈米色固體之所需中間體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 = 0.7 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.43-4.46 (m, 1 H), 4.03-4.12 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.04 (m, 3 H), 1.94 (m, 3 H)。

LCMS (A) : $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 577.28$

【0095】

中間體3b：二乙酸(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-氟基-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-嘓喃-3,5-二酯

類似於中間體3a使用適宜炔衍生物(市售)製備。LCMS (A) : $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 479.23$ 。

【0096】

中間體3c：二乙酸(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-氟基四氫-2H-嘓喃-3,5-二酯

類似於中間體3a使用適宜炔衍生物(市售)製備。LCMS (A) : $t_R = 1.00 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 513.28$ 。

【0097】

中間體3d：二乙酸(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-氟基-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-嘓喃-3,5-二酯

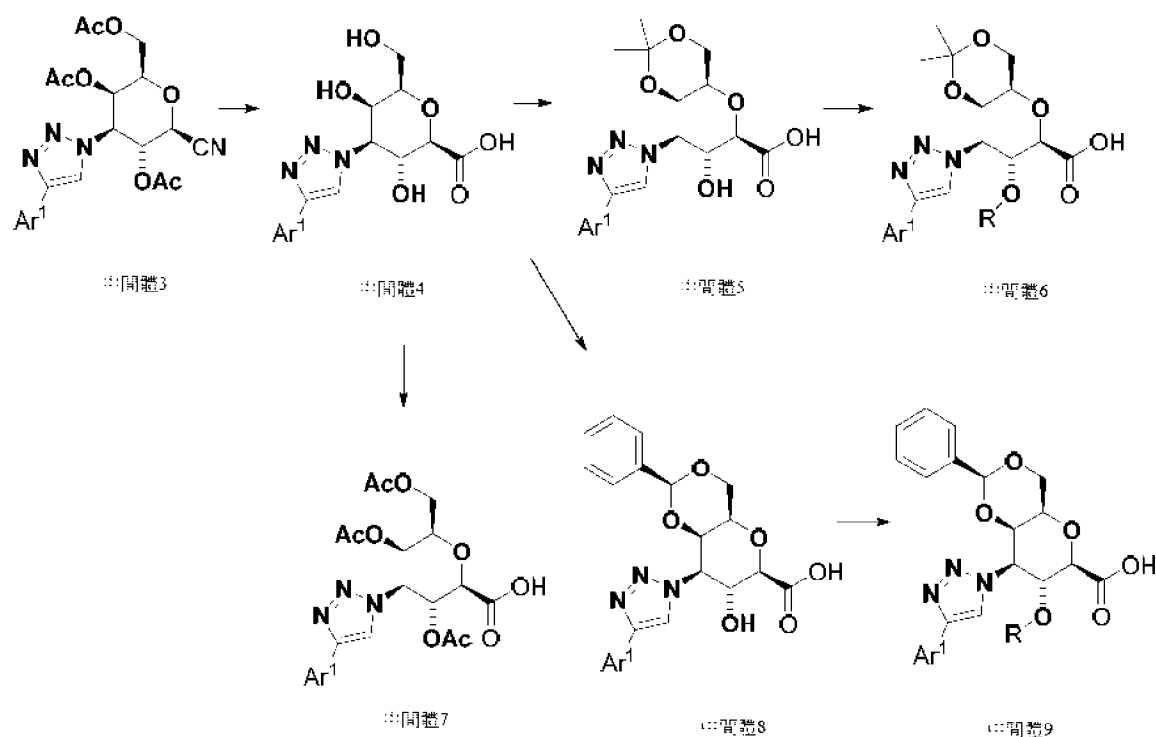
類似於中間體3a使用適宜炔衍生物(市售)製備。LCMS (A) : $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 493.26$ 。

【0098】

中間體3e：二乙酸(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-氟基-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-嘓喃-3,5-二酯

類似於中間體3a使用適宜炔衍生物(市售)製備。LCMS (A) : $t_R = 0.91 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 461.18$ 。

【0099】 中間體3如下反應圖中所示經進一步官能化：



中間體4a：(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-哌喃-2-甲酸

將中間體3a (2800 mg, 5.64 mmol, 1 eq)懸浮於HCl 25% (20.6 mL, 169 mmol, 30 eq)中及在回流下加熱1.5小時。將溶液施加至在水下之MCI®凝膠管柱(約100 mL凝膠)。將管柱用水溶離，直至中性pH為止(5個溶離份，40 mL)。然後將化合物用H₂O/MeCN (3:1)溶離。取40 mL之溶離份。將含有產物之溶離份首先於真空中濃縮以移除MeCN及然後冷凍乾燥，以得到呈無色固體之標題化合物。

LCMS (A) : $t_R = 0.59$ min ; $[M+H]^+ = 390.22$

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.88-12.90 (br, 1 H), 8.79 (s, 1 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)

【0100】

中間體4b：(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-甲酸

類似於中間體4a製備。LCMS (A)： $t_R = 0.55$ min； $[M+H]^+ = 371.90$ 。

【0101】

中間體4c：(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-甲酸

類似於中間體4a製備。LCMS (A)： $t_R = 0.64$ min； $[M+H]^+ = 406.20$ 。

【0102】

中間體4d：(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-甲酸

類似於中間體4a製備。LCMS (A)： $t_R = 0.61$ min； $[M+H]^+ = 386.17$ 。

【0103】

中間體4e：(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-甲酸

類似於中間體4a製備。LCMS (A)： $t_R = 0.50$ min； $[M+H]^+ = 354.11$ 。

【0104】

中間體5a：(4aR,6R,7R,8R)-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]二噁吡-6-甲酸

將中間體4a (1780 mg, 4.57 mmol, 1 eq)溶解於THF (80 mL)中及在室溫下添加2,2-二甲氧基丙烷(1.17 mL, 9.14 mmol, 2 eq), 接著添加PTSA單水合物(16.1 mg, 0.0914 mmol, 0.02 eq)。

【0105】 將混合物加熱至75°C持續1.5小時及使用迪安斯達克(Dean-Stark)蒸餾掉20至25 mL溶劑。將溶液冷卻至室溫及然後用EA稀釋及用10%檸檬酸溶液、水及鹽水洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥, 過濾及在減壓下濃縮, 以得到呈米色固體之標題中間體。

LCMS (A): $t_R = 0.8 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 430.20$

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 12.85-13.10 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.88 (dd, $J^1 = 9.1 \text{ Hz}$, $J^2 = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H), 5.45-5.59 (m, 1 H), 4.98 (dd, $J^1 = 10.7 \text{ Hz}$, $J^2 = 3.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.32-4.38 (m, 2 H), 4.01-4.03 (m, 1 H), 3.94 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.71-3.76 (m, 2 H), 1.32 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H)

【0106】

中間體5b: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羥基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

類似於中間體5a製備。LCMS (A): $t_R = 0.76 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 412.29$ 。

【0107】

中間體5c: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羥基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

類似於中間體5a製備。LCMS (A): $t_R = 0.84 \text{ min}$; $[M+H]^+ =$

446.24。

【0108】

中間體5d：(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-羥基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

類似於中間體5a製備。LCMS (A)： $t_R = 0.81 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 426.27$ 。

【0109】

中間體5e：(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羥基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

類似於中間體5a製備。LCMS (A)： $t_R = 0.72 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 394.19$ 。

【0110】

中間體6a：(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]二噁吡-6-甲酸

步驟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]二噁吡-6-甲酸甲酯

將含於DMF (無水) (14.8 mL)及THF (無水) (29.6 mL)中之中間體5a (3180 mg, 7.41 mmol, 1 eq)之溶液冷卻至0°C及添加二甲基硫酸鹽* 99.8% (1.44 mL, 15.2 mmol, 2.05 eq)，接著添加NaH (含於礦物油中之55%分散液) (622 mg, 15.6 mmol, 2.1 eq)。將混合物在0°C下攪拌30分鐘及然後在室溫下攪拌3小時。將混合物再次冷卻至0°C及藉由添加飽和NH₄Cl溶液中止。將混合物用水及EA稀釋及分離層。將有機層用水及鹽

水洗滌及將水層用EA再萃取一次。將合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾及蒸發。將殘餘物自TBME/庚烷沉澱及過濾掉無色固體及用少量TBME洗滌及在高真空下乾燥。分離呈無色固體之所需甲酯。

LCMS (A) : $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 458.22$ 。

*吡啶甲烷可用作亦遞送相同產物之試劑。

【0111】

步驟2 : (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]二噁吩-6-甲酸

將來自步驟1之中間體 (1546 mg , 3.38 mmol , 1 eq) 溶解於 THF/MeOH/H₂O 3:2:1 (34.1 mL) 中及在室溫下添加氫氧化鋰單水合物 (217 mg , 5.07 mmol , 1.5 eq) 。

【0112】 將混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物用水稀釋，用 0.1N HCl 酸化及用EA萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，合併，經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於TBME中研磨。過濾掉白色固體及用TBME洗滌及在高真空下乾燥，以得到呈無色固體之所需中間體。

LCMS (A) : $t_R = 0.87 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 444.25$ 。

【0113】

中間體6b : (4aR,6R,7R,8S,8aR)-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-((三甲基甲矽烷基)氧基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吩-6-甲酸

在0°C下，向含於無水DCM (5 mL) 中之中間體5a (2000 mg , 4.66 mmol , 1 eq) 及2,6-二甲基吡啶 (0.192 mL , 1.63 mmol , 3.5 eq) 之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸三甲基甲矽烷酯 (0.255 mL , 1.4 mmol , 3 eq) 。將混

合物在0°C下攪拌4.5小時。再次在0°C下添加2,6-二甲基吡啶(1.09 mL, 9.32 mmol, 2 eq)及三氟甲磺酸三甲基甲矽烷酯(1.69 mL, 9.32 mmol, 2 eq)及在0°C下繼續攪拌。再次添加2,6-二甲基吡啶(1.09 mL, 9.32 mmol, 2 eq)及三氟甲磺酸三甲基甲矽烷酯(0.506 mL, 2.79 mmol, 0.6 eq)及繼續攪拌1小時。將混合物用DCM稀釋及用0°C下之水中止。分離層及將有機層用水及鹽水洗滌。將有機層在固相分離器上過濾及蒸發。將粗製物在高真空下乾燥及使用而無需純化，由於其不穩定性。

【0114】

中間體 6c：(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

在N₂下，在0°C下，向含於無水DCM (1 mL)中之中間體5a (50 mg, 0.116 mmol, 1 eq)之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(0.0274 mL, 0.233 mmol, 2 eq)，接著添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基甲矽烷酯(0.03 mL, 0.128 mmol, 1.1 eq)。然後將橙色溶液在0°C下攪拌1.5小時。將混合物在室溫下攪拌過夜。再次在0°C下添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基甲矽烷酯(0.0267 mL, 0.116 mmol, 1 eq)及2,6-二甲基吡啶(0.0271 mL, 0.233 mmol, 2 eq)及將混合物在0°C下攪拌1小時。將混合物用10%檸檬酸中止及用DCM萃取兩次。將合併之有機層用相分離器乾燥及然後在減壓下濃縮。將混合物溶解於MeCN/水1/1 (1 mL)中及用HCOOH (0.5 mL)處理。將懸浮液在室溫下攪拌1小時及然後過濾。將固體藉由FC使用CombiFlash (4 g SiO₂管柱；梯度：庚烷至庚烷/EA 1/2於15分鐘內)純化，以得到呈無色固體之所需產物。

LCMS (A) : $t_R = 1.07 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 544.30$ 。

【0115】

中間體 6d : (4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙醯氧基-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]二噁吡-6-甲酸

向含於DCM (11.6 mL)及TEA (0.648 mL , 4.66 mmol , 4 eq)中之中間體5a (500 mg , 1.16 mmol , 1 eq)之溶液中添加Ac₂O (0.22 mL , 2.33 mmol , 2 eq) , 接著添加DMAP (14.2 mg , 0.116 mmol , 0.1 eq) 。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水及DCM稀釋。將pH用10%檸檬酸小心調整至5至6及分離層。將水層用DCM再萃取一次及將合併之有機層經MgSO₄乾燥 , 過濾及蒸發。將殘餘物自TBME/庚烷+少量MeOH沉澱。過濾掉無色固體及用TBME洗滌 , 以得到呈無色固體之所需中間體。

LCMS (A) : $t_R = 0.87 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 472.11$ 。

【0116】

中間體 6e : (4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙醯氧基-8-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

類似於中間體6d自5b製備。LCMS (A) : $t_R = 0.83 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 454.01$ 。

【0117】

中間體 6f : (4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙醯氧基-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

類似於中間體6d自5c製備。LCMS (A) : $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ =$

487.96。

【0118】

中間體6g：(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙醯氧基-8-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

類似於中間體6d自5d製備。LCMS (A)： $t_R = 0.88$ min； $[M+H]^+ = 468.09$ 。

【0119】

中間體6h：(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙醯氧基-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

類似於中間體6d自5e製備。LCMS (A)： $t_R = 0.79$ min； $[M+H]^+ = 436.04$ 。

【0120】

中間體7a：(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-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

在0°C下，向含於Ac₂O (2.04 mL，21.2 mmol，5.5 eq)中之中間體4a (1500 mg，3.85 mmol，1 eq)之懸浮液中添加含於水中之高氯酸70% (0.00831 mL，0.0963 mmol，0.025 eq)。將混合物在0°C下攪拌5分鐘及然後允許升溫至室溫及攪拌過夜。將混合物冷卻至0°C及用水(50 mL)及THF (5 mL)稀釋。允許將混合物升溫至室溫(26°C，水解放熱)。

【0121】 將混合物冷卻至0至5°C及過濾掉沉澱之產物，用水洗滌及在高真空下乾燥過夜，以得到呈白色固體之產物。

LCMS (A)： $t_R = 0.85$ min； $[M+H]^+ = 516.13$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.38 (d, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.70-7.95 (m, 2 H), 5.73 (dd, $J^1 = 11.0$ Hz, $J^2 = 9.5$ Hz), 5.67 (dd, $J^1 = 11.1$ Hz, $J^2 = 3.2$ Hz), 5.42-5.45 (m, 1 H), 4.37-4.42 (m, 1 H), 4.36 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J^1 = 11.5$ Hz, $J^2 = 5.6$ Hz, 1 H), 4.04 (dd, $J^1 = 11.5$ Hz, $J^2 = 7.0$ Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H)。

【0122】

中間體8a：(2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-羟基-2-苯基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁啉-6-甲酸

將中間體4a (1 g, 2.57 mmol)溶解於MeCN (50 mL)中。添加苯甲醛二甲基乙縮醛(1 mL)，接著添加PTSA (0.035 g, 0.07 eq)。將混合物在室溫下攪拌16小時。在減壓下移除揮發物及將殘餘物分配在EA與飽和 NH_4Cl 溶液之間。將有機相經 MgSO_4 乾燥及濃縮，以得到呈無色固體之所需中間體。

LCMS (A) : $t_R = 0.89$ min ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478.17$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.17-13.30 (m, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 7.84 (dd, $J^1 = 9.0$ Hz, $J^2 = 6.8$ Hz, 2 H), 7.32-7.36 (m, 4 H), 5.54 (s, 1 H), 5.15 (dd, $J^1 = 10.7$ Hz, $J^2 = 3.5$ Hz, 1 H), 4.45-4.52 (m, 2 H), 4.08-4.16 (m, 2 H), 4.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.93 (m, 1 H)。

【0123】

中間體9a：(2S,4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙醯氧基-2-苯基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁啉-6-甲酸

將中間體8a (1.13 g, 2.37 mmol, 1 eq)溶解於DCM (30 mL)及TEA (1.3 mL, 9.47 mmol, 4 eq)中及添加乙酸酐(0.447 mL, 4.73 mmol, 2

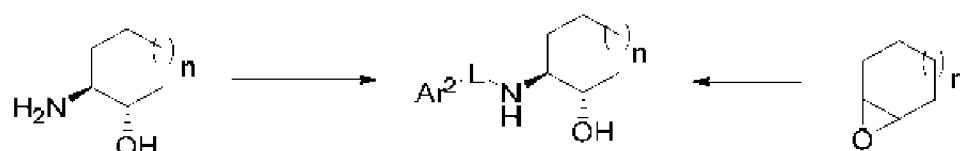
eq)。將混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和 NH_4Cl 溶液(20 mL)及將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘。過濾掉所得沉澱及用DCM及水洗滌。將粗產物在高真空下乾燥，其仍含有一些鹽。因此，將固體用檸檬酸溶液(10%)及水洗滌及再次在高真空下乾燥。

LCMS (A) : $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520.16$ 。

【0124】

製備結構7及結構2之中間體

結構7之中間體係藉由以下製備：a) 2-胺基環己醇或2-胺基環庚醇與醛之還原胺化，b)利用烷基鹵化物之烷基化或c)藉由如下所示之環氧化物開環。



【0125】

中間體10：(1S,2S)-2-((3-氯苄基)胺基)環己-1-醇

在室溫下，向含於DCM/MeOH 4/1 (2.5 mL)中之順式-2-胺基環己醇鹽酸鹽(100 mg，0.868 mmol，1 eq)之溶液中添加3-氯苯甲醛(0.109 mL，0.955 mmol，1.1 eq)。在氮氣下，在室溫下，向所得溶液中添加氰基硼氫化鈉(68.9 mg，1.04 mmol，1.2 eq)及將溶液在室溫下攪拌4小時。再次在室溫下添加氰基硼氫化鈉(28.7 mg，0.434 mmol，0.5 eq)及將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水中止及用25% NH_4OH 水溶液鹼化。將混合物用DCM萃取兩次及將合併之有機層蒸發。將殘餘物再溶解於MeCN中及用25% NH_4OH 水溶液鹼化。將產物藉由製備型LCMS (I)純化。將含有溶離份之產物冷凍乾燥，以得到呈無色固體之所需胺基醇。

LCMS (A) : $t_R = 0.58 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 240.25$ 。

【0126】 以類似於中間體10之程序製備下列中間體：

中間體	化合物	t_R [min] (LC-MS)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
11	(1S,2S)-2-((3-乙炔基苄基)胺基)環己-1-醇	0.58 (A)	230.33
12	(1S,2S)-2-(苄基胺基)環己-1-醇	0.56 (A)	220.38
13	(1S,2S)-2-((4-氯苄基)胺基)環己-1-醇	0.57 (A)	240.27
14	(1S,2S)-2-((2-氯苄基)胺基)環己-1-醇	0.56 (A)	240.28
15	(1S,2S)-2-((2-(三氟甲基)苄基)胺基)環己-1-醇	0.6 (A)	274.01
16	(1S,2S)-2-(((3-氯吡啶-4-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.44 (A)	241.26
17	(1S,2S)-2-(((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.49 (A)	275.23
18	(1S,2S)-2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.49 (A)	275.23
19	(1S,2S)-2-(((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.55 (A)	275.24
20	(1S,2S)-2-(((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.46 (B)	210.35
21	(1S,2S)-2-(((2-胺基-4-氯噻唑-5-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.6 (B)	262.16
22	(1S,2S)-2-((異噁唑-4-基甲基)胺基)環己-1-醇	0.53 (B)	197.36
23	(1S,2S)-2-(((5-氯呋喃-2-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.8 (B)	230.22
24	(1S,2S)-2-((異噻唑-4-基甲基)胺基)環己-1-醇	0.57 (B)	213.17
25	(1S,2S)-2-(((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.49 (B)	210.26
26	(1S,2S)-2-(((2-噁噻唑-4-基)甲基)胺基)環己-	0.71 (B)	291.13

	1-醇		
27	(1S,2S)-2-(((2-嗎啉基噻唑-5-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.53 (B)	298.17
28	(1S,2S)-2-(((5-氯噻吩-2-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.91 (B)	246.12
29	(1S,2S)-2-(((5-氯噻唑-2-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.77 (B)	247.12
30	(1S,2S)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)胺基)環己-1-醇	0.52 (B)	210.34

【0127】

製備經甲矽烷基保護基保護之結構2之化合物：

結構7之化合物可按照以下程序在羥基處進一步經保護：

中間體31：(1S,2S)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-2-((三甲基甲矽烷基)氧基)環己-1-胺

向在0°C下之含於無水DCM (10 mL)中之中間體15 (556 mg，2.03 mmol，1 eq)及2,6-二甲基吡啶(0.479 mL，4.07 mmol，2 eq)之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸三甲基甲矽烷酯99% (0.558 mL，3.05 mmol，1.5 eq)。將混合物在0°C下攪拌5分鐘及然後允許升溫至室溫。將混合物用水中止及用DCM萃取兩次。將合併之有機層使用相分離器乾燥及然後在減壓下濃縮。將粗製物在isolute上吸收及藉由FC CombiFlash (12 g RediSep管柱，0至100% EA/庚烷，於10分鐘內)純化，以得到呈無色油之標題中間體(545 mg)。

LCMS (B)：t_R = 1.41 min；[M+H]⁺ = 346.23。

【0128】

中間體32：(1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)環己-1-胺

向在0°C下之含於無水DCM (80 mL)中之中間體15 (2000 mg，7.32 mmol，1 eq)及2,6-二甲基吡啶(1.7 mL，14.6 mmol，2 eq)之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基甲矽烷酯(2.52 mL，11 mmol，1.5 eq)。將混合物在0°C下攪拌5分鐘及然後允許升溫至室溫。將混合物用水中止及用DCM萃取兩次。將合併之有機層使用相分離器乾燥及然後在減壓下濃縮。將粗製物在isolute上吸收及藉由FC CombiFlash (40 g RediSep管柱，0至100% EA/庚烷，於10分鐘內)純化，以得到呈黃色油之標題中間體。

LCMS (A)：t_R = 0.96 min；[M+H]⁺ = 388.27。

【0129】 類似地製備下列中間體：

中間體	化合物	t _R [min] (LC-MS)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
33	(1S,2S)-N-(2-氯苄基)-2-((三甲基甲矽烷基)氧基)環己-1-胺	1.37 (B)	312.31
34	(1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)環己-1-胺	0.96 (A)	389.28
35	(1S,2S)-N-((4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-2-((三甲基甲矽烷基)氧基)環己-1-胺	1.16 (B)	340.27
36	(1S,2S)-N-((4-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-((三甲基甲矽烷基)氧基)環己-1-胺	0.98 (B)	294.29
37	4-((((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)胺基)甲基)-5-甲基-1H-咪唑-1-甲酸第三丁酯	0.98 (A)	424.43
38	(1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((4-氯異噻唑-5-基)甲基)環己-1-胺	0.87 (A)	361.22
39	(1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((3-甲基噻吩-2-基)甲基)環己-1-胺	0.93 (A)	340.30
40	(1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-	0.92 (A)	323.37

	N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)環己-1-胺		
41	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((3-氯噻吩-2-基)甲基)環己-1-胺	0.94 (A)	360.23
42	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((4-甲基噻唑-5-基)甲基)環己-1-胺	0.84 (A)	341.30
43	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)環己-1-胺	0.79 (A)	324.36
44	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((2-甲基噻吩-3-基)甲基)環己-1-胺	0.94 (A)	340.31
45	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-(2-甲氧基苄基)環己-1-胺	0.96 (A)	350.22
46	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-(2,6-二甲氧基苄基)環己-1-胺	1.00 (A)	380.21
47	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)環己-1-胺	0.85 (A)	337.74
48	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((1-異丙基-1H-吡唑-5-基)甲基)環己-1-胺	0.89 (A)	352.31
49	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)環己-1-胺	0.90 (A)	364.15
50	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)環己-1-胺	0.85 (A)	338.02
51	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-((1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)環己-1-胺	0.99 (A)	373.33
52	(1S,2S)-2-(((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-(3-氯苄基)環己-1-胺	0.95 (A)	353.96

【0130】

中間體53：(1S,2S)-2-(((4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)環己-1-醇

步驟1：(4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲醇

將4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸(1000 mg，5.21 mmol，1 eq)溶解於

THF (26 mL, 26 mmol, 5 eq)中及冷卻至-10°C (乾冰浴)。在-15至-10°C下添加4-甲基嗎啉(1.17 mL, 10.4 mmol, 2 eq), 接著在-20至-10°C之內部溫度下添加氯甲酸乙酯(0.77 mL, 7.81 mmol, 1.5 eq)。緩慢添加THF (10 mL), 保持內部溫度在-10°C以下以改善攪拌。將混合物保持在-10°C下持續30分鐘。於30分鐘後, 在-10°C下添加硼氫化鈉(761 mg, 19.5 mmol, 3 eq)及繼續在此溫度下攪拌5分鐘。然後, 將乾冰浴用冰浴交換及將混合物在0°C攪拌1小時。將反應混合物用水(30 mL)中止, 用10%檸檬酸酸化至pH 4至5, 然後用正丁醇(3x)萃取。合併有機層, 經MgSO₄乾燥, 過濾及蒸發, 以得到粗製橙色油, 其仍含有一些鹽。將混合物懸浮於DCM中及過濾掉鹽。將濾液濃縮及將殘餘物藉由FC CombiFlash (12 g RediSep管柱, 10至100% EA/庚烷)純化。分離呈黃色油之中間體醇。

LCMS (A): $t_R = 0.49$ min; $[M+H]^+ = 220.3$ 。

【0131】

步驟2: 4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲醛

將以上醇(365 mg, 2.05 mmol, 1 eq)溶解於DCM (15 mL)中及在室溫下添加活化的氧化錳(IV) (3001 mg, 29.3 mmol, 14.32 eq)。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物在玻璃纖維過濾器上過濾及將濾液蒸發, 以得到呈黃色油之標題醛。

【0132】

步驟3: (1S,2S)-2-(((4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)環己-1-醇

將(1S,2S)-2-胺基環己醇(150 mg, 1.26 mmol, 1 eq)及以上醛(245 mg, 1.39 mmol, 1.1 eq)溶解於DCM/MeOH 4/1 (5 mL)中及在室溫下分部分添加氰基硼氫化鈉(100 mg, 1.52 mmol, 1.2 eq)。將混合物在室溫

下攪拌3小時。將混合物用DCM稀釋及用水小心中止。將混合物用25% NH_4OH 溶液鹼化及分離層(相分離器)。將有機層濃縮及將粗製物藉由FC (CombiFlash, 4 g RediSep管柱, 0至10% MeOH/EA)純化, 以得到呈黃色油之標題中間體。

LCMS (A): $t_R = 0.46 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276.27$ 。

【0133】

中間體54：外消旋-N-((1R*,2R*)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3,4-二氟苯胺

步驟1：外消旋-(1R,2R*)-2-((3,4-二氟苯基)胺基)環己-1-醇*

將環氧環己烷(0.258 mL, 2.5 mmol, 1 eq)及3,4-二氟苯胺(391 mg, 3 mmol, 1.2 eq)與水(4 mL)混合及在90°C下加熱過夜。將混合物用水及EA稀釋及將有機相經 MgSO_4 乾燥及濃縮。將產物藉由FC (庚烷/EA 4:1至1:1)純化, 以得到呈褐色油之所需胺基醇。

LCMS (A): $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228.24$ 。

【0134】

步驟2：外消旋-N-((1R,2R*)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3,4-二氟苯胺*

在0°C下, 向含於無水DCM (14.1 mL)中之步驟1之中間體(320 mg, 1.41 mmol, 1 eq)及2,6-二甲基吡啶(0.328 mL, 2.82 mmol, 2 eq)之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基甲矽烷酯(0.485 mL, 2.11 mmol, 1.5 eq)持續5分鐘。將混合物用10 mL水稀釋。分離層(相分離器)及將水相用5 mL DCM再萃取兩次。將有機層蒸發及在高真空下乾燥過夜。將粗製物藉由FC (CombiFlash, 12 g Redi-Sep管柱, 0至50% EA/庚

烷)純化，以得到呈橙色油之所需中間體。

LCMS (A)：t_R = 1.27 min；[M+H]⁺ = 342.00。

【0135】 類似於中間體54，步驟1及2製備下列化合物。

中間體	化合物	t _R [min] (LC-MS A)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
55	外消旋-N-((1R*,2R*)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氯苯胺	1.30	340.17
56	外消旋-N-((1R*,2R*)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3,5-二氯苯胺	1.33	374.12
57	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-甲氧基苯胺	1.17	336.17
58	3-(((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)胺基)-5-氯苯甲腈	1.27	365.15
59	3-溴-5-(((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)胺基)苯甲腈	1.27	408.94
60	外消旋-3-(((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)胺基)-5-甲基苯甲腈	1.26	345.2
61	3-(((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)胺基)-5-甲氧基苯甲腈	1.26	361.1
62	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氯-5-甲基苯胺	1.30	353.92
63	3-溴-N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)苯胺	1.31	358.64
64	外消旋-3-(((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)胺基)苯甲腈	1.24	331.17
65	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-5-氯-2-甲基苯胺	1.32	354.13
66	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氯-4-氟苯胺	1.29	358.12
67	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氯-4-(三氟甲基)苯胺	1.32	408.09

68	外消旋-3-溴-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-4-氟苯胺	1.28	402.06
69	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)苯并[d]噻唑-6-胺	1.25	363.13
70	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-2-甲基苯并[d]噻唑-6-胺	1.23	377.14
71	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氯-5-(三氟甲基)苯胺	1.31	408.13
72	外消旋-3-溴-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-5-氯苯胺	1.33	420.01
73	外消旋-3,5-二溴-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)苯胺	1.34	463.92
74	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3,4-二氯苯胺	1.32	374.06
75	外消旋-3-溴-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-4-氯苯胺	1.32	419.99
76	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)苯胺	1.12	306.18
77	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)苯并[b]噻吩-6-胺	1.2	362.04
78	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氯-5-甲氧基苯胺	1.29	369.81
79	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-5-氯-2-氟苯胺	1.31	357.91
80	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-胺	1.25	391.18
81	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-2-氯苯并[d]噻唑-6-胺	1.29	397.11
82	外消旋-5-溴-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-2-甲基苯胺	1.31	400.1
83	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-4-氯苯胺	1.27	340.07
84	外消旋-3-(((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基	1.24	349.18

	基)氧基)環己基)胺基)-5-氟苯甲腈		
85	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氟苯胺	1.26	324.21
86	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-(三氟甲基)苯胺	1.29	374.2
87	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3,5-二氟苯胺	1.27	342.15
88	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氟-5-甲氧基苯胺	1.25	353.95
89	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氟-5-甲基苯胺	1.28	337.95
90	3-溴-N-((1R,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-5-氟苯胺	1.3	401.8
91	N-((1R,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氯-5-氟苯胺	1.3	358.18
92	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-甲基苯胺	1.12	320.25
93	外消旋-N-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺	0.91	360.23
94	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-2,3-二氟苯胺	1.26	342.14
95	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-6-氟-3-甲氧基喹噁啉-5-胺	0.98	420.18
96	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-3-氯喹啉-2-胺	1.01	405.14
97	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)吡啶-2-胺	0.87	307.12
129	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)萘-2-胺	1.28	356.13
130	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)萘-1-胺	1.29	356.13
131	N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)-1,5-二甲基-1H-吡啶-3-胺	0.88	324.17

132 *	外消旋-(1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-(3-氯苯基)環庚-1-胺	1.36	353.82
133 *	外消旋-(1R,2R)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-N-(3,5-二氯苯基)環庚-1-胺	1.39	388.20

*自環氧環庚烷製備

【0136】

中間體98：(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]二噁吡-6-甲酸甲酯

在0℃下，向含於DMF (2.4 ml)中之中間體5a (120 mg，0.279 mmol，1 eq)之溶液中添加NaH (含於礦物油中之60%分散液，11.3 mg，0.282 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌0.5小時。添加硫酸二甲酯(0.029 ml，0.307 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物冷卻及用水中止，用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用飽和NaCl水溶液(10 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥及蒸發。將產物藉由CombiFlash，24 g RediSep管柱，0至100%乙酸乙酯/己烷純化。分離呈無色固體之產物。LCMS (A)：t_R = 0.88 min；[M+H]⁺ = 444.20。

【0137】

中間體99：(4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-(2-(第三丁氧基)-2-側氧乙氧基)-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]二噁吡-6-甲酸甲酯

在室溫下，向含於DMF (15 ml)中之中間體98 (650 mg，1.47 mmol，1 eq)之溶液中添加溴乙酸第三丁酯(409 mg，2.05 mmol)及NaH (含於礦物油中之60%分散液，78 mg，2.05 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2.5小時。將混合物冷卻及用水中止，用乙酸乙酯萃取兩次。將合

併之有機層用飽和NaCl水溶液(10 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥及蒸發。將產物藉由CombiFlash，24 g RediSep管柱，0至100%乙酸乙酯/己烷純化。分離呈無色固體之產物。LCMS (A)：t_R = 1.05 min；[M+H]⁺ = 558.01。

【0138】

中間體100a：(4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-(2-(第三丁氧基)-2-側氧乙氧基)-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]二噁吡-6-甲酸

在0°C下，向含於THF、MeOH、H₂O (21 ml，3:2:1)中之中間體99 (673 mg，1.21 mmol，1 eq)之溶液中添加LiOH (44 mg，1.81 mmol)及將混合物攪拌1小時。添加另外LiOH (44 mg，1.81 mmol)及將混合物攪拌0.5小時。添加1N HCl水溶液以維持pH 4及將混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用飽和NaCl水溶液(10 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥及蒸發。分離呈無色固體之產物。LCMS (A)：t_R = 0.96 min；[M+H]⁺ = 543.99。

【0139】

中間體100b：(4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-(2-(第三丁氧基)-2-側氧乙氧基)-8-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸

類似於中間體100a自對應酸製備此化合物。

【0140】

中間體101：2-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環己基)(3,5-二氯苯基)胺甲醯基)-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]二噁吡-7-

基)氧基)乙酸第三丁酯

根據一般程序B自中間體100a及中間體56製備該化合物。

LCMS (A) : t_R = 1.43 min ; [M+H]⁺ = 899.17 。

【0141】

中間體102：2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-二氯苯基)((1S,2S)-2-羥基環己基)胺甲鹽基-5-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-哌喃-3-基)氧基)乙酸第三丁酯

在0℃下，向含於1,4-二噁烷(24 ml)及水(12 ml)中之中間體101 (450 mg，0.50 mmol)之溶液中逐滴添加TFA (3.1 ml)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。添加飽和NaHCO₃水溶液以維持pH 8及將混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用飽和NaCl水溶液(10 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥及蒸發。分離呈黃色油之產物。LCMS (A) : t_R = 1.10 min ; [M+H]⁺ = 745.19 。

【0142】 類似於酸6a自對應起始物質以2個步驟程序製備下列中間體。

中 間 體	化合物	t _R [min] (LC- MS A)	MS 數據 m/z [M+H] ⁺
103a	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.89	460.09
103b	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羥基-2,2-二甲基六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸甲酯	0.91	460.06
104a	(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-2,2-二甲基六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.90	460.01

104b	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羥基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.83	445.96
104c	(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙酰氧基-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.90	487.96
105a	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-溴-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]二噁吡-6-甲酸	0.90	503.91
105b	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羥基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.83	491.85
106a	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-溴-3-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]二噁吡-6-甲酸	0.87	487.92
106b	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-溴-3-氟苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羥基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.80	473.91
107	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟-2-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]二噁吡-6-甲酸	0.83	421.91
108	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-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]二噁吡-6-甲酸	0.81	437.75
109	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-溴-5-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]二噁吡-6-甲酸	0.88	486.02
110	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,4-二氟苯基)-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]二噁吡-6-甲酸	0.81	425.99
111	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-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]二噁吡-6-甲酸	0.83	421.97
112	(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	0.87	440.12

	并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸		
113	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.85	456.09
114	(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-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.89	505.92
115	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.89	460.03
116	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-3-氟苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.86	441.86
117	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.91	476.09
118	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氰基-3-氟苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.82	433.02
119	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.88	460.06
120	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,4-二氟-5-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.86	456.08
121	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.83	453.69
122	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.94	508.00
123	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.83	422.00

124	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-8-(4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.80	461.08
125	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氟苯-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.87	458.01
126a	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.73	430.98
126b	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羥基-2,2-二甲基六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.64	416.90
127	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.84	424.02
128	(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-溴苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫哌喃并[3,2-d][1,3]二噁吡-6-甲酸	0.86	469.54

【0143】

B-製備實例

一般程序A：與T3P之醯胺偶合

向含於DMF (5 mL/mmol)中之酸組分(1 eq)及胺中間體(1.1 eq)之溶液中添加DIPEA (1.5 eq)及T3P (含於EA中之50%溶液，1.5 eq)及將混合物在室溫下攪拌直至完全轉化。於水溶液處理(EA/dil HCl)後，將產物如一般方法中所述純化。

【0144】

一般程序B：與POCl₃/吡啶之醯胺偶合

於2至3分鐘內向在0℃下之含於DCM (10 mL/mmol)中之酸組分(1 eq)及胺中間體(1.2 eq)之溶液中逐滴添加磷(V)醯氯(含於吡啶中之1M溶

液，0.451 mL，0.451 mmol，1 eq)。將混合物在0°C下攪拌10分鐘及然後允許緩慢升溫至室溫。於完全反應後，將混合物用10%檸檬酸中止及用EA萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌。將合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將產物如一般方法中所述純化。

【0145】

一般程序C：利用AcOH水溶液脫去保護基

將經保護之中間體(乙縮醛及/或甲矽烷基Pg) (1 eq)於AcOH/H₂O 1:1 (5 mL/mmol)中回流直至反應完全。將產物如一般方法中所述純化。

【0146】

一般程序D：利用含CSA之MeOH脫去保護基

將CSA (0.1 eq)添加至含經亞異丙基保護之中間體(1 eq)之MeOH (5 mL/mmol)中及在回流下加熱直至反應完全。將產物如一般方法中所述純化。

【0147】

一般程序E：利用含K₂CO₃之MeOH脫去乙酸酯保護基

將K₂CO₃ (0.1 eq)添加至含經乙酸酯保護之中間體(1 eq)之MeOH (5 mL/mmol)中及在室溫下攪拌直至反應完全。將產物如一般方法中所述純化。

【0148】 下表1中所列之實例之化合物係藉由應用以上提及之程序A

或B中之任一者以酸1至9、98至128與胺10至97、129至133之偶合來製備。最終化合物係藉由使用程序C、D或E脫去保護基而獲得。

表1：

實 例	化合物	t _R [min] (LC- MS)	MS數 據m/z [M+H] ⁺
1	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-苄基-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.86 (A)	577.23
2	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.90 (A)	611.01
3	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-乙炔基苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.89 (A)	601.22
4	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-苯乙基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.89 (A)	591.26
5	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(4-氯苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.90 (A)	611.03
6	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-氯苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.90 (A)	611.25
7	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.94 (A)	645.28
8	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.76 (A)	612.22
9	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.85 (A)	646.10
10	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.84 (A)	646.09

11	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.00 (A)	659.32
12	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-氯苄基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.97 (A)	625.28
13	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.89 (A)	646.08
14	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.61 (A)	582.10
15	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((2-胺基-4-氯噻唑-5-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.76 (A)	633.24
16	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(異噻唑-4-基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.75 (A)	568.28
17	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯呋喃-2-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.88 (A)	601.26
18	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(異噻唑-4-基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.77 (A)	584.28
19	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.61 (A)	582.15
20	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((2-溴噻唑-4-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.85 (A)	661.99

21	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((2-嗎啉噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.67 (A)	669.36
22	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.91 (A)	617.23
23	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯噻唑-2-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.85 (A)	618.25
24	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.76 (A)	582.09
25	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.95 (A)	660.33
26	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.92 (A)	660.36
27	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.84 (A)	647.37
28	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.82 (A)	639.4
29	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((4-甲基嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.72 (A)	593.37

30	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.6 (A)8	595.38
31	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((4-氯異噻唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.88 (A)	632.30
32	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺，或，[1,3-二脫氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-N-((1S,2S)-2-羥基環己基))-β-D-半乳-哌喃糖-1-甲醯胺]	0.81 (A)	595.18
33	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((3-甲基噻吩-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.95 (A)	611.36
34	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺，或，[1,3-二脫氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-N-((1S,2S)-2-羥基環己基))-β-D-半乳哌喃糖-1-甲醯胺]	0.91 (A)	594.38
35	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-氯噻吩-2-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.96 (A)	631.31
36	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((4-甲基噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.80 (A)	612.36
37	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.68 (A)	595.18

38	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((2-甲基噻吩-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.96 (A)	611.37
39	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲氧基苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.95 (A)	621.18
40	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,6-二甲氧基苄基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.96 (A)	651.19
41	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.63 (A)	581.24
42	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-3-基酯	0.69 (A)	623.14
43	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-3-基酯	0.80 (A)	623.14
44	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.84 (A)	609.30
45	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-異丙基-1H-吡唑-5-基)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-哌喃-2-甲醯胺	0.86 (A)	623.29
46	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.88 (A)	635.29

47	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.79 (A)	609.27
48	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.99 (A)	644.29
49	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯	0.77 (A)	605.16
50	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯	0.83 (A)	639.14
51	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯	0.81 (A)	619.22
52	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯	0.74 (A)	587.18
53	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苄基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.98 (A)	624.96
54	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯，或，[1,3-二脱氧-2-O-乙酰基-3-[4-(4-甲基-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-(3-三氟甲基苯基)-N-((1S,2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳糖基-哌喃糖-1-甲酰胺]	1.00 (A)	683.20
55	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)-4-(4-	0.99 (A)	687.02

	(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-3-基酯		
56	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺，或，[1,3-二脫氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-(N-(3,4-二氟苯基)-N-((1S,2S)-2-羥基環己基))-β-D-半乳糖基-哌喃糖-1-甲醯胺]	0.96 (A)	612.99
參考 實 例 57	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1R,2R)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.92 (A)	612.99
58	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺，或，[1,3-二脫氧-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-((1S,2S)-2-羥基環己基))-β-D-半乳哌喃糖-1-甲醯胺]	0.97 (A)	611.01
參考 實 例 59	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1R,2R)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.94 (A)	611.02
60	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺，或，[1,3-二脫氧-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-((1S,2S)-2-羥基環己基))-β-D-半乳哌喃糖-1-甲醯胺]	1.01 (A)	645.01
參考 實 例 61	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1R,2R)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.98 (A)	644.92
	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄		

62	基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯	1.10 (D)	651.50
63	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯	1.13 (D)	669.50
64	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((6-氟-3-甲氧基喹噁啉-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.11 (E)	691.37
65	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-氯喹啉-2-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.20 (D)	676.32
66	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.13 (D)	661.26
67	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.14 (D)	661.50
68	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯	1.20 (E)	703.39
69	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.14 (D)	706.60
70	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.11 (D)	688.36
71	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.96 (E)	632.28
72	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.16 (E)	610.18
	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-		

73	5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.03 (E)	571.30
74	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺，或， [1,3-二脫氧-2-O-甲基-3-[4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-(N-(3-氯-5-氰基苯基)-N-((1S,2S)-2-羥基環己基))-β-D-半乳吡喃糖-1-甲醯胺]	1.06 (E)	600.27
75	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.09 (E)	614.28
76	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.09 (E)	630.20
77	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.08 (E)	644.51
78	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.21 (E)	628.05
79	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺，或， [1,3-二脫氧-2-O-甲基-3-[4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-(N-(3-甲氧基苯基)-N-((1S,2S)-2-羥基環己基))-β-D-半乳吡喃糖-1-甲醯胺]	1.08 (E)	589.24
80	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.11 (E)	618.28
81	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.09 (E)	598.30
82	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.08 (E)	614.30

83	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.19 (E)	607.30
84	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.15 (E)	639.00
85	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.13 (E)	593.20
86	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.04 (D)	584.40
87	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(甲氧基-d ₃)-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	1.24 (E)	648.20
88	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.11 (E)	636.10
89	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(5-氯-2-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.22 (E)	625.33
90	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-4-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.19 (E)	629.26
91	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.26 (D)	679.22
92	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-4-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.19 (E)	675.11

93	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.05 (D)	634.33
94	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.09 (E)	648.27
95	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.26 (E)	679.31
96	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.25 (E)	690.67
97	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.27 (E)	735.05
98	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.23 (E)	645.79
99	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-4-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.24 (E)	691.16
100	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-苯基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.04 (E)	577.20
101	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.12 (E)	607.31
102	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-	1.18 (E)	633.25

	甲醯胺		
103	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.17 (D)	657.14
104	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.19 (E)	641.20
105	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(5-氯-2-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.17 (E)	629.27
106	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.10 (E)	662.24
107	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.18 (E)	668.10
108	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.10 (E)	632.31
109	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(5-溴-2-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.23 (E)	671.15
111	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(4-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.18 (D)	611.40
112	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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	1.15 (E)	681.00

113	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3- 氰 基 -5- 氟 苯 基)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 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-哌喃-2-甲醯胺	1.10 (E)	620.23
114	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3- 氟 苯 基)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 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-哌喃-2-甲醯胺	1.11 (E)	595.20
115	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3- 氰 基 苯 基)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 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-哌喃-2-甲醯胺	1.07 (E)	602.24
116	(2R,3R,4S,5R,6R)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 基)-6-(羥 甲 基)-3- 甲 氧 基 -N-(3-(三 氟 甲 基)苯 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.19 (E)	645.20
117	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5- 二 氟 苯 基)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 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-哌喃-2-甲醯胺	1.15 (D)	613.40
118	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3- 氟 -5- 甲 氧 基 苯 基)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 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-哌喃-2-甲醯胺	1.16 (D)	625.40
119	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3- 氟 -5- 甲 基 苯 基)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 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-哌喃-2-甲醯胺	1.17 (E)	609.28
120	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3- 溴 -5- 氟 苯 基)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 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-哌喃-2-甲醯胺	1.21 (D)	675.40
121	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3- 氯 -5- 氟 苯 基)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 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-哌喃-2-甲醯胺	1.20 (D)	629.40
122	(2R,3R,4S,5R,6R)-5- 羥 基 -N-((1S,2S)-2- 羥 基 環 己 基)-6-(羥 甲 基)-3- 甲 氧 基 -N-(間 甲 苯 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.15 (E)	591.20

123	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.72 (D)	631.40
129	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.28 (E)	663.18
130	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.19 (D)	629.29
131	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.09 (E)	650.12
132	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.19 (E)	653.29
133	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.17 (E)	634.83
134	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.17 (E)	611.27
135	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.13 (E)	618.40
136	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.22 (E)	673.22
137	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.18 (E)	680.16
138	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.21 (E)	655.26
	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-		

139	1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.27 (E)	643.20
140	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.14 (D)	614.29
141	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.14 (D)	630.32
142	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.10 (D)	600.25
143	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.20 (E)	609.20
144	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.28 (D)	689.18
145	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.19 (D)	680.22
146	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.16 (E)	659.47
147	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.24 (D)	673.30
148	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.11 (D)	646.16
149	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.21 (D)	655.26
150	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.15 (E)	676.18

151	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.29 (E)	707.06
152	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.20 (D)	675.11
153	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.10 (E)	695.90
154	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.21 (E)	698.24
155	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.16 (E)	681.66
156	(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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.29 (E)	662.30
157	(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-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.19 (D)	652.98
158	(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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.26 (D)	642.43
159	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.16 (E)	632.22
160	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.23 (D)	671.40
161	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.12 (E)	616.36

162	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.19 (D)	627.30
163	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.25 (E)	689.10
164	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.16 (D)	657.21
165	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.16 (E)	680.27
166	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.34 (E)	679.13
167	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.24 (D)	646.27
168	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.14 (E)	667.44
169	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.24 (E)	669.18
170	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.11 (E)	614.32
171	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.14 (E)	632.25
172	2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-氯-5-氰基苯基)((1S,2S)-2-羥基環己基)胺甲醯基)-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)四氫-2H-吡喃-3-基)氧基)乙酸	1.00 (D)	677.30

173	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-嗎啉基-2-側氧乙氧基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.03 (E)	745.43
174	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.13 (E)	648.40
175	(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-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.19 (E)	698.20
176	(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-氟基-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.15 (E)	682.27
177	(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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.28 (E)	706.84
178	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.18 (E)	652.26
179	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.24 (E)	645.06
180	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.28 (E)	677.80
181	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氟基-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.07 (D)	625.33
182	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.18 (E)	653.02
183	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氟-5-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.21 (E)	657.90

184	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.11 (E)	646.90
185	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.26 (D)	700.30
186	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.20 (E)	651.88
187	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.16 (E)	634.33
188	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.16 (D)	646.93
189	(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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.30 (D)	661.30
190	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.92 (D)	614.40
191	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.11 (E)	664.00
192	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(4-氟萘-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	1.25 (E)	661.00
193	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,3-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺	0.97 (E)	600.10
194	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(吡啶-2-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯	1.01 (E)	578.20

	基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺		
197	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(萘-2-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	1.00 (A)	627.15
198	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(萘-1-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.99 (A)	627.14
199	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺	0.88 (A)	595.14
200	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.96 (A)	657.91
201	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.92 (A)	616.02
202	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.95 (A)	661.95
205	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.91 (A)	620.99
206	(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺	0.91 (A)	605.00
207	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環庚基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.00 (A)	625.08
208	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環庚基)-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-哌喃-2-甲醯胺	1.04 (A)	659.00

【0149】

實例195：2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-二氯苯基)((1S,2S)-2-羥基環己基)胺甲醯基)-5-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-嘓喃-3-基)氧基)乙酸

在室溫下，向含於DCM (3 ml)中之中間體102 (373 mg，0.5 mmol，1 eq)之溶液中添加2M TFA (1.20 ml)及將反應混合物在室溫下攪拌3小時。蒸發溶劑。分離呈TFA鹽之產物。LCMS (A)： $t_R = 0.90$ min； $[M+H]^+ = 689.18$ 。

【0150】

實例196：(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-3-(2-羥基乙氧基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-嘓喃-2-甲醯胺

在0°C下，向含於THF (3 ml)中之實例195 (54 mg，0.067 mmol，1 eq)之溶液中添加2M $BH_3 \cdot Me_2S$ 之THF溶液(0.14 ml，4.2 eq)及將反應混合物在室溫下攪拌24小時。添加MeOH (1 ml)及飽和 NH_4Cl 水溶液(15 ml)及將混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用飽和 $NaCl$ 水溶液(10 ml)洗滌及蒸發。將產物藉由LC-MS (I)純化。分離呈無色固體之產物。LCMS (A)： $t_R = 0.90$ min； $[M+H]^+ = 689.17$ 。

【0151】

實例124：(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-嗎啉基-2-側氧乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-嘓喃-2-甲醯胺

在室溫下，向含於DMF (1 ml)中之實例195 (50 mg，0.049 mmol，

1 eq)之溶液中添加HATU (0.040 ml, 2 eq)、嗎啉(9 μ l, 2 eq)及DIPEA (42 μ l, 5 eq)及將反應混合物在室溫下攪拌0.5小時。將反應混合物藉由LC-MS (I)純化。分離呈無色固體之產物。LCMS (A) : t_R = 0.95 min ; $[M+H]^+ = 757.99$ 。

【0152】 類似於實例124自實例195及對應胺製備下列化合物。

【0153】

實例125 : (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)-2-側氧乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺

LCMS (A) : t_R = 0.86 min ; $[M+H]^+ = 758.19$ 。

【0154】

實例126 : (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-2-側氧乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺

LCMS (A) : t_R = 0.86 min ; $[M+H]^+ = 758.18$ 。

【0155】

實例127 : (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)-2-側氧乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺

步驟1 : (2R,3R,4S,5R,6R)-3-(2-(4-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-側氧乙氧基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺係根據針對實例124所述之程序自實例195及4-((第三丁

基二甲基甲矽烷基)氧基)哌啶製備。

LCMS (A) : $t_R = 1.23 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 886.36$ 。

【0156】 步驟2：向含於二噁烷(3 ml)及水(1.45 ml)中之上述甲矽烷基醚(28 mg , 0.032 mmol)之溶液中添加TFA (0.4 ml)及將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。添加乙酸乙酯(10 ml)及飽和 NaHCO_3 水溶液(15 ml)以維持pH 8，分離水相及用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層蒸發。將產物藉由LC-MS (I)純化。分離呈無色固體之產物。LCMS (A) : $t_R = 0.88 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 772.17$ 。

【0157】

實例128：(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-3-(2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧乙氧基)-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺

類似於實例127以2個步驟程序製備此化合物。LCMS (A) : $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 744.09$ 。

【0158】

實例203：(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺

步驟1：在室溫下，向含於DMSO (4 ml)中之中間體6a (0.100 mg , 0.226 mmol , 1 eq)、 K_2CO_3 (0.156 mg , 1.13 mmol)之溶液中添加嗎啉 (0.100 ml , 1.13 mmol)及將反應混合物在130°C下攪拌40小時。添加嗎啉 (0.100 ml)及將混合物攪拌5天。添加乙酸乙酯及飽和 NaH_4Cl 水溶液以維持pH 6至7，分離水相及用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層蒸發。將

產物藉由LC-MS (I)純化。分離呈無色固體之產物。LCMS (A)： $t_R = 0.86$ min； $[M+H]^+ = 511.03$ 。

【0159】 步驟2：根據程序B進行來自步驟1之酸與胺56之醯胺偶合。

LCMS (A)： $t_R = 1.42$ min； $[M+H]^+ = 866.09$ 。

【0160】 步驟3：將來自步驟2之產物根據針對實例127，步驟2所述之程序脫去保護基。

LCMS (A)： $t_R = 1.00$ min； $[M+H]^+ = 712.03$ 。

【0161】

實例 204：(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-((3-羥丙基)胺基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺

實例204係類似於實例203使用氮雜環丁烷代替步驟1中之嗎啉來製備。

LCMS (A)： $t_R = 0.93$ min； $[M+H]^+ = 700.01$ 。

【0162】

II.生物分析

評價化合物之抑制活性(IC₅₀)

化合物之抑制活性係於競爭結合分析中測定。此分光光度法分析量測生物素化之人類Gal-3 (hGal-3)或人類Gal-1 (hGal-1)各自與微板吸附之醣蛋白、去唾液酸胎球蛋白(ASF)之結合(Proc Natl Acad Sci U S A. 2013年3月26日；110(13):5052-7)。或者，及較佳地，可使用人類Gal-1形式，其中所有六個半胱胺酸經絲胺酸取代。

【0163】 簡言之，將化合物於DMSO中連續稀釋(工作稀釋液)。將經ASF塗覆之384孔板用22.8 μL/孔之含生物素化之hGal-3或hGal-1之分析緩衝液(即，300至1000 ng/mL生物素化之hGal-3或hGal-1)補充，向其中添加1.2 μL化合物工作稀釋液並混合。

【0164】 將板在4℃下培育3小時，然後用冷分析緩衝液(3 x 50 μL)洗滌，在4℃下與25 μL/孔之鏈黴抗生物素蛋白(streptavidin)-過氧化物酶溶液(於分析緩衝液中稀釋至80 ng/mL)培育1小時，接著利用分析緩衝液(3 x 50 μL)進一步洗滌步驟。最後，添加25 μL/孔之ABTS受質。於30至45分鐘後記錄OD (410 nm)及計算IC₅₀值。

【0165】 IC₅₀計算值可波動，取決於每日分析性能。此類型之波動為熟習此項技術者已知。以平均值提供來自若干次測量之IC₅₀值。

表2 –對hGal-3之活性(IC₅₀，單位μM)：

實例	Gal-3 IC ₅₀ [μM]	實例	Gal-3 IC ₅₀ [μM]	實例	Gal-3 IC ₅₀ [μM]	實例	Gal-3 IC ₅₀ [μM]
1	0.154	2	0.301	3	0.471	4	0.677
5	0.174	6	0.071	7	0.057	8	0.169
9	0.147	10	0.122	11	0.055	12	0.052
13	0.255	14	0.564	15	0.419	16	0.476
17	0.281	18	0.179	19	0.403	20	0.352
21	0.112	22	0.167	23	0.403	24	0.294
25	0.280	26	0.159	27	0.264	28	0.165
29	0.232	30	0.575	31	0.311	32	0.122
33	0.127	34	0.069	35	0.210	36	0.231
37	0.337	38	0.207	39	0.224	40	0.199
41	0.464	42	0.212	43	0.076	44	0.179
45	0.421	46	0.160	47	0.151	48	0.344
49	0.129	50	0.053	51	0.058	52	0.191

53	0.868	54	0.020	55	0.031	56	0.042
參考實 例57	1.37	58	0.021	參考實 例59	0.679	60	0.016
參考實 例61	0.511	62	0.141	63	0.138	64	0.123
65	0.196	66	0.095	67	0.042	68	0.044
69	0.084	70	0.090	71	0.143	72	0.031
73	0.069	74	0.044	75	0.050	76	0.042
77	0.037	78	0.026	79	0.062	80	0.025
81	0.073	82	0.017	83	0.026	84	0.025
85	0.035	86	0.111	87	0.007	88	0.013
89	0.010	90	0.026	91	0.147	92	0.018
93	0.020	94	0.031	95	0.016	96	0.014
97	0.013	98	0.033	99	0.032	100	0.073
101	0.036	102	0.043	103	0.025	104	0.019
105	0.014	106	0.056	107	0.317	108	0.024
109	0.017	111	0.158	112	0.008	113	0.018
114	0.049	115	0.025	116	0.026	117	0.038
118	0.026	119	0.030	120	0.021	121	0.019
122	0.043	123	0.085	124	0.012		
125	0.009	126	0.016	127	0.012	128	0.013
129	0.032	130	0.053	131	0.034	132	0.013
133	0.022	134	0.063	135	0.052	136	0.025
137	0.024	138	0.043	139	0.027	140	0.033
141	0.056	142	0.077	143	0.024	144	0.061
145	0.018	146	0.050	147	0.071	148	0.081
149	0.085	150	0.062	151	0.037	152	0.062
153	0.025	154	0.023	155	0.024	156	0.014
157	0.019	158	0.015	159	0.012	160	0.011
161	0.025	162	0.032	163	0.018	164	0.058
165	0.034	166	0.022	167	0.064	168	0.025

169	0.014	170	0.018	171	0.012	172	0.011
173	0.009	174	0.040	175	0.013	176	0.015
177	0.013	178	0.026	179	0.010	180	0.011
181	0.029	182	0.035	183	0.009	184	0.029
185	0.232	186	0.017	187	0.037	188	0.044
189	0.011	190	0.017	191	0.041	192	0.021
193	0.143	194	0.011	195	0.009	196	0.021
197	0.097	198	0.117	199	0.321	200	0.008
201	0.020	202	0.021	203	0.024	204	0.021
205	0.087	206	0.126	207	0.049	208	0.062

表3 -對hGal-1之活性(IC₅₀，單位μM)：

實例	Gal-1 IC ₅₀ [μM]	實例	Gal-1 IC ₅₀ [μM]	實例	Gal-1 IC ₅₀ [μM]	實例	Gal-1 IC ₅₀ [μM]
1	6.495	2	22.8	3	>100	4	>100
5	18.2	6	1.920	7	1.235	8	2.49
9	1.64	10	1.69	11	0.497	12	0.497
13	7.25	14	40.6	15	3.181	16	28.3
17	23.1	18	11.6	19	37.6	20	11.7
21	10.7	22	86.6	23	22.7	24	25.9
25	4.92	26	0.338	27	3.20	28	3.97
29	4.405	30	10.4	31	1.48	32	0.905
33	0.962	34	0.863	35	1.63	36	1.03
37	5.77	38	1.68	39	2.96	40	4.67
41	12.350	42	34.5	43	2.67	44	0.974
45	1.43	46	0.497	47	1.04	48	2.24
49	1.94	50	7.58	51	11.2	52	1.60
53	10.8	54	2.66	55	0.828	56	0.417
參考實 例57	13.2	58	0.729	參考實 例59	6.65	60	0.665
參考實	6.41	62	0.939	63	1.020	64	0.980

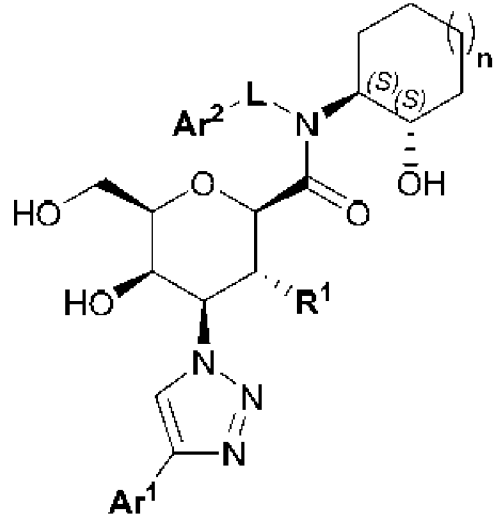
例61							
65	6.770	66	0.534	67	0.610	68	1.170
69	2.570	70	0.615	71	1.310	72	0.058
73	1.545	74	0.161	75	0.259	76	0.901
77	0.140	78	0.192	79	2.110	80	0.383
81	1.320	82	1.160	83	2.320	84	1.900
85	1.690	86	1.850	87	0.173	88	0.157
89	0.076	90	0.358	91	1.540	92	0.340
93	0.163	94	0.254	95	0.398	96	0.403
97	0.266	98	0.169	99	0.377	100	18.630
101	0.800	102	1.240	103	0.238	104	1.185
105	0.136	106	0.143	107	1.200	108	1.575
109	0.100	111	4.220	112	0.150	113	0.520
114	2.010	115	1.000	116	1.950	117	0.978
118	1.480	119	1.830	120	0.422	121	0.449
122	4.750	123	5.880	124	0.226		
125	0.134	126	0.134	127	0.181	128	0.177
129	0.141	130	0.924	131	0.224	132	0.140
133	0.184	134	0.761	135	0.270	136	0.323
137	0.318	138	0.935	139	0.860	140	0.671
141	1.560	142	1.670	143	1.410	144	0.726
145	0.218	146	0.751	147	0.530	148	0.343
149	0.707	150	0.671	151	1.130	152	3.140
153	1.079	154	0.957	155	1.505	156	1.380
157	0.709	158	0.798	159	0.528	160	1.765
161	2.170	162	0.134	163	1.275	164	1.940
165	0.792	166	1.340	167	1.240	168	0.672
169	0.333	170	0.569	171	0.238	172	0.421
173	0.5089	174	0.750	175	0.386	176	0.682
177	0.852	178	0.123	179	0.591	180	1.200
181	0.618	182	0.267	183	0.516	184	0.282

185	1.370	186	0.210	187	0.359	188	1.120
189	0.257	190	0.239	191	1.140	192	1.140
193	0.605	194	2.740	195	0.096	196	0.161
197	6.830	198	>100	199	18.000	200	0.158
201	0.242	202	0.341	203	0.678	204	0.273
205	1.820	206	1.340	207	1.790	208	0.586

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，



式(I)

其中

n表示整數1或2；

Ar¹表示

經單取代、二取代、三取代、四取代或五取代之芳基，其中該等取代基係獨立地選自鹵素；甲基；氰基；甲氧基；三氟甲基；三氟甲氧基；**NR^{N11}R^{N12}**，其中**R^{N11}**表示氫且**R^{N12}**表示羥基-C₂₋₃-烷基，或**R^{N11}**及**R^{N12}**與其所連接之氮原子一起形成選自嗎啉-4-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-1-基之4-至6-員雜環基，其中該4-至6-員雜環基未經取代或經羥基單取代；

5-或6-員雜芳基，其中該5-或6-員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經二取代，其中該等取代基係獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；或

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表示

羥基；

C₁₋₃-烷基；

-O-CO-C₁₋₃-烷基；

-O-CH₂-CH₂-OH；或

-O-CH₂-CO-**R^{1x}**，其中**R^{1x}**表示

-羥基；

嗎啉-4-基；或

-**NR^{N21}R^{N22}**，其中**R^{N21}**及**R^{N22}**與其所連接之氮原子一起形成選自氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-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表示直接鍵、亞甲基或伸乙基；且

Ar²表示

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，或經單取代、二取代或三取代；其中該等取代基獨立地選自C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、-CH₂-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₃-氟烷基、C₁₋₃-氟烷氧基、C₁₋₃-烷氧基、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，其中該等取代基獨立地選自甲基、甲氧基及鹵素；或

萘基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Ar^1 表示苯基，該苯基經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基係獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；

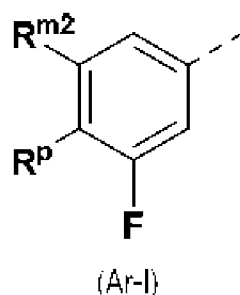
其中該等取代基中之至少一者係於該苯基之間位或對位連接，

其中，若存在，則對位取代基係選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；且

其中，若存在，則間位取代基為鹵素。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Ar^1 表示以下結構之苯基



其中

$\text{R}^{\text{m}2}$ 表示鹵素；且

R^{p} 表示氫、鹵素、甲基、氰基或甲氧基。

【請求項4】

如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 表示甲氧基。

【請求項5】

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L 表示直接鍵。

【請求項6】

如請求項5之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Ar^2 表示

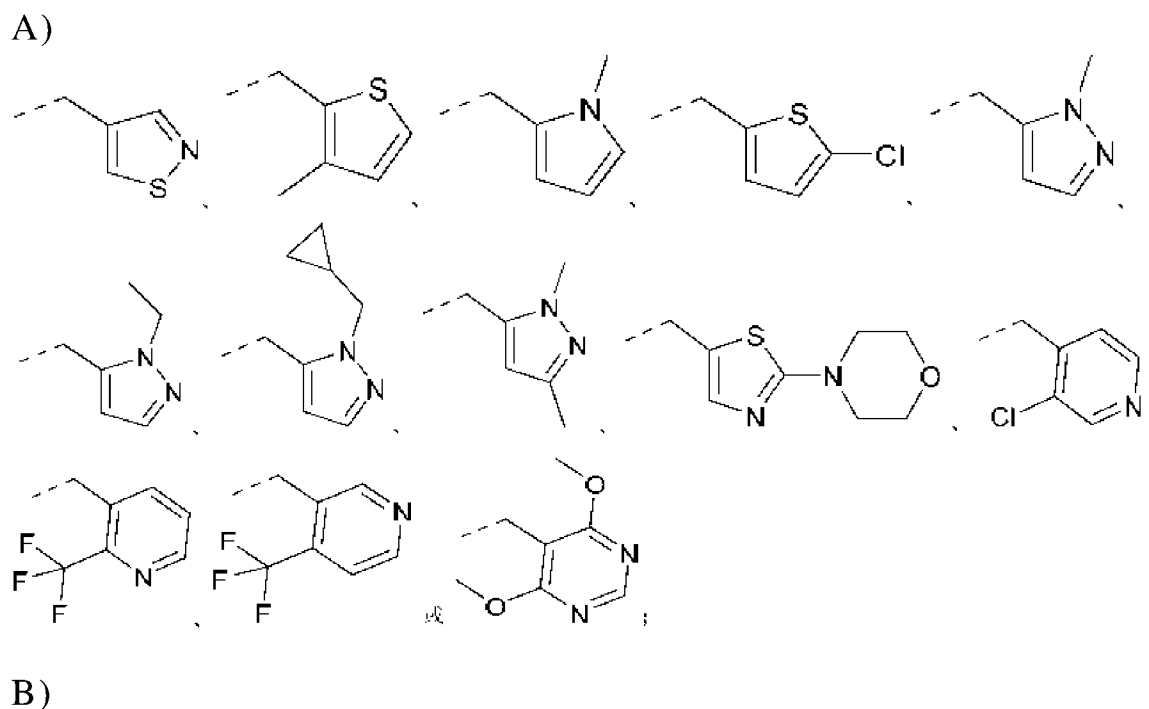
未經取代、經單取代或經二取代之苯基，其中該等取代基係獨立地

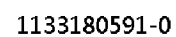
5-或6-員雜芳基，其中該5-或6-員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經二取代，其中該等取代基係獨立地選自C₁₋₄-烷基、-CH₂-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₃-氟烷基、C₁₋₃-烷氧基、鹵素、嗎啉-4-基及胺基。

如請求項5之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar²表示

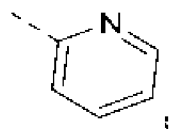
5-或6-員雜芳基，其中該5-或6-員雜芳基獨立地經單取代或經二取代，其中該等取代基係獨立地選自C₁₋₄-烷基及C₁₋₃-氟烷基。

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該片段-**L-Ar²**表示：

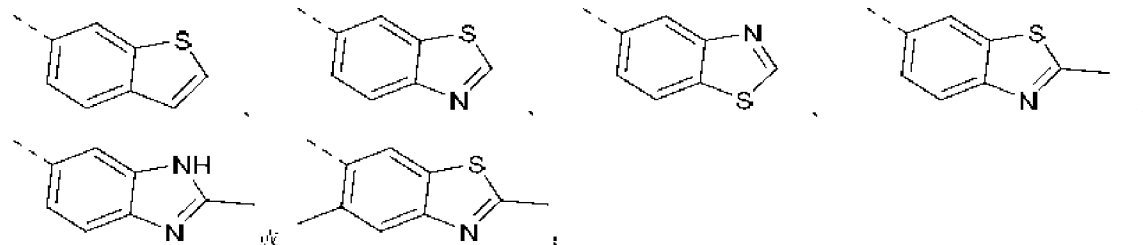




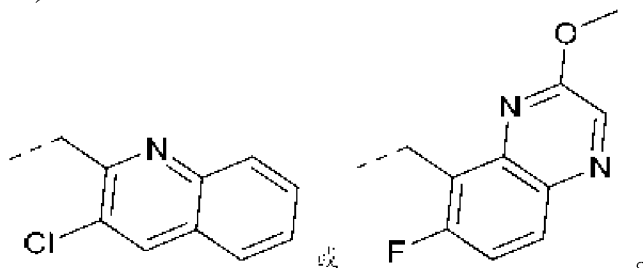
E)



F)



G)



【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中n表示整數1。

【請求項10】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為：

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-苄基-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-乙炔基苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基

環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-苄基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(4-氯苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-氯苄基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-氯苄基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((2-胺基-4-氯噻唑-5-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(異噻唑-4-基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯呋喃-2-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(異噻唑-4-基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫

-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((2-溴噻唑-4-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((2-嗎啉基噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯噻唑-2-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-

甲氧基-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((4-甲基嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((4-氯異噻唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((3-甲基噻吩-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-氯噻吩-2-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((4-甲基噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((2-甲基噻吩-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲氧基苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,6-二甲氧基苄基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑

-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-((1-異丙基-1H-吡唑-5-基)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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苄基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3-基酯；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((6-氟-3-甲氧基喹噁啉-5-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-氯喹啉-2-基)甲基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)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)-3,5-二羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)

四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-2-(((1S,2S)-2-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-N-(((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-N-(((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-N-(((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-(((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-2-甲基苯基)-

1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(甲氧基-d3)-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-(5-氯-2-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-氯-4-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-4-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己

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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-4-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-苯基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(5-氯-2-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-(5-溴-2-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-(4-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-氰基-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(3-(三氟甲基)苯基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氟-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氟-5-甲基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-

甲氧基-N-(間甲苯基)-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-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-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-

2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

氰基-5-甲氧基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四

氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3-氯-5-氰基苯基)((1S,2S)-2-羥基環己基)胺甲醯基)-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)四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)乙酸；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-嗎啉基-2-側氧基乙氧基)四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲

氧基四氫-2H-哌喃-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(4-氟萘-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,3-二氟苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(吡啶-2-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基-N-(萘-2-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-

甲氧基-N-(萘-1-基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氰基苯基)-4-(4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(4-氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環庚基)-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-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環庚基)-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-嗎啉基-2-側氧基乙氧基)-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)-2-側氧基乙氧基)-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)-2-側氧基乙氧基)-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-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-(2-(4-羥基吡啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)-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-3-(2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙氧基)-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-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-甲醯胺；

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-二氯苯基)((1S,2S)-2-羥基環己基)胺甲醯基)-5-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-3-基)氧基)乙酸；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-3-(2-羥基乙氧基)-6-(羥甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-

1-基)四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺；或

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-((3-羥基丙基)胺基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-N-((1S,2S)-2-羥基環己基)-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-哌喃-2-甲醯胺。

【請求項11】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10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12】

如請求項1至8及10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13】

如請求項1至8及10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、心血管疾病及病症、細胞增生疾病及癌症、發炎性及自體免疫疾病及病症、胃腸道疾病及病症、尿道疾病及病症、胰疾病及病症、異常血管生成相關疾病及病症、腦相關疾病及病症、神經病變性疼痛及外周神經病、眼部疾病及病症、急性腎損傷及慢性腎病、間質肺疾病及病症、或移植排斥。

【請求項14】

一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用於預防或治療器官纖維化、肝疾病及病症、心血管疾病

及病症、細胞增生疾病及癌症、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、神經病變性疼痛及外周神經病、眼部疾病及病症、急性腎損傷及慢性腎疾病、間質肺疾病及病症、或移植排斥之藥劑。