



(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 I860392 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：109126970

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 07 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/7056 (2006.01)**C07H19/056 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/08/09

世界智慧財產權組織

PCT/EP2019/071399

(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)；布爾 丹尼爾 BUR, DANIEL (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)；宗布倫 柯奈利亞 ZUMBRUNN,
CORNELIA (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2018/011094A1

WO 2019/089080A1

審查人員：楊婷雅

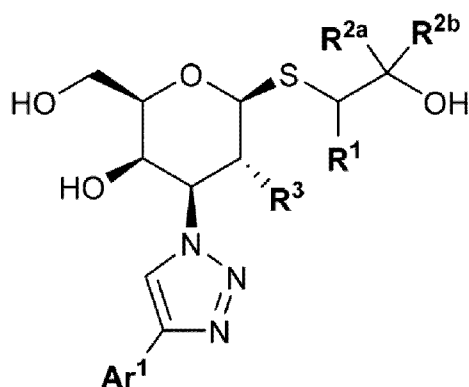
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 226 頁

(54)名稱

(2-乙醯胺基)硫代-β-D-吡喃半乳糖苷衍生物

(57)摘要

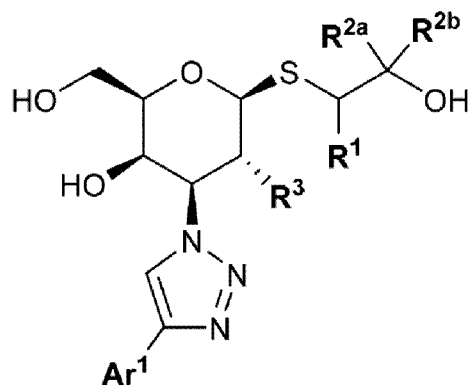
本發明係關於式(I)化合物



式(I)

其中 Ar¹、R¹、R^{2a}、R^{2b} 及 R³ 係如說明書中所述；其製劑；係關於其醫藥學上可接受之鹽；且係關於其作為醫藥品之用途；係關於含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物；且尤其係關於其作為半乳糖凝集素-3 抑制劑之用途。

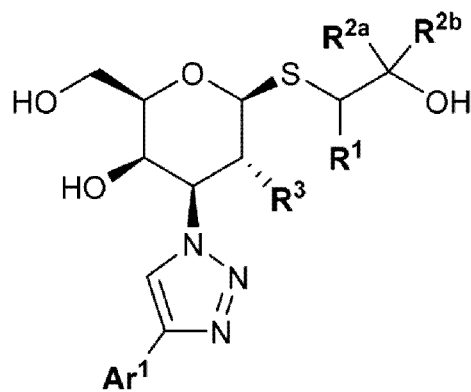
The present invention relates to compounds of Formula (I)



Formula (I)

wherein Ar¹, R¹, R^{2a}, R^{2b}, and R³ 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)



I860392

【發明摘要】

【中文發明名稱】

(2-乙醯胺基)硫代-β-D-吡喃半乳糖苷衍生物

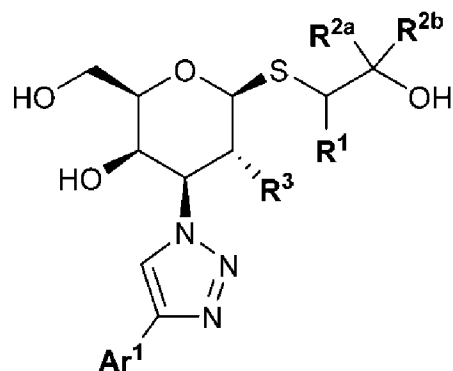
【英文發明名稱】

(2-ACETAMIDYL)THIO-BETA-D-GALACTOPYRANOSIDE

DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式(I)化合物

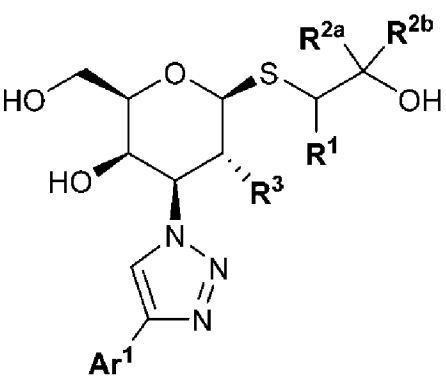


式(I)

其中 Ar^1 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^3 係如說明書中所述；其製劑；係關於其醫藥學上可接受之鹽；且係關於其作為醫藥品之用途；係關於含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物；且尤其係關於其作為半乳糖凝集素-3抑制劑之用途。

【英文】

The present invention relates to compounds of Formula (I)



Formula (I)

wherein Ar¹, R¹, R^{2a}, R^{2b}, and R³ 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.

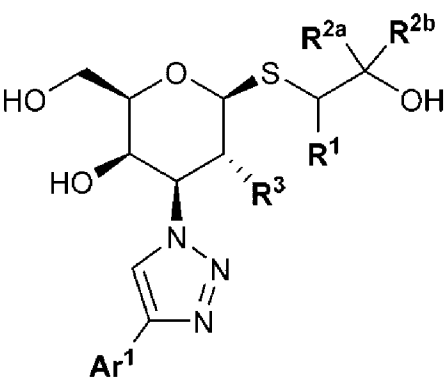
【指定代表圖】

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-乙醯胺基)硫代- β -D-吡喃半乳糖苷衍生物

【英文發明名稱】

(2-ACETAMIDYL)THIO-BETA-D-GALACTOPYRANOSIDE

DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為半乳糖凝集素-3抑制劑之式(I)化合物及其在預防/防治或治療與半乳糖凝集素-3結合至天然配位體相關之疾病及病症中之用途。本發明亦關於相關態樣，包括用於製備該等化合物之方法、含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物及其作為半乳糖凝集素-3抑制劑之醫療用途。式(I)化合物可尤其用作單一藥劑或與一或多種治療劑組合使用。

【先前技術】

【0002】 半乳糖凝集素經定義為基於在其約130個特徵性胺基酸(aa)糖類識別域(CRD)內發現之保守性半乳糖苷結合位點的蛋白質家族(Barondes SH等人, Cell 1994; 76, 597-598)。人類、小鼠及大鼠基因組序列揭示一個哺乳動物基因組中存在至少16種保守性半乳糖凝集素及半乳糖凝集素樣蛋白質(Leffler H.等人, Glycoconj. J. 2002, 19, 433-440)。迄今為止，鑑別出三種半乳糖凝集素子類別：原型半乳糖凝集素，其含有一個糖類識別域(CRD)；嵌合體半乳糖凝集素，其由融合至CRD上之富脯胺酸及甘胺酸短延伸部的不常見串聯重複段組成；及串聯重複型半乳糖凝集素，其含有兩種藉由連接子串聯連接之獨特CRD (Zhong X., Clin Exp

Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203)。由於半乳糖凝集素可以二價或多價方式結合，因此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。經由此機制，半乳糖凝集素調節廣泛多種生物過程(Sundblad V.等人，Histol Histopathol 2011; 26: 247-265)。

【0003】 半乳糖凝集素-3 (Gal-3)，即半乳糖凝集素家族中唯一的嵌合體類型，分子量為32至35 kDa，且由人類中之250個胺基酸殘基、高度保守CRD及非典型N端域(ND)組成。半乳糖凝集素-3為達到高濃度(100 μ M)之單體，但可以低得多之濃度與配位體聚集，該聚集經由尚未被完全理解之低聚合機制由其N末端非CRD區促進(Johannes, L.等人，Journal of Cell Science 2018; 131, jcs208884)。

【0004】 Gal-3廣泛分佈於體內，但表現量在不同器官之間變化。視其細胞外或細胞內定位而定，其可顯現廣泛多樣之生物功能，包括免疫調節、宿主-病原體相互作用、血管生成、細胞遷移、創傷癒合及細胞凋亡(Sundblad V.等人，Histol Histopathol 2011; 26: 247-265)。Gal-3在許多人類腫瘤及諸如以下之單元類型中高度表現：骨髓細胞、發炎性細胞(巨噬細胞、肥大細胞、嗜中性球、T細胞、嗜酸性球等)、纖維母細胞及心肌細胞(Zhong X.等人，Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203)，表明Gal-3參與調節發炎性及纖維變性過程(Henderson NC.等人，Immunological Reviews 2009; 230: 160-171；Sano H.等人，J Immunol. 2000; 165(4):2156-64)。此外，在諸如贅瘤及發炎之某些病理病狀下上調Gal-3蛋白表現量(Chiariotti L.等人，Glycoconjugate Journal 2004 19, 441-449；Farhad M.等人，OncoImmunology 2018, 7:6, e1434467)。

【0005】 有多重證據支援Gal-3在諸如以下之發炎性/自體免疫疾病

發展中的功能性參與：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、糖尿病、斑塊型牛皮癬(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已成為慢性發炎及器官纖維化發展之關鍵參與者，該等器官例如肝(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)，且已成為角膜新血管生成之關鍵參與者(Chen WS. 等人，*Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017, 第58卷，9-20)。另外，發現Gal-3與癥痕瘤組織之皮膚增厚(Arciniegas E. 等人，*The American Journal of dermatopathology* 2019; 41(3):193-204)及全身性硬化症(SSc)相關，尤其與在此類病狀(Taniguchi T. 等人，*J Rheumatol.* 2012, 39(3):539-44)中所觀測到之皮膚纖維化及增生性血管病變相關。發

現Gal-3係在患有慢性腎病(CKD)相關腎衰竭之患者中，且尤其在受糖尿病影響之患者中上調。有趣的是，獲自此患者群體之資料顯示腎小球中Gal-3上調與所觀測到之尿蛋白排泄之間的相關性(Kikuchi Y.等人，Nephrol Dial Transplant. 2004,19(3):602-7)。另外，來自2018之近期的前瞻性研究展現，較高Gal-3血漿水準尤其在患有高血壓之群體中與罹患附帶CKD之風險升高相關(Rebholz CM等人，Kidney Int. 2018 Jan; 93(1): 252-259)。Gal-3在諸如以下之心血管疾病(Zhong X.等人，Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019, 46(3):197-203)中大幅升高：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)、心臟衰竭及栓塞(Nachtigal M.等人，Am J Pathol. 1998; 152(5):1199-208；Gehlken C.等人，Heart Fail Clin. 2018,14(1):75-92；DeRoo EP.等人，Blood. 2015, 125(11):1813-21)。Gal-3血液濃度在肥胖及糖尿病患者中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、周邊動脈疾病、腦血管事件或心肌梗塞)之風險較高相關(Qi-hui-Jin等人，Chin Med J (Engl). 2013,126(11):2109-15)。Gal-3影響腫瘤形成、癌症進展及癌轉移(Vuong L.等人，Cancer Res 2019 (79) (7) 1480-1492)，且顯示出藉由在微型腫瘤環境內作用而發揮促腫瘤因子的作用來抑制免疫監督(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;7(6):e1434467)。在表現高含量之Gal-3的癌症中發現影響甲狀腺、中樞神經系統、舌、乳房、胃癌、頭頸鱗狀細胞、胰臟、膀胱、腎、肝、副甲狀腺、唾液腺之癌症，以及淋巴瘤、癌瘤、非小細胞肺癌、黑素瘤及神

經母細胞瘤 (Sciacchitano S. 等人，Int J Mol Sci 2018 Jan 26,19(2):379)。

【0006】此外，已提出Gal-3抑制可能由於抗發炎作用而有益於治療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)。

【0007】最近，Gal-3抑制劑已顯示出在用於組合免疫療法 (Galectin Therapeutics. Press Release, 2017年2月7日)及特發性肺部纖維化(Galecto Biotech. Press Release, 2017年3月10日)以及NASH肝硬化(2017年12月05日)中時具有積極作用。WO20180209276、WO2018209255及WO20190890080揭示與半乳糖凝集素蛋白質具有結合親和力的用於治療全身性胰島素抗性病症之化合物。因此，單獨或與其他療法組合的Gal-3抑制劑可適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、肝臟疾病及病症、間質性肺部疾病及病症、眼部疾病及病症、細胞增殖性疾病及癌症、發炎性及自體免疫疾病及病症、胃腸道疾病及病症、胰臟疾病及病症、異常血管生成相關疾病及病症、大腦相關疾病及病症、神經痛及周邊神經病變，及/或移植排斥反應。

【0008】若干公開案及專利申請案描述用作抗纖維化劑之Gal-3之合成抑制劑(參見例如WO2005113568、WO2005113569、WO2014067986、WO2016120403、US20140099319、WO2019067702、WO2019075045、WO2014078655、WO2020078807及WO2020078808)。

【0009】Verteramo等人(J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 5, 2012)揭

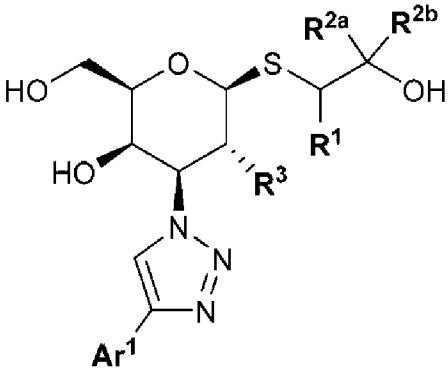
示對使用兩種非對映異構 β -D-吡喃半乳糖苷配位體結合至半乳糖凝集素-3C之配位體的比較性分析，但該兩種非對映異構 β -D-吡喃半乳糖苷配位體與本發明化合物的不同之處在於至少不存在本發明之必選取代基 R^1 。Caldararu等人(Phys. Chem. Chem. Phys. 2019, 21, 18149)使用同一配位體來研究是否有可能自晶體學B-因子獲得可靠的熵。

【發明內容】

【0010】 本發明提供作為半乳糖凝集素-3抑制劑之新穎式(I)化合物。因此，本發明化合物可適用於預防/防治或治療疾病及病症，其中指示對Gal-3結合至其天然碳水化合物配位體的調節。

【實施方式】

【0011】 1)在第一實施例中，本發明係關於一種式(I)化合物，

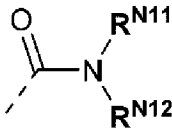


式(I)

其中

R^1 表示

- 以下結構之醯胺基：



其中

R^N 表示

■ $-C_{1-6}$ 烷基；

■ $-CH_2-CH_2-O-C_{1-3}$ 烷基；

■ $-CH_2-C_{1-3}$ 氟烷基(尤其 $-CH_2-CF_3$ 或 $-CH_2-C(CH_3)_2F$)；

■ $-C_{0-2}$ 伸烷基- C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基未經取代，或經氟或甲基單取代或二取代；

■ $-C_{0-2}$ 伸烷基- C_{4-6} 環烷基，其中該 C_{4-6} 環烷基含有一個氧原子；

■ $-CH_2-CH_2-NR^{N21}R^{N22}$ ，其中 R^{N21} 及 R^{N22} 與其所連接之氮原子一起形成選自以下之4員至6員雜環基：氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基及嗎啉-4-基(尤其嗎啉-4-基)；或

■ $-C_{1-2}$ 伸烷基- R^{11} ，其中 R^{11} 表示苯基或5員或6員雜芳基(尤其噻吩基、吡啶基、咪唑基)，其中該苯基或5員或6員雜芳基獨立地未經取代或經甲基單取代；

■ 苯基或5員或6員雜芳基(尤其吡啶基)，其中該苯基或5員或6員雜芳基獨立地未經取代或經甲基單取代；或



且 R^{N12} 表示氫或 C_{1-2} 烷基；

➤ 或 R^{N11} 及 R^{N12} 與其所連接之氮原子一起形成4員至6員雜環基，其選自氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-1-基，其中該4員至6員雜環基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基獨立地為甲基或氟；

➤ 或 R^{N11} 及 R^{N12} 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉-4-基；

➤ 或 R^{N11} 及 R^{N12} 與其所連接之氮原子一起形成部分芳族雙環，其由吡咯啉-1-基或哌啉-1-基組成，其中該吡咯啉或哌啉稠合至苯環；(尤其該雙環為吲哚啉-1-基)；

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)，其中取代基獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；

[其中尤其該等取代基中之至少一者連接在該苯基之間位或對位；其中若存在，則處於對位之此類取代基較佳地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；且若存在，則處於間位之此類取代基較佳為鹵素]；或

➤ 5員或6員雜芳基(尤其噻唑基或吡啶基)，其中該5員或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；

● **R^{2a}**表示氫；且**R^{2b}**表示

➤ -C₂₋₄烷基(尤其乙基)，

➤ -C₀₋₁伸烷基-**Ar^{2b}**，其中**Ar^{2b}**表示苯基或5員或6員雜芳基(尤其1H-吡啶-3-基)，其中該苯基或5員或6員雜芳基獨立地未經取代，或經甲基單取代或二取代；

● 或**R^{2a}**及**R^{2b}**皆表示氫、甲基、乙基或正丙基；

● 或**R^{2a}**及**R^{2b}**與其所連接之碳原子一起形成3員至6員環，其選自

➤ C₃₋₆環伸烷基，其中該C₃₋₆環伸烷基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基獨立地為甲基或氟；

➤ 四氫-2H-吡喃-4,4-二基，其未經取代、經甲基二取代或四取代；
或

➤ 哌啶-4,4-二基、吡咯啶-3,3-二基或氮雜環丁烷-3,3-二基，其中該哌啶、吡咯啶或氮雜環丁烷之氮獨立地未經取代或經-C₁₋₃烷基、-C₀₋₂伸

烷基- C_{3-6} 環烷基或- $L-R^{N2}$ 取代，其中

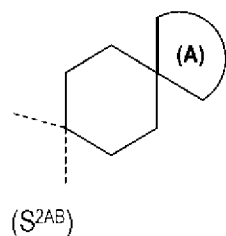
■ - L -表示- $CO-$ 、- SO_2- 、*- $CO-NH-$ 、*- $CO-O-$ 或*- SO_2-NH- ，及

■ R^{N2} 表示- C_{1-3} 烷基或- C_{0-2} 伸烷基- C_{3-6} 環烷基；

(尤其該哌啶未經取代或經以下取代：甲基、- $CO-$ 甲基、- $CO-O-$ 甲基、- $CO-NH-$ 環丙基、- SO_2- 甲基、- SO_2- 環丙基或- SO_2-NH- 甲基；且該氮雜環丁烷經- $CO-O-$ 甲基取代)；

其中在上述基團中，星號指示連接至分子之其餘部分之鍵；或

● R^{2a} 及 R^{2b} 與其所連接之碳原子一起形成結構(S^{2AB})之螺-雙環環系統



其中環(A)表示3員至6員非芳族碳環，其中該3員至6員非芳族碳環視情況含有一個環氧原子且其中該3員至6員非芳族碳環未經取代或經氟二取代；且

R^3 表示羥基或 C_{1-3} 烷氧基(尤其甲氧基)。

【0012】 式(I)化合物含有五個立體對稱或不對稱中心，其定位於四氫吡喃部分上且呈如針對式(I)所繪製之絕對組態。另外，式(I)化合物含有至少一個且可能更多個其他立體對稱或不對稱中心，諸如一或多個額外不對稱碳原子。因此，式(I)化合物可以立體異構體之混合物形式或較佳以純立體異構體形式存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術者所已知之方式來分離。

【0013】 倘若特定化合物(或通用結構)經指定為呈某一絕對組態，

例如經指定為(R)-或(S)-對映異構體，此類名稱應理解為係指呈富集、尤其基本上純淨之對映異構形式的各別化合物(或通用結構)。同樣，倘若化合物中的特定不對稱中心經指定為呈(R)-或(S)-組態或呈某一相對組態，則此類名稱應理解為係指相對於該不對稱中心之各別組態呈富集、尤其基本上純淨形式之化合物。

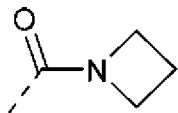
【0014】 在本發明之上下文中，應理解當在立體異構體之情形下使用時，術語「富集」意謂相對於各別其他立體異構體/各別其他立體異構體之全部，各別立體異構體以至少70:30、尤其至少90:10 (亦即純度為至少70重量%，尤其至少90重量%)之比率存在。

【0015】 在本發明之上下文中，應理解當在立體異構體之情形下使用時，術語「基本上純淨」意謂相對於各別其他立體異構體/各別其他立體異構體之全部，各別立體異構體以至少95重量%、尤其至少99重量%之純度存在。

【0016】 本發明亦包括同位素標記、尤其²H (氘)標記之根據實施例1)至25)之式(I)化合物，除了一或多個原子各自經具有相同原子數但原子質量不同於通常在自然界中發現之原子質量的原子置換以外，該等化合物與式(I)化合物一致。同位素標記、尤其²H (氘)標記之式(I)、(II)及(III)之化合物及其鹽在本發明之範疇內。用較重同位素²H (氘)取代氫可產生較大代謝穩定性，使得例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，或可引起對細胞色素P450酶之抑制降低，從而產生例如經改良安全概況。在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用一或多個氘原子標記。在一子實施例中，式(I)化合物完全未經同位素標記。同位素標記之式(I)化合物可以類似於下文所述之方法，但使用適合試劑或起始物質

之適當同位素變體來製備。

【0017】 在本專利申請案中，繪製為點線之鍵展示所繪製之基團之連接點。舉例而言，下文繪製之基團



為氮雜環丁烷-1-羰基。

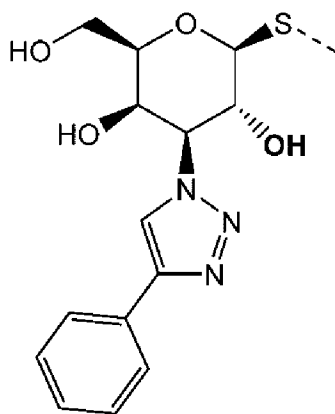
【0018】 在化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及其類似物使用複數形式的情況下，此亦意欲意謂單一化合物、鹽或其類似物。

【0019】 適當及方便時，對根據實施例1)至25)之式(I)化合物的任何提及應理解為亦提及此類化合物之鹽(及尤其醫藥學上可接受之鹽)。

【0020】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保持本發明化合物之所需生物活性且展現最小非預期毒理學作用之鹽。取決於本發明化合物中存在之鹼性及/或酸性基團，該等鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽。參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Wiley-VCH, 2008及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」, Johan Wouters及Luc Quéré (編), RSC Publishing, 2012以供參考。

【0021】 本文所提供之定義意欲統一應用於如實施例1)至19)中之任一者所定義之式(I)化合物，且細節上做必要修改後，在整個說明書及申請專利範圍中除非另外明確地陳述，否則定義提供更寬或更窄定義。應充分理解，獨立於如本文所定義之任何或所有其他術語之任何定義或較佳定義(且與其組合)，術語之定義或較佳定義界定且可替換各別術語。

【0022】 在本專利申請案中，化合物使用IUPAC命名法命名，但亦可使用碳水化合物命名法命名。因此，部分：



可命名為(2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-三基，或替代地命名為1,3-二-去氧-3-[4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷-1-三基，其中攜帶作為與分子之其餘部分之連接點的硫原子之碳原子的絕對組態分別呈(2S)-組態、β-組態。例如，化合物(S)-2-(1-(環丙基磺醯基)-4-羥基哌啶-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺應被理解為亦係指：1,3-二-去氧-1-((2-(1-(環丙基磺醯基)-4-羥基哌啶-4-基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺)-(S)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷。

【0023】 當取代基經表示為任選的時，應理解，此類取代基可不存在(亦即，各別殘基相對於此類任選取代基為未經取代的)，在此情況下，所有具有游離價數之位置(此類任選取代基可能已經連接至該等位置；諸如(例如)在芳環中，具有游離價數之環碳原子及/或環氮原子)在適當時經氫取代。同樣地，倘若術語「視情況」用於(環)雜原子之情形下，則該術語意謂各別任選雜原子或類似者不存在(亦即，某一部分不含有雜原子/係碳環/或類似者)，或各別任選雜原子或類似者係如所明確定義而存在。若各別實施例或申請專利範圍中未另外明確地定義，則本文所定義之基團未

經取代。

【0024】術語「鹵素」意謂氟、氯或溴，較佳氟或氯。

【0025】單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至六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各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之烷基。舉例而言， C_{1-6} 烷基含有一個至六個碳原子。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。為避免任何疑義，倘若基團被稱為例如丙基或丁基，則其分別意謂正丙基、正丁基。倘若 R^{N11} 表示「 $-C_{1-6}$ 烷基」，則術語較佳意謂甲基、乙基、異丙基、異丁基、戊-3-基、2,2-二甲基-丙基或3,3-二甲基-丁基。

【0026】單獨或組合使用之術語「 $-C_{x-y}$ 伸烷基-」係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之二價鍵烷基。術語「 $-C_{0-y}$ 伸烷基-」係指直接鍵，或係指如先前所定義之 $-(C_{1-y})$ 伸烷基-。較佳地， $-C_{1-y}$ 伸烷基之連接點呈1,1-二基、1,2-二基或1,3-二基配置。較佳地， $-C_{2-y}$ 伸烷基之連接點呈1,2-二基或1,3-二基配置。倘若 C_{0-y} 伸烷基與另一取代基組合使用，則該術語意謂該取代基經由 C_{1-y} 伸烷基連接至分子之其餘部分，或其直接附接至分子之其餘部分(亦即， C_0 伸烷基表示將該取代基連接至分子其餘部分之直接鍵)。若未另外明確指示，則伸烷基- C_2H_4 -係指 $-CH_2-CH_2-$ 。

【0027】單獨或組合使用之術語「烯基」係指含有兩個至五個碳原子及一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。術語「 C_{x-y} 烯基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之烯基。舉例而言， C_{2-5} 烯基含有兩個至五個碳原子。

【0028】單獨或組合使用之術語「氟烷基」係指如先前所定義之含

有一個至三個碳原子之烷基，其中一或多個(及可能所有)氫原子已經氟置換。術語「 C_{x-y} 氟烷基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之氟烷基。舉例而言， C_{1-3} 氟烷基含有一個至三個碳原子，其中一個至七個氫原子已經氟置換。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 C_1 氟烷基，諸如三氟甲基。

【0029】單獨或組合使用之術語「氟烷氧基」係指如先前所定義之含有一個至三個碳原子之烷氧基，其中一或多個(及可能所有)氫原子已經氟置換。術語「 C_{x-y} 氟烷氧基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之氟烷氧基。舉例而言， C_{1-3} 氟烷氧基含有一個至三個碳原子，其中一個至七個氫原子已經氟置換。氟烷氧基基團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。

【0030】單獨或組合使用之術語「環烷基」尤其係指飽和單環或係指含有三個至八個碳原子之稠合、橋接或螺-雙環烴環。術語「 C_{x-y} 環烷基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之環烷基。舉例而言， C_{3-6} -環烷基含有三個至六個碳原子。環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0031】術語「含有環氧原子之 C_{x-y} 環烷基」係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之環烷基，其中該 C_{x-y} 環烷基之一個環碳原子經氧原子置換。此類基團未經取代或如明確定義經取代。實例尤其為氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫吡喃基。特定「 C_{4-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基含有一個環氧原子」為四氫-2H-吡喃-4-基。

【0032】單獨或組合使用之術語「 $-C_{x-y}$ 環伸烷基-」係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之二價鍵環烷基。較佳地，任何二價鍵環烷基之連接點呈1,1-二基配置。實例為環丙烷-1,1-二基、環丁烷-1,1-二基、環戊烷-1,1-二基及環己烷-1,1-二基，較佳為環己烷-1,1-二基。倘若「 R^{2a} 及 R^{2b} 」與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環伸烷基，其中該 C_{3-6} 環伸烷基獨立地未經取代、經單取代或二取代，則該術語尤其係指未經取代或如明確定義經取代之上列基團；特定實例為環丁烷-1,1-二基、環戊烷-1,1-二基、環己烷-1,1-二基、3,3-二氟環丁烷-1,1-二基、4,4-二甲基環己烷-1,1-二基或4,4-二氟環己烷-1,1-二基；尤其4,4-二氟環己烷-1,1-二基。

【0033】單獨或組合使用之術語「烷基氧基」係指烷基-O-基團，其中該烷基係如先前所定義。術語「 C_{x-y} 烷基氧基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之烷基氧基。較佳為乙氧基且尤其為甲氧基。倘若 R^3 表示「 C_{1-3} 烷基氧基」，則該術語較佳意謂甲氧基或乙氧基，尤其甲氧基。

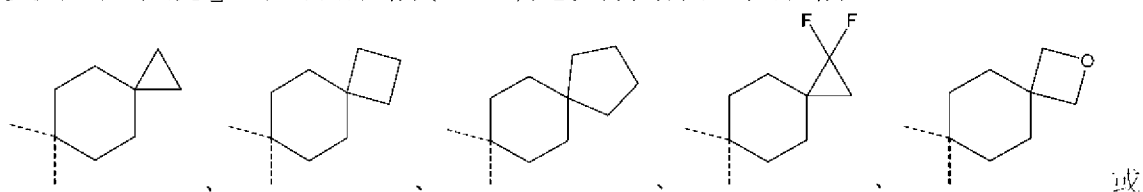
【0034】單獨或組合使用且若未以更廣或更窄方式明確定義，則術語「雜環基」係指含有一或兩個環雜原子之飽和或不飽和非芳族單環烴環，該等環雜原子獨立地選自氮、硫及氧(尤其一個氧原子、一個硫原子、一個氮原子、兩個氮原子、兩個氧原子、一個氮原子及一個氧原子)。術語「 C_{x-y} 雜環基」係指含有x至y個環原子之此類雜環。雜環基未經取代或如明確定義經取代。

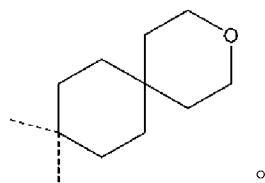
【0035】單獨或組合使用之術語「芳基」意謂苯基或萘基，較佳苯基，其中該芳基未經取代或如明確定義經取代。

【0036】單獨或組合使用且若未以更廣或更窄方式明確定義，則術

語「雜芳基」意謂含有一個至最多四個雜原子之5員至10員單環或雙環芳環，該等雜原子各自獨立地選自氧、氮及硫。此類雜芳基之代表性實例為5員雜芳基，諸如呋喃基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基、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、噻吩基、吡嗪基；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、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并呋二唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啶基、吡啶基、喹啉基、喹啶基、酞嗪基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻吩基及咪唑并噻唑基。上文所提及之雜芳基未經取代或如明確定義般經取代。對於表示「5員或6員雜芳基」之取代基 R^{11} ，該術語尤其意謂噻吩基、吡啶基、咪唑基；尤其噻吩-2-基、吡啶-2-基、1*H*-咪唑-4-基。倘若 R^{N11} 表示「5員或6員雜芳基」，該術語意謂以上列出之基團，尤其吡啶基；尤其吡啶-2-基或吡啶-3-基；其中該5員或6員雜芳基未經取代或如明確定義經取代。倘若 Ar^1 表示「5員或6員雜芳基」，該術語意謂以上列出之基團，尤其吡啶基或噻唑基；尤其噻唑-2-基或吡啶-3-基；其中該5員或6員雜芳基未經取代或如明確定義經取代。

【0037】倘若 R^{2a} 及 R^{2b} 與其所連接之碳原子一起形成「結構(S^{2AB})之螺-雙環系統」，此類結構(S^{2AB})尤其係指以下結構：





【0038】術語「氰基」係指基團-CN。

【0039】術語「側氧基」係指基團=O，其較佳連接於鏈或如例如羰基-(CO)-或磺醯基-(SO₂)-中之環碳或硫原子。

【0040】其中「**R^{N11}**及**R^{N12}**與其所連接之氮原子一起形成部分芳族雙環，其由吡咯啉-1-基或哌啉-1-基組成，其中該吡咯啉或哌啉與苯環稠合」的雙環之實例為吲哚啉-1-基、異吲哚啉-2-基、3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基及3,4-二氫喹啉-1(2H)-基，尤其吲哚啉-1-基。

【0041】其中「**R^{N11}**及**R^{N12}**與其所連接之氮原子一起形成4員至6員雜環基，其選自氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-1-基，其中該4員至6員雜環基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基獨立地為甲基或氟」之雜環基的實例尤其為：氮雜環丁烷-1-基，其未經取代，或在位置2或3經甲基單取代，或在位置3經氟二取代；吡咯啉-1-基，其未經取代，或在位置3經氟二取代；哌啉-1-基，其未經取代，或在位置3或4經氟二取代。

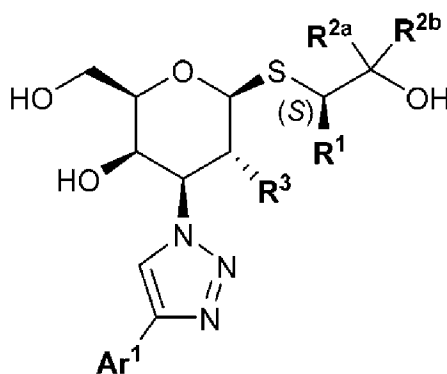
【0042】當使用詞語「在……之間」描述數值範圍時，應理解，所指示範圍之端點明確包括於該範圍中。舉例而言：若溫度範圍描述為在40℃與80℃之間，則此意謂在該範圍內包括端點40℃及80℃；或若變數定義為1與4之間的一整數，則此意謂該變數為整數1、2、3或4。

【0043】除非關於溫度使用，否則位於數值「X」之前的術語「約」在本申請案中係指自X減10% X延伸至X加10% X的區間且較佳指自X減5% X延伸至X加5% X的區間。在溫度之特定情況下，位於溫度

「Y」之前的術語「約」在本申請案中係指自溫度Y減10°C延伸至Y加10°C的區間，且較佳係指自Y減5°C延伸至Y加5°C的區間。此外，如本文所用之術語「室溫」係指約25°C之溫度。

【0044】 本發明之其他實施例呈現於下文：

【0045】 2) 第二實施例係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其亦為式(I_s)化合物，



式(I_s)

其中與基團R¹連接之碳原子呈如式(I_s)中所繪製之絕對組態[亦即，其呈絕對(S)-組態]；

其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³及Ar¹係如實施例1)中所定義。

【0046】 3)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中Ar¹表示經單取代、二取代或三取代之苯基，其中取代基獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；

其中該等取代基中之至少一者連接在該苯基之間位或對位，

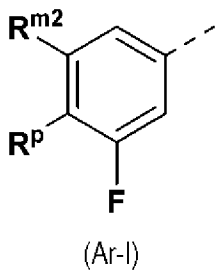
➤ 其中，若存在，則處於對位之取代基較佳選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；及

➤ 其中，若存在，則處於間位之取代基較佳為鹵素。

【0047】 4)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中Ar¹表示經單取代、二取代或三取代之苯基，其中

- 該等取代基中之一者連接在該苯基之間位，其中該取代基為鹵素；且其餘取代基(若存在)為鹵素(尤其氟)；或
 - 該等取代基中之一者連接於該苯基之對位，其中該取代基獨立地選自甲基、氰基及甲氧基；及
- 其餘取代基(若存在)為鹵素(尤其氟)。

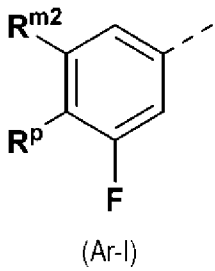
【0048】 5)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中Ar¹表示以下結構之苯基：



其中

- R^{m2}表示氫或氟；及
- 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；及
- R^p表示氫。

【0049】 6)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中Ar¹表示以下結構之苯基：

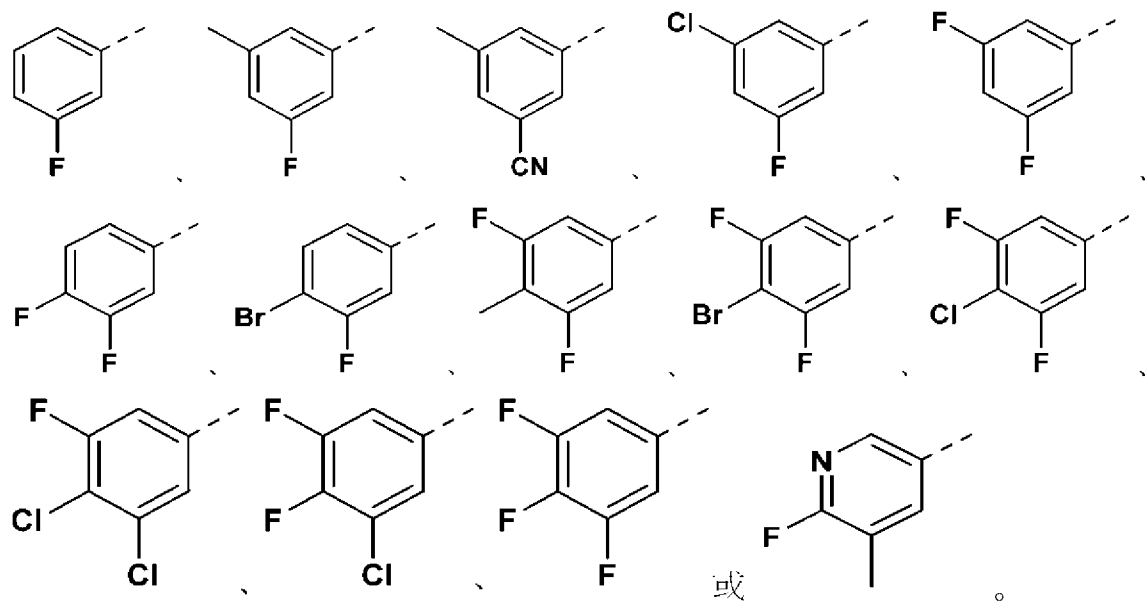


其中

- R^{m2}表示鹵素(尤其氟)；及

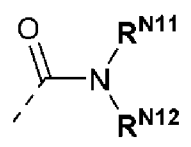
➤ **R^p**表示氫、鹵素(尤其氟或氯)、甲基、氰基或甲氧基(尤其**R^p**表示氟、氯或甲基)。

【0050】 7)另一實施例係關於如實施例1)或2)之化合物，其中**Ar¹**表示：



【0051】 在實施例7)之子實施例中，**Ar¹**表示3,4,5-三氟苯基。

【0052】 8)另一實施例係關於根據實施例1)至7)之化合物，其中**R¹**表示以下結構之醯胺基



其中

➤ **R^{N11}**表示

- -C₁₋₆烷基(尤其甲基、乙基、異丁基、2,2-二甲基丙-1-基或3,3-二甲基丁-1-基)；
- -CH₂-CH₂-O-C₁₋₃烷基；
- -CH₂-C₁₋₃氟烷基(尤其-CH₂-CF₃或-CH₂-C(CH₃)₂F)；
- 環丙基、環丁基、-CH₂-環丙基、-CH₂-環戊基、-CH₂-1-氟環戊基

或-CH₂-CH₂-環丙基；

- 3,3-二氟環丁基、-CH₂-3,3-二氟環丁基或4,4-二甲基環己基；
- -CH₂-四氫-2*H*-吡喃-4-基或-CH₂-CH₂-四氫-2*H*-吡喃-4-基；
- 四氫-2*H*-吡喃-4-基或氧雜環丁烷-3-基；
- -CH₂-CH₂-嗎啉-4-基；或
- -CH₂-噻吩基、-CH₂-吡啶基、苄基或-CH₂-1-甲基-1*H*-咪唑-4-基；
- 苯基或吡啶基；或
- ；

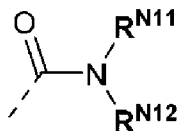
且R^{N12}表示氫或C₁₋₂烷基(尤其甲基)。

➤ 或R^{N11}及R^{N12}與其所連接之氮原子一起形成4員至6員雜環基，其選自氮雜環丁烷-1-基，其未經取代，或在位置2或3經甲基單取代，或在位置3經氟二取代；吡咯啉-1-基，其未經取代，或在位置3經氟二取代；及哌啉-1-基，其未經取代，或在位置3或4經氟或甲基二取代；

➤ 或R^{N11}及R^{N12}與其所連接之氮原子一起形成嗎啉-4-基；

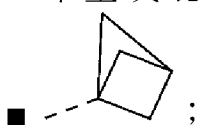
➤ 或R^{N11}及R^{N12}與其所連接之氮原子一起形成吡啶啉-1-基、異吡啶啉-2-基、3,4-二氫異喹啉基-2(1*H*)-基或3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基環(尤其吡啶啉-1-基)。

【0053】 9)另一實施例係關於根據實施例1)至7)之化合物，其中R¹表示以下結構之鹽胺基



其中

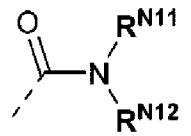
➤ R^{N11}表示

- -C₁₋₆烷基(尤其甲基、乙基、異丁基、2,2-二甲基丙-1-基或3,3-二甲基丁-1-基)；
- -CH₂-C₁₋₃氟烷基(尤其-CH₂-CF₃或-CH₂-C(CH₃)₂F)；
- 環丙基、環丁基、-CH₂-環丙基、-CH₂-環戊基、-CH₂-1-氟環戊基或-CH₂-CH₂-環丙基；
- -CH₂-3,3-二氟環丁基；
- -CH₂-四氫-2*H*-吡喃-4-基或-CH₂-CH₂-四氫-2*H*-吡喃-4-基；
- 四氫-2*H*-吡喃-4-基或氧雜環丁烷-3-基；
- 苺基；
- 苯基或吡啶基；或
- ；

且R^{N12}表示氫或C₁₋₂烷基(尤其甲基)；

- 或R^{N11}及R^{N12}與其所連接之氮原子一起形成4員至6員雜環基，其選自氮雜環丁烷-1-基，其未經取代，或在位置3經氟二取代；吡咯啉-1-基，其未經取代，或在位置3經氟二取代；及哌啉-1-基，其未經取代，或在位置3或4經氟二取代；
- 或R^{N11}及R^{N12}與其所連接之氮原子一起形成嗎啉-4-基；
- 或R^{N11}及R^{N12}與其所連接之氮原子一起形成吡啶-1-基環。

【0054】 10)另一實施例係關於根據實施例1)至7)之化合物，其中R¹表示以下結構之醯胺基



其中

➤ R^{N11} 表示

■ $-C_{1-6}$ 烷基(尤其甲基、乙基、異丁基、2,2-二甲基丙-1-基或3,3-二甲基丁-1-基)；

■ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-C_{1-3}$ 烷基；

■ $-\text{CH}_2-C_{1-3}$ 氟烷基(尤其 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$)；

■ 環丙基、環丁基、 $-\text{CH}_2$ -環丙基、 $-\text{CH}_2$ -環戊基、 $-\text{CH}_2$ -1-氟環戊基或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -環丙基；

■ 3,3-二氟環丁基或 $-\text{CH}_2$ -3,3-二氟環丁基；

■ $-\text{CH}_2$ -四氫-2*H*-吡喃-4-基或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -四氫-2*H*-吡喃-4-基；

■ 四氫-2*H*-吡喃-4-基或氧雜環丁烷-3-基；

■ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -嗎啉-4-基；

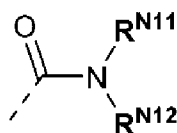
■ $-\text{CH}_2$ -噻吩基、 $-\text{CH}_2$ -吡啶基、苜基或 $-\text{CH}_2$ -1-甲基-1*H*-咪唑-4-基；

或

■ 苯基或吡啶基；

且 R^{N12} 表示氫或 C_{1-2} 烷基(尤其甲基)。

【0055】 11) 另一實施例係關於根據實施例1)至7)之化合物，其中 R^1 表示以下結構之醯胺基



其中

➤ R^{N11} 表示

■ $-C_{1-6}$ 烷基(尤其甲基、乙基、異丁基、2,2-二甲基丙-1-基或3,3-二甲基丁-1-基)；

■ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-C_{1-3}$ 烷基；

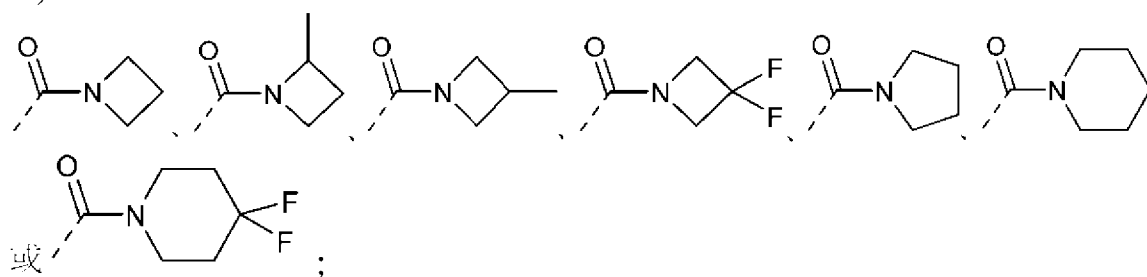
■ $-\text{CH}_2-\text{C}_{1-3}$ -氟烷基(尤其 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$)；或

■ 環丙基、環丁基、 $-\text{CH}_2$ -環丙基、 $-\text{CH}_2$ -環戊基、 $-\text{CH}_2$ -1-氟環戊基或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -環丙基；

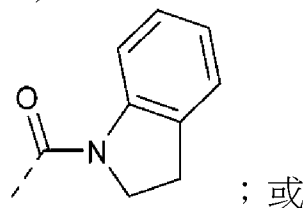
且 $\text{R}^{\text{N}12}$ 表示 C_{1-2} 烷基(尤其甲基)。

【0056】 12)另一實施例係關於根據實施例1)至7)之化合物，其中 R^1 表示

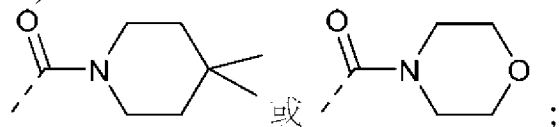
A)



B)



C)



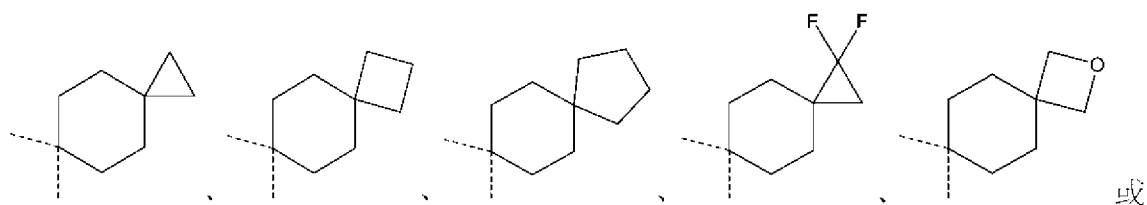
其中以上基團A)至C)中之每一者形成特定子實施例；且其中另一子實施例係指基團A)及/或B)。

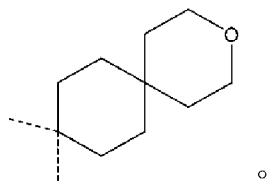
【0057】 13)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一者之化合物，其中

● R^{2a} 表示氫；且 R^{2b} 表示

➤ $-\text{C}_{2-4}$ 烷基(尤其乙基)，

- 苺基；
- 苯基，其未經取代、經甲基單取代或二取代；或
- 5員雜芳基(尤其1*H*-吡唑-3-基)，其未經取代或經甲基單取代；
- 或 R^{2a} 及 R^{2b} 皆表示甲基、乙基或正丙基；
- 或 R^{2a} 及 R^{2b} 與其所連接之碳原子一起形成3員至6員環，其選自
 - C_{4-6} 環伸烷基，其中該環烷基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基獨立地為甲基或氟(尤其環丁烷-1,1-二基、環戊烷-1,1-二基、環己烷-1,1-二基、3,3-二氟環丁烷-1,1-二基、4,4-二氟環己烷-1,1-二基；或另外4,4-二甲基環己烷-1,1-二基)；
 - 四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基；
 - 哌啶-4,4-二基，其中該哌啶之氮未經取代或經以下取代： $-C_{1-3}$ 烷基、 $-CO-C_{1-3}$ 烷基、 $-CO-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CO-NH$ -環丙基、 $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2$ -環丙基或 $-SO_2-NH-C_{1-3}$ 烷基(尤其該哌啶未經取代或經以下取代：甲基、 $-CO$ -甲基、 $-CO$ -甲氧基、 $-CO-NH$ -環丙基、 $-SO_2$ -甲基、 $-SO_2$ -環丙基或 $-SO_2-NH$ -甲基)；
 - 氮雜環丁烷-3,3-二基，其中該氮雜環丁烷之氮經 $-CO-O-C_{1-3}$ 烷基取代(尤其經 $-CO-O$ -甲基取代)；或
 - R^{2a} 及 R^{2b} 與其所連接之碳原子一起形成以下結構之螺-雙環環系統：





【0058】 14)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一者之化合物，其中 R^{2a} 表示氫；且 R^{2b} 表示

- $-C_{2-4}$ 烷基(尤其乙基)；
- 苺基；
- 苯基，其未經取代、經甲基單取代或二取代；或
- 5員雜芳基(尤其1*H*-吡唑-3-基)，其未經取代或經甲基單取代。

【0059】 15)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一者之化合物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 皆表示甲基、乙基或正丙基(尤其甲基)。

【0060】 16)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一者之化合物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 與其所連接之碳原子一起形成4員至6員環，其選自：

➤ C_{4-6} 環伸烷基，其中該環烷基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基獨立地為甲基或氟(尤其環丁烷-1,1-二基、環戊烷-1,1-二基、環己烷-1,1-二基、3,3-二氟環丁烷-1,1-二基、4,4-二氟環己烷-1,1-二基；或另外4,4-二甲基環己烷-1,1-二基)；

➤ 四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基、2,2-二甲基四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基或2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基(尤其四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基)；或

➤ 哌啶-4,4-二基，其中該哌啶之氮未經取代或經以下取代： $-C_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CO}-C_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CO}-\text{O}-C_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CO}-\text{NH}$ -環丙基、 $-\text{SO}_2-C_{1-3}$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ -環丙基或 $-\text{SO}_2-\text{NH}-C_{1-3}$ 烷基(尤其該哌啶未經取代或經以下取代：甲基、 $-\text{CO}$ -甲基、 $-\text{CO}$ -甲氧基、 $-\text{CO}-\text{NH}$ -環丙基、 $-\text{SO}_2$ -甲基、 $-\text{SO}_2$ -環丙基或 $-\text{SO}_2-\text{NH}$ -甲基)。

【0061】 17)另一實施例係關於根據實施例1)至16)中任一者之化合物，其中 R^3 表示甲氧基。

【0062】 18)另一實施例係關於根據實施例1)至16)中任一者之化合物，其中 R^3 表示羥基。

【0063】 19)因此，本發明係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物或由如實施例2)至18)中任一者之特徵進一步限制的此類化合物，考慮到其各別相關性；係關於其醫藥學上可接受之鹽；以及係關於如下文進一步描述之此等化合物之用途。為避免任何疑義，尤其與式(I)化合物相關之以下實施例因此為可能的且意欲且因此以個別化形式特定地揭示：

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

$13+8+6+1$ 、 $13+8+6+2+1$ 、 $13+8+7+1$ 、 $13+8+7+2+1$ 、 $13+9+1$ 、
 $13+9+2+1$ 、 $13+9+3+1$ 、 $13+9+3+2+1$ 、 $13+9+4+1$ 、 $13+9+4+2+1$ 、
 $13+9+5+1$ 、 $13+9+5+2+1$ 、 $13+9+6+1$ 、 $13+9+6+2+1$ 、 $13+9+7+1$ 、
 $13+9+7+2+1$ 、 $13+10+1$ 、 $13+10+2+1$ 、 $13+10+3+1$ 、 $13+10+3+2+1$ 、
 $13+10+4+1$ 、 $13+10+4+2+1$ 、 $13+10+5+1$ 、 $13+10+5+2+1$ 、
 $13+10+6+1$ 、 $13+10+6+2+1$ 、 $13+10+7+1$ 、 $13+10+7+2+1$ 、 $13+11+1$ 、
 $13+11+2+1$ 、 $13+11+3+1$ 、 $13+11+3+2+1$ 、 $13+11+4+1$ 、 $13+11+4+2+1$ 、
 $13+11+5+1$ 、 $13+11+5+2+1$ 、 $13+11+6+1$ 、 $13+11+6+2+1$ 、 $13+11+7+1$ 、
 $13+11+7+2+1$ 、 $13+12+1$ 、 $13+12+2+1$ 、 $13+12+3+1$ 、 $13+12+3+2+1$ 、
 $13+12+4+1$ 、 $13+12+4+2+1$ 、 $13+12+5+1$ 、 $13+12+5+2+1$ 、
 $13+12+6+1$ 、 $13+12+6+2+1$ 、 $13+12+7+1$ 、 $13+12+7+2+1$ 、 $14+1$ 、
 $14+2+1$ 、 $14+3+1$ 、 $14+3+2+1$ 、 $14+4+1$ 、 $14+4+2+1$ 、 $14+5+1$ 、
 $14+5+2+1$ 、 $14+6+1$ 、 $14+6+2+1$ 、 $14+7+1$ 、 $14+7+2+1$ 、 $14+8+1$ 、
 $14+8+2+1$ 、 $14+8+3+1$ 、 $14+8+3+2+1$ 、 $14+8+4+1$ 、 $14+8+4+2+1$ 、
 $14+8+5+1$ 、 $14+8+5+2+1$ 、 $14+8+6+1$ 、 $14+8+6+2+1$ 、 $14+8+7+1$ 、
 $14+8+7+2+1$ 、 $14+9+1$ 、 $14+9+2+1$ 、 $14+9+3+1$ 、 $14+9+3+2+1$ 、
 $14+9+4+1$ 、 $14+9+4+2+1$ 、 $14+9+5+1$ 、 $14+9+5+2+1$ 、 $14+9+6+1$ 、
 $14+9+6+2+1$ 、 $14+9+7+1$ 、 $14+9+7+2+1$ 、 $14+10+1$ 、 $14+10+2+1$ 、
 $14+10+3+1$ 、 $14+10+3+2+1$ 、 $14+10+4+1$ 、 $14+10+4+2+1$ 、
 $14+10+5+1$ 、 $14+10+5+2+1$ 、 $14+10+6+1$ 、 $14+10+6+2+1$ 、
 $14+10+7+1$ 、 $14+10+7+2+1$ 、 $14+11+1$ 、 $14+11+2+1$ 、 $14+11+3+1$ 、
 $14+11+3+2+1$ 、 $14+11+4+1$ 、 $14+11+4+2+1$ 、 $14+11+5+1$ 、
 $14+11+5+2+1$ 、 $14+11+6+1$ 、 $14+11+6+2+1$ 、 $14+11+7+1$ 、

14+11+7+2+1、14+12+1、14+12+2+1、14+12+3+1、14+12+3+2+1、
14+12+4+1、14+12+4+2+1、14+12+5+1、14+12+5+2+1、
14+12+6+1、14+12+6+2+1、14+12+7+1、14+12+7+2+1、15+1、
15+2+1、15+3+1、15+3+2+1、15+4+1、15+4+2+1、15+5+1、
15+5+2+1、15+6+1、15+6+2+1、15+7+1、15+7+2+1、15+8+1、
15+8+2+1、15+8+3+1、15+8+3+2+1、15+8+4+1、15+8+4+2+1、
15+8+5+1、15+8+5+2+1、15+8+6+1、15+8+6+2+1、15+8+7+1、
15+8+7+2+1、15+9+1、15+9+2+1、15+9+3+1、15+9+3+2+1、
15+9+4+1、15+9+4+2+1、15+9+5+1、15+9+5+2+1、15+9+6+1、
15+9+6+2+1、15+9+7+1、15+9+7+2+1、15+10+1、15+10+2+1、
15+10+3+1、15+10+3+2+1、15+10+4+1、15+10+4+2+1、
15+10+5+1、15+10+5+2+1、15+10+6+1、15+10+6+2+1、
15+10+7+1、15+10+7+2+1、15+11+1、15+11+2+1、15+11+3+1、
15+11+3+2+1、15+11+4+1、15+11+4+2+1、15+11+5+1、
15+11+5+2+1、15+11+6+1、15+11+6+2+1、15+11+7+1、
15+11+7+2+1、15+12+1、15+12+2+1、15+12+3+1、15+12+3+2+1、
15+12+4+1、15+12+4+2+1、15+12+5+1、15+12+5+2+1、
15+12+6+1、15+12+6+2+1、15+12+7+1、15+12+7+2+1、16+1、
16+2+1、16+3+1、16+3+2+1、16+4+1、16+4+2+1、16+5+1、
16+5+2+1、16+6+1、16+6+2+1、16+7+1、16+7+2+1、16+8+1、
16+8+2+1、16+8+3+1、16+8+3+2+1、16+8+4+1、16+8+4+2+1、
16+8+5+1、16+8+5+2+1、16+8+6+1、16+8+6+2+1、16+8+7+1、
16+8+7+2+1、16+9+1、16+9+2+1、16+9+3+1、16+9+3+2+1、

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

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

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

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

17+16+9+7+2+1 、 17+16+10+1 、 17+16+10+2+1 、 17+16+10+3+1 、
 17+16+10+3+2+1 、 17+16+10+4+1 、 17+16+10+4+2+1 、
 17+16+10+5+1 、 17+16+10+5+2+1 、 17+16+10+6+1 、
 17+16+10+6+2+1 、 17+16+10+7+1 、 17+16+10+7+2+1 、 17+16+11+1 、
 17+16+11+2+1 、 17+16+11+3+1 、 17+16+11+3+2+1 、 17+16+11+4+1 、
 17+16+11+4+2+1 、 17+16+11+5+1 、 17+16+11+5+2+1 、
 17+16+11+6+1 、 17+16+11+6+2+1 、 17+16+11+7+1 、
 17+16+11+7+2+1 、 17+16+12+1 、 17+16+12+2+1 、 17+16+12+3+1 、
 17+16+12+3+2+1 、 17+16+12+4+1 、 17+16+12+4+2+1 、
 17+16+12+5+1 、 17+16+12+5+2+1 、 17+16+12+6+1 、
 17+16+12+6+2+1 、 17+16+12+7+1 、 17+16+12+7+2+1 。

【0064】 在以上清單中，數字係指根據上文所提供之編號的實施例，而「+」指示與另一實施例之依賴關係。不同個別化實施例藉由逗號隔開。換言之，「13+9+5+1」例如係指實施例13)依據實施例9)，實施例9)依據實施例5)，實施例5)依據實施例1)，亦即實施例「13+9+5+1」對應於由實施例5)、9)及13)之所有特徵進一步限制的根據實施例1)之式(I)化合物。

【0065】 20)另一實施例係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其係選自以下化合物：

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,N,3-三甲基丁醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二乙基-3-羥基-3-甲基丁醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(2-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮；

1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺；

N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-1-(吡啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(2-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮；

1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮；

(S)-N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥

基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(吡啶-1-基)乙-1-酮；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-N-(環戊基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)乙醯胺；

N-(2-環丙基乙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫

-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-((1-氟環戊基)甲基)-N-甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-

(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)乙-1-酮；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺；

(S)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,3-二乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(哌啶

-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(吡咯啉-1-基)丁-1-酮；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)丁醯胺；

N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-(2-甲氧基乙基)-N,3-二甲基丁醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-(2-嗎啉基乙基)丁醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(1-(環丙基磺醯基)-4-羥基哌啶-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺；

N-環丙基-4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺； 及

4-((S)-1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯。

【0066】 21)另一實施例係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其選自以下化合物：

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三

氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,N,3-三
甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-
N,3-二甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二乙基-3-羥
基-3-甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-
((R)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-
((S)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-
(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基
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-基)硫
基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基
哌啶-4-基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-1-(吡啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-((R)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-

2H-吡喃-4-基)-1-((S)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮；

(S)-N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(吡啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-N-(環戊基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲

基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)乙醯胺；

(S)-N-(2-環丙基乙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-

基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-((1-氟環戊基)甲基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-

(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺；

(S)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-

基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,3-二乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-乙基-N-(2-氟-2-甲基丙基)-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(S)-N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(哌啶-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三

氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(吡咯啉-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)丁醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-新戊基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-(2-甲氧基乙基)-N,3-二甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-(2-嗎啉基乙基)丁醯胺；

(2S,3R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(2S,3S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(2S,3R)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基戊-1-酮；

(2S,3S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基戊-1-酮；

(2S,3R)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(2S,3S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(2S,3R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

(2S,3S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

(2S,3R)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-4-苯基丁-1-酮；

(2S,3S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-

基)硫基)-3-羥基-4-苯基丁-1-酮；

(2S,3R)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

(2S,3S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(1-(環丙基磺醯基)-4-羥基哌啶-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺； 及

4-((S)-1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯。

【0067】 22)除實施例20)中所列之化合物以外，根據實施例1)之其他化合物係選自以下化合物：

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺； 及

(S)-N-環丙基-4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙

基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺。

【0068】 23)除實施例21)中所列之化合物以外，根據實施例1)之其他化合物係選自以下化合物：

(2S,3R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺；

(2S,3S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺；

(2S,3R)-1-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙-1-酮；

(2S,3S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙-1-酮；

(2S,3R)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺；

(2S,3S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺；及

(S)-N-環丙基-4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙

基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺。

【0069】 24)除實施例20)中所列之化合物以外，根據實施例1)之其他化合物係選自以下化合物：

N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)乙醯胺；

二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((S)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基-1-(甲氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯；

N-環丙基-4-((S)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-苯基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-

2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(吡啶-3-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)乙醯胺；

N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(R)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺；

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

5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-((3,3-二氟環丁基)甲基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

2-(((2S,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-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺；

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氰基-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺；

N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羟基四

氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(R)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

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

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-基)硫基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-異丙基-N-甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二甲基丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

N-(2-環丙基乙基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二氟環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-1-嗎啉基乙-1-酮；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(戊-3-基)乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-異丙基乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二氟環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)

硫基)-2-(6-羥基螺[2.5]辛-6-基)乙-1-酮；

1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(1-羥基-4,4-二甲基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(7-羥基螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮；

1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(7-羥基-2-氧螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(8-羥基螺[4.5]癸烷-8-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(9-羥基-3-氧螺[5.5]十一-9-基)乙-1-酮；

1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

2-(1,1-二氟-6-羥基螺[2.5]辛-6-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮； 及

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-

(((2S,3R,4S,5R,6R)-3-乙氧基-5-羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮。

【0070】 25)除實施例21)中所列之化合物以外，根據實施例1)之其他化合物係選自以下化合物：

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)乙醯胺；

二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((S)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基-1-(甲氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯；

N-環丙基-4-((S)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-苯基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三

氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(吡啶-3-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺；

(S)-N- 苈 基 -2-(4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)-N- 乙 基 -2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-((3,3-二氟環丁基)甲基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N- 乙 基 -2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3- 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基

四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氰基-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-1-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-異丙基-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二甲基丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-(2-環丙基乙基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二氟環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-1-嗎啉基乙-1-酮；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(4,4-二甲基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(戊-3-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-異丙基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二甲基丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二氟環丁基)-2-

(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(4,4-二甲基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(6-羥基螺[2.5]辛-6-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(1-羥基-4,4-二甲基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(7-羥基螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(7-羥基-2-氧螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(8-羥基螺[4.5]癸烷-8-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(9-羥基-3-氧螺[5.5]十一-9-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

(2S)-2-(1,1-二氟-6-羥基螺[2.5]辛-6-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；及

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3-乙氧基-5-羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮。

【0071】 根據實施例1)至25)之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥劑，例如以用於腸內(尤其諸如以錠劑或膠囊形式)或非經腸投與(包括局部施用或吸入)之醫藥組合物形式。

【0072】 可以任何熟習此項技術者熟知之方式(參見例如 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版 (2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」 [Lippincott Williams & Wilkins出版])藉由使所描述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況與其他有治療價值之物質的組合與適合的無毒、惰性、治療上相容之固

體或液體載劑材料及必要時常用醫藥佐劑一起製成蓋倫投藥劑型(galenical administration form)來實現醫藥組合物之製造。

【0073】 本發明亦係關於一種預防/防治或治療本文所提及之疾病或病症之方法，其包含向個體投與醫藥活性量之根據實施例1)至25)之式(I)化合物。在本發明之子實施例中，所投與量包含於每天1 mg與1000 mg之間。

【0074】 為了避免任何疑義，若化合物描述為適用於預防/防治或治療某些疾病，則此類化合物同樣適用於製備用於預防/防治或治療該等疾病之藥物。同樣，此類化合物亦適於預防/防治或治療此類疾病之方法，該方法包含向有需要之個體(哺乳動物，尤其人類)投與有效量之此類化合物。

【0075】 26)另一實施例係關於如實施例1)至25)中任一者所定義之式(I)化合物，其適用於預防/防治或治療與半乳糖凝集素-3結合至天然配位體相關的疾病及病症。

【0076】 與Gal-3結合於天然配位體之此類疾病及病症尤其為其中Gal-3之生理活性之抑制適用之疾病及病症，諸如Gal-3受體參與其中的疾病，其涉及該疾病之病源學或病理學，或以其他方式與該疾病之至少一種症狀有關。

【0077】 與半乳糖凝集素-3結合至天然配位體有關之疾病或病症可尤其經定義為包括：

- 器官之纖維化，其包含：

➤ 所有形式之肺纖維化(lung / pulmonary fibrosis)，包括所有形式之纖維化間質性肺病，尤其特發性肺纖維化(或者稱為隱原性纖維化肺泡

炎)；繼發於全身性發炎疾病(諸如類風濕性關節炎、硬皮病(全身性硬化症，SSc)、狼瘡(全身性紅斑性狼瘡症，SLE)、多發性肌炎或混合結締組織病(MCTD))之肺纖維化；繼發於類肉瘤病之肺纖維化；醫源性肺纖維化，包括輻射誘導之纖維化；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；

➤ 腎纖維化(renal / kidney fibrosis)，包括由以下引起/與以下相關之腎纖維化：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)絲球體腎炎及繼發於全身性發炎疾病(諸如SLE或SSc)之絲球體腎炎)、糖尿病、局灶性節段性腎絲球硬化症、IgA腎病變、高血壓、腎同種移植及奧爾波特症候群(Alport syndrome)；

➤ 所有形式之肝纖維化(liver / hepatic fibrosis) (與門靜脈高血壓相關或無關)，包括肝硬化、酒精誘導之肝纖維化、非酒精性脂肪變性肝炎、膽管道損傷、原發性膽汁性肝硬化(亦稱為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；

➤ 所有形式之心臟纖維化(heart / cardiac fibrosis)，包括與心血管疾病、心臟衰竭、法布里病(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之腸纖維化及輻射誘導之腸纖維化；

➤ 皮膚纖維化，包括SSc及皮膚癍痕形成；

➤ 頭頸纖維化，包括輻射誘導之頭頸纖維化；

➤ 眼睛/角膜纖維化，包括癍痕形成(例如雷射輔助式原位角膜磨削術或小樑切除術之後遺症)；

➤ 肥厚性癍痕形成及癍痕瘤，包括燒傷誘導或手術肥厚性癍痕形成

及癥痕瘤；

- 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、血管周及動脈纖維化；以及疤痕組織形成、佩洛尼氏疾病(Peyronie's disease)、腹部或腸黏連、膀胱纖維化、鼻腔通道纖維化及纖維母細胞介導之纖維化；

- (急性或慢性)肝臟疾病及病症，包括急性及慢性病毒性肝炎；由關節炎及血管炎引起/與關節炎及血管炎相關之肝硬化；由以下引起/與以下相關之代謝性肝病：關節炎、心肌炎、糖尿病或神經症狀；由以下引起/與以下相關之膽汁鬱積性疾病：高脂質血症、發炎性腸病(IBD)或潰瘍性結腸炎；肝腫瘤；由以下引起/與以下相關之自體免疫肝炎及肝硬化：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、絲球體腎炎、心包炎、自體免疫甲狀腺炎、甲狀腺高能症、多發性肌炎、休格倫症候群(Sjörgen syndrome)、脂層炎、肺泡炎或酒精性脂肪變性；與癡呆相關之肝硬化；與周邊神經病變相關之肝硬化；由口腔癌或食道癌引起/與口腔癌或食道癌相關之肝硬化；由肥胖症、代謝症候群或2型糖尿病引起/與肥胖症、代謝症候群或2型糖尿病相關之非酒精性脂肪肝病(尤其非酒精性脂肪變性肝炎)；肝血管病症(包括布加二氏症候群(Budd-Chiari syndrome)、門靜脈栓塞、肝竇阻塞症候群)；急性及慢性肝衰竭(與門靜脈高血壓相關或無關)；肝功能減退；

- 急性腎損傷及慢性腎病(CKD)[尤其如由改善全球腎病預後組織(KDIGO)規範所定義之1至5期CKD]，尤其由心臟疾病引起或與心臟疾病相關之CKD (特別是此等期之CKD) (亦被稱作心-腎症候群1型及2型)、或

由高血壓引起/與高血壓相關之CKD、或由糖尿病引起/與糖尿病相關之CKD (亦被稱作糖尿病性腎病(DKD)，包括與高血壓相關之DKD，其中此類糖尿病尤其為1型或2型糖尿病)、或由發炎疾病及病症(諸如絲球體腎炎及繼發於全身性發炎疾病(諸如SLE或SSc)之絲球體腎炎、腎小管間質腎炎、血管炎、敗血症、泌尿道感染)或與其相關之CKD、或由多囊性腎病引起或與多囊性腎病相關之CKD、或與阻塞性腎病變(包括結石、良性前列腺增生、前列腺癌、腹膜後骨盆腫瘤)引起或與其相關之CKD，或由與神經病性膀胱疾病相關之症狀引起/與其相關之CKD；以及急性及慢性腎衰竭；

- 心血管病及病症(包括由以下引起/與以下相關之動脈粥樣硬化：高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、炎症、肥胖症、老年化/年齡)； 由以下引起/與以下相關之周邊動脈疾病：高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、老年化/年齡； 深度靜脈栓塞；由肥胖症或癌症引起/與肥胖或癌症相關聯之肺栓塞；由以下引起/與以下相關之主動脈瘤及剝離：老年化/年齡、高血壓、馬方氏症(Marfan syndrome)、先天性心臟病、發炎性或感染性病變； 由以下引起/與以下相關之腦血管疾病：高血壓、心房纖維性顫動、高膽固醇血症、糖尿病、老年化/年齡； 由以下引起/與以下相關之冠心病：高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、老年化/年齡或CKD (尤其如由改善全球腎病預後組織(KDIGO)規範所定義之1至5期CKD)； 由細菌感染引起/與細菌感染相關之風濕性心臟病；心臟及血管腫瘤；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)； 由以下引起/與以下相關之發炎性心臟病：感染、心臟炎、絲球體腎炎、癌症； 心臟衰竭(HF)，其經定義為尤其包括充血性HF，尤其包括收縮性HF/射血分數降

低之HF (HFrEF)，及舒張性HF/射血分數正常之HF (HFpEF)；

- 間質性肺部疾病及病症(包括吸菸相關間質性肺病；與慢性阻塞性肺病相關/由其引起之間質性肺病；與膠原蛋白血管疾病相關之間質性肺炎(包括常見間質性肺炎)，或肺炎)；

- 細胞增殖性疾病及癌症(包括實體腫瘤、實體腫瘤癌轉移、癌瘤、肉瘤、骨髓瘤(及多發性骨髓瘤)、白血病、淋巴瘤、混合類型之癌症、血管纖維瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、脊髓腫瘤及癌細胞之侵襲性轉移)；

- 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(尤其包括敗血症、Q-熱病、哮喘、類風濕性關節炎、多發性硬化、SLE、SSc、多發性肌炎、斑塊型牛皮癬(包括由NASH引起/與NASH相關之牛皮癬)、異位性皮膚炎、發炎性腎病，諸如腎病變(包括糖尿病性腎病變、絲球體腎炎、小管間質性腎炎)、發炎性心臟疾病、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變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性周邊神經病變或皮膚相關病狀；病毒性腦炎；及COVID-19及其後遺症)；

- 胃腸道疾病及病症(包括大腸急躁症(IRS)、發炎性腸病(IRD)、胃炎及異常胰臟分泌)；

- 胰臟疾病及病症(包括例如與囊性纖維化相關之胰臟炎)；

- 異常血管生成相關疾病及病症(包括動脈阻塞)；

- 大腦相關疾病及病症(包括中風及腦出血)；

- 神經痛及周邊神經病變；

- 眼部疾病及病症(包括乾眼病(乾眼症候群)、黃斑部變性(與年齡相關之AMD)、糖尿病相關疾病(糖尿病性視網膜病變)、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、癥痕性類天疱瘡及青光眼(包括與眼內壓升高相關之青光眼及在青光眼濾過手術後之眼部癥痕形成)及角膜血管生成/新血管生成)；及

- 移植排斥反應，其包含移植器官(諸如腎、肝、心臟、肺、胰臟、角膜及皮膚)之排斥反應；由造血幹細胞移植引起之移植物抗宿主疾病；慢性同種異體移植排斥反應及慢性同種異體移植血管病變；及此類移植排斥反應之後遺症。

【0078】 27)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療器官纖維化，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、肥厚性癥痕形成及癥痕瘤；及器官移植之纖維化後遺症。

【0079】 28)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療心血管疾病及病症。

【0080】 29)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療急性腎損傷及慢性腎病(CKD)。

【0081】 30)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療(急性或慢性)肝臟疾病及病症。

【0082】 31)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療間質性肺部疾病及病症。

【0083】 32)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療眼部疾病及病症。

【0084】 33)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療細胞增殖性疾病及癌症。

【0085】 34)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療慢性或急性發炎性及自體免疫疾病及病症。

【0086】 35)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療胃腸道疾病及病症。

【0087】 36)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療胰臟疾病及病症。

【0088】 37)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療異常血管生成相關疾病及病症。

【0089】 38)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療大腦相關疾病及病症。

【0090】 39)另一實施例係關於如實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於預防/防治或治療神經痛及周邊神經病變。

【0091】 40)另一實施例係關於根據實施例26)所使用之式(I)化合物，其中該等化合物用於治療移植排斥反應。

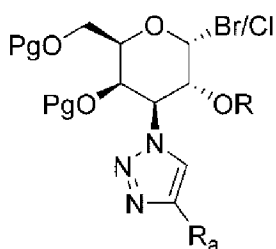
【0092】

式(I)化合物之製備：

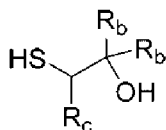
式(I)化合物可藉由熟知之文獻方法，藉由以下給出之方法，藉由以

下實驗部分中給出之方法或藉由類似方法製備。雖然最佳反應條件可隨用所用特定反應物或溶劑而改變，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來決定。在一些情況下，進行以下反應流程及/或反應步驟之次序可變化以促進反應或避免非所需反應產物。在下文概述之反應之一般順序中，通用基團 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 及 Ar^1 係如關於式(I)所定義。本文所用之其他縮寫經明確定義，或係如實驗部分中定義。在一些情況下，通用基團 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 及 Ar^1 可能不與以下流程中所說明之組合體相容且因此將需要使用保護基(Pg)。保護基之使用為此項技術中熟知(參見例如「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Greene、P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。出於此論述之目的，將假定此類保護基視需要存在於適當位置上。在一些情況下，最終產物可進一步例如藉由操縱取代基進行改質以得到新的最終產物。此等操縱可包括(但不限於)熟習此項技術者通常已知之還原、氧化、烷化、醯化、水解及過渡金屬催化之交叉偶合反應。所得化合物亦可以本身已知之方式轉變成鹽、尤其醫藥學上可接受之鹽。

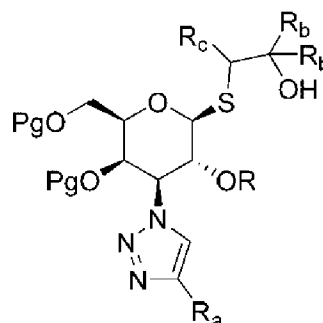
【0093】 本發明之式(I)化合物可根據下文概述之反應之通用順序來製備。僅描述幾種產生式(I)化合物之合成可能性。



結構1



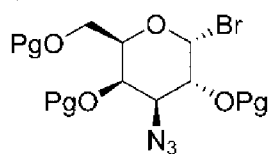
結構2



結構3

【0094】 式(I)化合物係例如藉由使結構1之化合物(其中R為氫、適

合的保護基(Pg)或 R^1 (如式(I)中所定義))與結構2之化合物在諸如EA/水之溶劑中、在相轉移催化條件下、在溴化四丁基銨或硫酸氫四丁基銨及諸如 Na_2CO_3 之鹼的存在下反應來製備(*Chem. Comm.* **2006**, 2379)。替代地, 可使結構1之化合物在THF或DMF中在無水條件下、在NaH存在下與結構2之化合物反應, 得到結構3之化合物。在結構1及3中, 術語Pg表示保護基, 諸如乙醯基、氯-乙醯基、苯甲醯基或苄基或4-氯苄基, 其為熟習此項技術者所熟知。結構1之位置4及6中之羥基可經環狀保護基(諸如亞異丙基、苯亞甲基或雙-第三丁基矽烷基)保護。 R 為氫、適合保護基(Pg)或 R^1 (如式(I)中所定義)。在其中Pg表示醯基保護基之情況下, 此類保護基可在結構1之化合物與結構2之化合物在標準條件下, 例如藉由水或醇在額外溶劑(諸如THF、二噁烷等)存在或不存在下且在鹼(諸如NaOH或LiOH)存在下反應之後裂解。在此類保護基表示苄基之情況下, 保護基可例如在催化劑(諸如Pd/C、含PtO之甲醇、乙酸乙酯、THF等或其混合物)存在下由氫裂解, 或在諸如DCM之溶劑中由 BBR_3 裂解。在Pg為環狀保護基, 諸如亞異丙基、苯亞甲基或雙-第三丁基矽烷基且 R 為氫、適合保護基(Pg)或 R^1 (如式(I)中所定義)的情況下, 結構3之化合物可在酸性條件下使用乙酸水溶液或TFA脫除保護基。



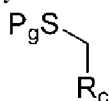
結構4



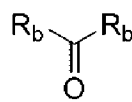
結構5

【0095】 結構1之化合物可例如藉由使結構4之化合物與結構5之化合物在CuI及DIPEA存在下、在諸如THF或DMF之溶劑中反應來製備 (*Click Chemistry in Glycoscience: New Development and Strategies*, 第1

版, **2013**, John Wiley& Sons), 替代地, 該反應可使用銅線圈在諸如THF之溶劑中在商用連續流動反應器(Vapourtec)上進行。結構5之化合物為可商購的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4之化合物可經由熟習此項技術者熟知之方法以3個步驟自呋喃葡萄糖製備(*Carbohydrate Research* **1994**, 251, 33-67)。

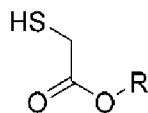


結構6



結構7

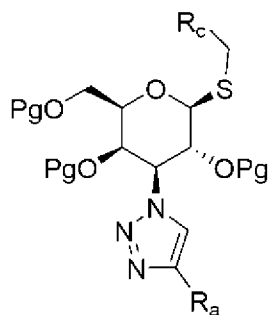
【0096】 結構2之化合物可藉由使結構6之化合物在強鹼(諸如LDA或n-BuLi)存在下於溶劑(諸如THF、二乙醚、甲苯)中在低溫下與結構7之化合物反應來製備(*Chem Lett* **1977**, 471-474)。在結構6中, 術語Pg表示適用於硫醇之保護基, 諸如醯基或四氫吡喃。在此類保護基表示醯基保護基之情況下, 此類保護基可在結構6之化合物與結構7之化合物在標準條件下(例如藉由水或醇在額外溶劑(諸如THF、二噁烷等)存在或不存在下及在鹼(諸如NaOH、LiOH或25% NH₄OH)存在下)反應之後裂解。在其中此類保護基表示四氫吡喃之情況下, 保護基可如下裂解: 使結構6之化合物與結構7之化合物例如藉由AgNO₃在諸如THF/水之溶劑混合物中反應, 接著用NaSH在諸如THF/DCM/水之溶劑混合物中處理銀鹽(*Tetrahedron* **59** 2003, 3853-3861), 可替代地, 可使用三氟化硼、2-巰基乙醇在諸如DCM之溶劑中的組合(*Chem Lett* **1996**, 999-1000)。



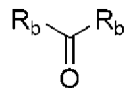
結構6A

【0097】 倘若R_c為酯基, 則結構2之化合物亦可由結構6A之化合物製備, 由此不需要硫醇之保護基(*Chem Lett* **1977**, 471-474)。結構7之化

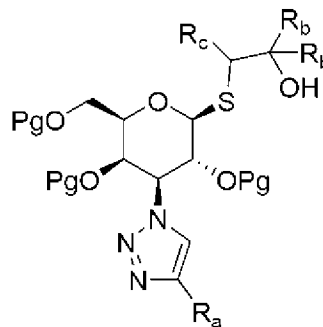
合物及結構6A之化合物為可商購的。



結構8

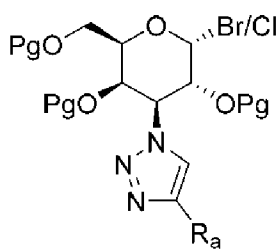


結構7



結構3

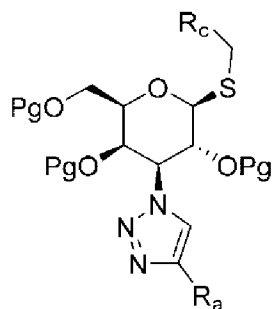
【0098】 結構3之化合物可藉由使結構8之化合物與結構7之化合物在強鹼(諸如LDA或n-BuLi)存在下於溶劑(諸如THF、二乙醚、甲苯)中在低溫(諸如-78°C)下反應來製備(*Chem Lett* **1977**, 471-474)。



結構1



結構9



結構8

【0099】 結構8之化合物可藉由使結構1之化合物與結構9之化合物在先前針對結構2及結構3之化合物之反應所描述之條件下(例如在相轉移催化條件下)、在溴化四丁基銨或四丁基硫酸氫銨及諸如Na₂CO₃之鹼存在下反應來合成(*Chem. Comm.* **2006**, 2379)或在無水條件下、在NaH存在下於THF或DMF中反應來合成。結構9之化合物為可商購的。

【0100】 每當獲得呈立體異構體之混合物形式的式(I)化合物，立體異構體有時可藉由製備型HPLC或更通常藉由對掌性固定相HPLC (諸如，Daicel ChiralCel OJ-H (5-10 μm)管柱、或Daicel ChiralPak IH (5 μm)或AS-H (5 μm)或IB (5 μm)管柱)分離。對掌性HPLC之典型條件為在0.8至

160 mL/min之流動速率下，溶離劑A (CO₂)與溶離劑B (DCM/MeOH，含0.1% Et₂NH之EtOH、MeOH、EtOH)之等度混合物。

【0101】

實驗部分

以下實例說明本發明，但完全不限制其範疇。

【0102】 所有溫度係以℃為單位進行陳述。市售起始物質未經進一步純化即按原樣使用。除非另外指明，否則反應在氮氣氛圍下在rt下發生且在配備有磁性攪拌棒之火焰乾燥之圓底燒瓶中進行。化合物係藉由矽膠急驟層析(Kieselgel 60，60 Å，35至70 μM)、藉由製備型TLC (來自Merck之TLC-培養盤，矽膠60 F₂₅₄)或藉由製備型HPLC/MS或Flashmaster (Büchi或ISCO)純化。本發明描述之化合物的特徵在於¹H-NMR (Bruker Avance II, 400 MHz Ultra Shield™或Brooker Avance III HD, Ascend 500 MHz；化學位移相對於所用溶劑以ppm為單位給出；多峰性：s = 單峰，d = 二重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，quint = 五重峰，hex = 六重峰，hept = 七重峰，m = 多重峰，br = 寬峰，偶合常數係以Hz為單位給出)，及/或其特徵在於LCMS (滯留時間t_R係以min為單位給出；用於質譜之所得分子量係以g/mol為單位給出)或使用下文所列之條件之對掌性HPLC (滯留時間t_R係以min為單位給出)。

【0103】

縮寫(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
AgNO ₃	硝酸銀

AgO ₂	氧化銀
aq.	水溶液
Bu	丁基(諸如於 <i>n</i> BuLi=正丁基鋰中)
CC	矽膠管柱層析
conc.	濃縮
CSA	10-樟腦磺酸
CuI	碘化銅
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIPEA	<i>N</i> -乙基二異丙基胺
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
EtI	碘乙烷
E. coli.	大腸桿菌(<i>Escherichia coli</i>)
EDC HCl	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
eq	(莫耳)當量
Et	乙基
EtOH	乙醇
Et ₂ O	二乙醚
FC	急驟層析

h	小時
HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘
3-氧化六氟磷酸鹽	
HClO ₄	過氯酸
Hept	庚烷
HOBt	1-羥基苯并三唑水合物
HPLC	高效液相層析
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KMnO ₄	高錳酸鉀
LAH	氫化鋰鋁
LDA	二異丙胺基鋰
LC	液相層析
M	莫耳濃度[莫耳L ⁻¹]
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
MS	質譜分析
min.	分鐘
N	常態
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉

NaHMDS	雙-三甲基矽烷基-胺基鈉或六甲基二矽烷胺基鈉
NaOAc	乙酸鈉
NaOMe	甲醇鈉
NaOtBu	第三(三級)丁醇鈉
NaSH	硫化氫鈉
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
NH ₄ Cl	氯化銨
OD	光學密度
o/n	隔夜
org.	有機
p-ABSA	對乙醯胺基苯磺醯疊氮
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
SBr ₂	亞硫醯氯
TBAB	溴化四丁基銨
TBAHS	四丁基硫酸氫銨
TBME	第三丁基甲醚
TBTU	四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N,N-四甲銨
tBu	第三丁基(tert-butyl)=三級丁基(tertiary butyl)

TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMEDA	四甲基乙二胺
TMSCl	氯化三甲基矽烷
TMS-SMe	三甲基(甲硫基)矽烷
TMSOTf	三氟甲磺酸三甲基矽烷酯
T3P	丙基膦酸酐
t _R	滯留時間

【0104】

所使用之特徵化方法：

在下文所描述之生物學分析中測定化合物之抑制活性值。若未另外明確提及，則抑制資料係指經生物素標記之人類Gal-3 (h-Gal3)之結合。

【0105】 使用以下溶離條件獲得LC-MS滯留時間：

【0106】

A) LC-MS (A)：

Zorbax RRHD SB-Aq、1.8μm、2.1×50 mm的管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=水 + 0.04% TFA；溶劑B=乙腈。溶離劑流動速率為4.5 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(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

偵測：210 nm下之UV。

【0107】

B) LC-MS (B)：

Zorbax RRHD SB-Aq、1.8μm、3.0×50 mm的管柱在40℃下恆溫。

兩種溶離溶劑如下：溶劑A=水 + 0.04% TFA；溶劑B=乙腈。溶離劑流動速率為1.6 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(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

偵測：210 nm下之UV。

【0108】

C) LC-MS (C)：

Waters BEH C18、2.5μm、2.1×50 mm的管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=水 + 0.04% TFA；溶劑B=乙腈。溶離劑流動速率為0.8 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

t (min)	0	1.2	1.9	2.1	0
溶劑A (%)	95	5	5	95	95
溶劑B (%)	5	5	95	95	5

偵測：210 nm下之UV。

【0109】

D)對掌性分析型HPLC (I)：

差向異構體混合物之差向異構體的特徵在於對掌性分析型HPLC。各差向異構體混合物之條件不同。使用若干管柱，其皆具有相同尺寸：4.6×250 mm，5 μm。溶離係在等度條件下進行：溶離劑A始終為CO₂，溶離劑B為有機溶劑或其混合物。操作持續2.5至5 min。

【0110】 在此所示之對應表中，提及用於各差向異構體混合物之操

作的管柱類型、B溶劑及長度。

【0111】

E)對掌性分析型HPLC (E)：

Chiralpak OJ-H、5 μm 、4.6 $\times$ 250 mm的管柱在40°C下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH。溶離劑流動速率為5 min內4.0 mL/min。溶離：等度10%之溶劑B及等度90%之溶劑A。偵測：210 nm。

【0112】

F)對掌性分析型HPLC (F)：

Chiralcel OJ-H、5 μm 、4.6 $\times$ 250 mm管柱在40°C下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH。溶離劑流動速率為5 min內4.0 mL/min。溶離：等度15%之溶劑B及等度85%之溶劑A。偵測：ELSD。

【0113】

G)對掌性分析型HPLC (G)：

Chiralpak IC、5 μm 、4.6 $\times$ 250 mm管柱在40°C下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=EtOH。溶離劑流動速率為5 min內4.0 mL/min。溶離：等度35%之溶劑B及等度65%之溶劑A。偵測：210 nm。

【0114】

H)對掌性分析型HPLC (H)：

Chiralcel OJ-H、5 μm 、4.6 $\times$ 250 mm管柱在40°C下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH。溶離劑流動速率為3.5 min內4.0 mL/min。溶離：等度15%之溶劑B及等度85%之溶劑A。偵測：210 nm。

【0115】

J)對掌性分析型HPLC (J)：(是否可以缺少I項?)

Chiralpak IH、5 μm、4.6 × 250 mm管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeCN/EtOH (1/1)。溶離劑流動速率為5 min內4.0 mL/min。溶離：等度20%之溶劑B及等度80%之溶劑A。偵測：210 nm。

【0116】

K)對掌性分析型HPLC (K)：(且此處是否接著為J等?)

Chiralcel OJ-H、5 μm、4.6 × 250 mm管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeCN/EtOH (1/1)。溶離劑流動速率為5 min內4.0 mL/min。溶離：等度30%之溶劑B及等度70%之溶劑A。偵測：210 nm。

【0117】

所使用之非對掌性製備方法：

使用下文所描述之條件進行藉由製備型LC-MS之純化。

【0118】

L)製備型LC-MS (I)：

使用Waters管柱(Waters XBridge C18，10μm OBD，30×75 mm)。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=水+0.5%的25% NH₄OH水溶液；溶劑B=乙腈。溶離劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(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

偵測210 nm。

【0119】

M)製備型LC-MS (II)：

使用Waters管柱(Waters XBridge C18，10μm OBD，30×75 mm)。

兩種溶離溶劑如下：溶劑A=水 + HCOOH 0.5%；溶劑B=乙腈。溶離劑流動速率為75 mL/min，且自溶離開始隨著時間t變化的溶離混合物比例之特徵概述於下表中(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

偵測210 nm。

【0120】

所使用之對掌性製備型HPLC方法：

差向異構體之分離係藉由製備型對掌性管柱層析使用下文所描述之條件進行。

【0121】

N)對掌性製備型HPLC (I)：

使用在40℃下恆溫之ChiralPack OJ-H、5μm、30 × 250mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH。溶離劑流動速率為160 mL/min。使用90%溶劑A及10%溶劑B進行溶離。注射V=2.5 mL，10 mg/mL MeOH。

【0122】

O)對掌性製備型HPLC (II)：

使用在40℃下恆溫之ChiralPack OJ-H、5μm、30 × 250mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH。溶離劑流動速率為160 mL/min。使用85%溶劑A及15%溶劑B進行溶離。注射V=1.0 mL，5

mg/mL MeOH。

【0123】

P)對掌性製備型HPLC (III)：

使用在40℃下恆溫之ChiralPack IC、5 μ m、30 × 250mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=EtOH。溶離劑流動速率為160 mL/min。使用65%溶劑A及35%溶劑B進行溶離。注射V=1.0 mL，10 mg/mL EtOH。

【0124】

Q)對掌性製備型HPLC (IV)：

使用在40℃下恆溫之ChiralCel OJ-H、5 μ m、30 × 250mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH。溶離劑流動速率為160 mL/min。使用85%溶劑A及15%溶劑B進行溶離。注射V=3.5 mL。

【0125】

R)對掌性製備型HPLC (V)：

使用在40℃下恆溫之Chiralpak IH、5 μ m、30 × 250mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B= MeCN/EtOH (1/1)。溶離劑流動速率為160 mL/min。使用80%溶劑A及20%溶劑B進行溶離。注射V=2.0 mL，8 mg/mL，MeCN/EtOH=1/1。

【0126】

S)對掌性製備型HPLC (VI)：

使用在40℃下恆溫之ChiralCel OJ-H、5 μ m、30 × 250mm管柱。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B= MeCN/EtOH (1/1)。溶離劑流動速率為160 mL/min。使用70%溶劑A及30%溶劑B進行溶離。注射V=3.5

mL。

【0127】

中間物之製備

製備以下中間物以用於合成化合物。

【0128】

中間物1

三乙酸(3R,4S,5R,6R)-6-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基四氫-2H-吡喃-2,3,5-三基酯

三乙酸(3R,4S,5R,6R)-6-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基四氫-2H-吡喃-2,3,5-三基酯係由(3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-d][1,3]間二氧雜環戊烯-6-醇，根據來自Ref: *Carbohydrate Research* 1994, 251, 33-67及其中所引用之參考文獻的文獻程序合成。

【0129】

中間物2

二乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基-6-溴四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

三乙酸(3R,4S,5R,6R)-6-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基四氫-2H-吡喃-2,3,5-三基酯

向中間物1 (8.0 g, 21.4 mmol)於DCM (250.0 mL)及EA (25.0 mL)中之溶液中添加溴化鈦(IV) (2.4 g, 64.3 mmol, 3.0當量)。在rt下攪拌反應混合物48 h，用NaOAc (25.0 g, 30.4 mmol, 1.4當量)淬滅且在rt下攪拌1h。將混合物分配於H₂O與DCM之間，分離各層且用DCM (3×)萃取水

層。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，得到淺黃色油狀物。藉由Flash Master (Büchi，120g管柱，分離柱上添加之乾燥產物，Hept/EA 100/0至8/2， $R_f(\text{Hept/EA } 8/2)=0.57$ ，非UV活性，經 KMnO_4 染色)純化粗物質，得到呈無色油狀物之標題化合物(11.4 g，92%)。LC-MS (A) $t_R = 0.91$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394.00. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.73 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 5.52 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 4.97 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1 H), 4.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.21 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 1 H), 4.18 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H)。

【0130】

中間物3

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

向中間物2 (11.4 g，28.3 mmol)於DMF (306.0 mL)中之溶液中添加3,4,5-三氟苯乙炔(4.55 g，28.3 mmol，1.0當量)、CuI (1.6 g，8.48 mmol，0.3當量)及DIPEA (14.5 mL，84.8 mmol，3.0當量)在44℃下攪拌反應混合物17 h。將混合物冷卻至rt，用EA稀釋且過濾。將有機層用 NH_4Cl 飽和水溶液(2×20 mL)、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮溶劑，得到米色固體。藉由Flash Master (ISCO，在管柱上之分離柱上添加之產物，220g管柱，Hept/EA 85/15至50/50，EA於庚烷中(15→50% EA)， $R_f(\text{Hept/EA } 1/1)=0.52$ ，UV活性且經 KMnO_4 染色)純化粗物質，以回收呈白色粉末之中間物3 (11.1 g，72%)。LC-MS (A) $t_R = 1.04$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 552. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (s, 1 H), 7.46

(dd, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 5.84 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, 1 H), 5.64 (d, $J = 1.7$ Hz), 5.34 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 11.4$ Hz, 1 H), 4.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 1 H), 4.16 (dd, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 1 H), 2.09 (s, 6 H), 1.98 (s, 3 H)。

【0131】

中間物4

1-((3R,4S,5R,6R)-2-溴-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-4-基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑

1. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基-6-(甲基硫基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

在rt下將TMS-SMe (2.2 mL, 15.3 mmol, 2.85當量)及分子篩(4Å, 4.0 g)添加至中間物1 (2.0 g, 5.4 mmol)於DCM (26.0 mL)中之溶液中。添加TMS-OTf (0.9 mL, 4.9 mmol, 0.9當量)且在rt下攪拌溶液17 h。將反應混合物用5% Na_2CO_3 水溶液(10.0 mL)淬滅且在rt下攪拌2 h，隨後添加DCM (10.0 mL)及一些水。分離各相，用DCM (1×10.0 mL)萃取水相。將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮以回收粗產物，其藉由矽膠管柱層析(18×2.5 cm，添加於分離柱上之產物，13 mL溶離份，Hept/EA 99/1至3/7， $R_f(\text{Hept/EA } 1/1)=0.62$)純化，得到呈白色晶體之標題化合物(1.7 g, 89%)；LC-MS: $t_R = 0.86$ min, $[\text{M}+1]^{++} = \text{無質量}$ ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.48 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 5.24 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 4.38 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 4.1-4.17 (m, 2 H), 3.94 (td, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1 H), 3.69 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1 H), 2.21 (s,

3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H)。

【0132】

2. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(甲基硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

向二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基-6-(甲基硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯(7.5 g, 20.7 mmol)於DMF (140.0 mL)中之溶液中添加3,4,5-三氟苯基乙炔(5.0 g, 31 mmol, 1.5當量)、CuI (1.18 g, 6.2 mmol, 0.3當量)及DIPEA (10.6 mL, 62.0 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在45℃下攪拌超過17 h, 接著冷卻至rt, 用EA稀釋且過濾。將有機層用NH₄Cl飽和水溶液、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到呈米色固體之粗物質。藉由Flash Master (ISCO, 120g管柱, 流量85 mL/min, Hept/EA 40/640至0/100, R_f(Hept/EA 1/1)=0.29, UV活性且經KMnO₄染色)純化粗物質, 以回收呈白色粉末之所需產物(9.2 g, 86%)。LC-MS: t_R = 1.0 min, [M+1]⁺ = 518.09。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (s, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 5.77 (dd, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 11.0 Hz), 5.63 (d, J = 3.3 Hz), 5.19 (dd, J₁ = 11.1 Hz, J₂ = 3.2 Hz, 1 H), 4.59 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 4.18 (m, 3 H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (s, 3 H)。

【0133】

3. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-(甲基硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二醇

在rt下將NaOMe (1.5 g, 27.4 mmol, 1.5當量)添加至二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(甲基硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯(9.5 g, 18.3 mmol)於 MeOH (400.0 mL)中之懸浮液中，且在rt下繼續攪拌3 h。用1N HCl水溶液中中和混合物且真空移除溶劑。自TBME濕磨，得到呈米色粉末之(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(甲基硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇(7.22 g, >99%)。LC-MS: t_R = 0.66 min, $[M+1]^{++} = 391.96$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.8, (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.81 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.93 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, 1H), 3.723 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)。

【0134】

4. 1-((2R,3R,4S,5R,6S)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-2-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-6-(甲基硫基)四氫-2H-吡喃-4-基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑向(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(甲基硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇(1.0 g, 2.6 mmol)於DMF (20.0 mL)中之經冷卻(0°C)溶液中添加NaH (55%於油中之分散液, 0.39 g, 8.9 mmol, 3.5當量)，且在0°C下攪拌混合物30 min。添加4-氯苄基溴(1.9 g, 8.9 mmol, 3.5當量)，移除冷卻浴且在rt下攪拌反應混合物超過17 h。將混合物用EA稀釋且用NH₄Cl飽和水溶液萃取。有機層用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC/MS(I)純化殘餘物以回收呈白色粉末之標題化合物(1.8 g, 92%)。LC-MS: t_R = 1.3 min, $[M+1]^{++} = 764.12$ 。

【0135】

5. 1-((3R,4S,5R,6R)-2-溴-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)氧基)甲

基)四氫-2H-吡喃-4-基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑(中間物4)

將NBS (0.67 g, 3.76 mmol, 2.0當量)添加至1-((2R,3R,4S,5R,6S)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-2-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-6-(甲基硫基)四氫-2H-吡喃-4-基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑(2.0 g, 1.88 mmol)於THF (130.0 mL)之溶液中。在rt下攪拌反應混合物4 h, 接著用水淬滅且用EA (2×)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以回收呈黃色油狀物之粗中間物4 (1.7 g, >99%), 其不經進一步純化即使用。LC-MS: t_R = 1.30 min, $[M+1]^{++}$ = 797.61。

【0136】

中間物5

1-((2R,3R,4S,5R)-3,5-雙(苄氧基)-2-((苄氧基)甲基)-6-溴四氫-2H-吡喃-4-基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑

中間物5係由中間物1及作為保護基之苄基溴, 根據針對中間物4所描述之程序合成。LC-MS: t_R = 1.26 min, $[M+1]^{++}$ = 694.09。

【0137】

中間物 6

N-異丁基-2-巰基-N-甲基乙醯胺

1. S-(2-(異丁基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)硫乙酸酯

將N-甲基異丁基胺(0.28.mL, 2.32 mmol, 1.2當量)、4-DMAP (0.025 g, 0.2 mmol, 0.1當量)、TEA (1.4 mL, 10 mmol, 5.0當量)及T3P (50%於DCM中, 6.0 mL, 1.5當量)添加至2-(乙醯基硫基)乙酸(95%, 0.3 g, 2.0 mmol)於DCM (20.0 mL)中之經冷卻(0°C)溶液中。將應混合物在rt下攪拌反30 min, 分配於1N NaOH水溶液與EA之間, 且分

離各層。用EA萃取水層，合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (I)純化殘餘物。用EA萃取來自所收集溶離份中之S-(2-(異丁基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)硫乙酸酯，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮溶劑，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.40 g，98%)。LC-MS (A): $t_R = 0.71$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.09。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (s, 1H), 3.87 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.22 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 16.5$ Hz, 2H), 3.09 (s, 1.5 H), 2.97 (s, 1.5 H), 2.40 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 1.94-2.07 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0138】

2. N-異丁基-2-巰基-N-甲基乙醯胺(中間物6)

將1N NaOH水溶液(1.48 mL，1.5當量)添加至S-(2-(異丁基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)硫乙酸酯(0.20 g，1.0 mmol，1.0當量)於MeOH (8.0 mL)中之經冷卻(0°C)溶液中。在rt下攪拌反應混合物10 min，接著用1N HCl水溶液淬滅，且真空移除溶劑。用EA萃取殘餘物，分離各相，且有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空移除溶劑，以回收呈無色油狀物之粗N-異丁基-2-巰基-N-甲基乙醯胺(0.10 g，63%)，其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): $t_R = 0.66$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 162.2。

【0139】

中間物7

中間物7係藉由使用來自文獻(Ref: *Chem Lett* 1977, 471-474及其中所引用之參考文獻)之適合程序製備。

【0140】

3-羥基-2-巰基-3-甲基丁酸第三丁酯(中間物7)

向2-硫烷基乙酸第三丁酯(1.5 g, 10.0 mmol)及TMEDA (3.4 mL, 22.3 mmol, 2.2當量)於THF (50.0 mL)中之經冷卻(-78°C)溶液中逐滴添加LDA (2.0 M於THF/Hept/乙苯中, 11.2 mL, 2.2當量)。在-78°C下攪拌溶液30 min, 接著添加丙酮(0.9 mL, 12.1 mmol, 1.2當量)且在-78°C下繼續攪拌30 min。在-78°C下用NH₄Cl飽和水溶液淬滅反應混合物, 使其升溫至rt且用EA稀釋。分離2相, 有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮溶劑以回收呈黃色油狀物之粗3-羥基-2-巰基-3-甲基丁酸第三丁酯(2.5 g, >99%), 其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+$: 207.09。

【0141】

中間物8**2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-2-巰基乙酸第三丁酯(中間物8)**

中間物8係由2-硫烷基乙酸第三丁酯及1-甲基哌啶-4-酮, 根據針對中間物7之合成所描述之程序合成。LC-MS(A) $t_R = 0.52$ min, $[M+1]^+ = 262.10$ 。

【0142】

中間物9**2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-2-巰基乙酸第三丁酯(中間物9)**

中間物9係由2-硫烷基乙酸第三丁酯及四氫-4H-吡喃-4-酮, 根據針對中間物7之合成所描述之程序合成。LC-MS(A) $t_R = 0.75$ min, $[M+1]^+ = 249.03$ 。

【0143】

中間物10

二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基哌啶-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

1. 4-側氧基哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯

將哌啶-4-酮鹽酸鹽(0.50 g, 3.5 mmol)溶解於DCM (25.0 mL)中，添加氯甲酸2,2,2-三氯-1,1-二甲基乙酯(0.87 g, 3.5 mmol, 1.0當量)，隨後添加DIPEA (1.8 mL, 10.5 mmol, 3.0當量)，且在rt下攪拌反應混合物17 h。再添加DIPEA (1.0 mL, 5.8 mmol)且攪拌反應混合物5 h，接著分配於DCM與水之間。分離各層且用DCM (3×)萃取水層。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到橙色油狀物，其藉由製備型HPLC/MS (I)純化以回收呈白色粉末之4-側氧基哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯(0.434 g, 41%)。LC-MS (A): $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+$: 301.87。

【0144】

2. 4-(2-(第三丁氧基)-1-巯基-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯

向2-硫烷基乙酸第三丁酯(0.12 g, 0.81 mmol)及TMEDA (0.27 mL, 0.81 mmol, 2.2當量)於THF (10.0 mL)中之經冷卻(-78℃)溶液中逐滴添加LDA溶液(1.0 M於THF/庚烷乙苯中, 1.78 mL, 2.2當量)。在-78℃下攪拌溶液10 min。在-78℃下添加4-側氧基哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯(0.27 g, 1.38 mmol, 1.2當量)。15 min之後，在-78℃下用NH₄Cl飽和水溶液淬滅反應混合物，接著使其升溫至室溫，用EA稀釋

且分離各相。有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空移除溶劑以回收呈棕色油狀物之粗物質(0.456 g, >99%)，其未經進一步純化。LC-MS (A): $t_R = 1.11$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 449.84。

【0145】

3. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(第三丁氧基)-1-(4-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

向中間物3 (1.3 g, 0.50 mmol)及4-(2-(第三丁氧基)-1-巰基-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯(0.152 g, 0.50 mmol, 1.0當量)於EA (12.5 mL)中之溶液中添加TBAB (0.04 g, 0.25當量)。接著添加1M Na_2CO_3 水溶液(6.0 mL)，直至反應混合物變為澄清溶液為止，該澄清溶液在rt下經攪拌17 h。用EA (10.0 mL)稀釋反應混合物，隨後用水(10.0 mL)及鹽水(10.0 mL)稀釋。分離各相且用EA (30.0 mL)萃取水層。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (I)純化殘餘物以回收呈米色固體之標題化合物(0.23 g, 54%)。LC-MS (A): $t_R = 1.20$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 919.23。

【0146】

4. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)乙酸

在rt下向二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(第三丁氧基)-1-(4-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡

喃-3,5-二基酯(2.32 g, 2.52 mmol)於DCM (13.0 mL)中之溶液中添加TFA (3.25 mL, 42.4 mmol, 17.0當量)。在rt下攪拌反應混合物。2 h之後，添加TFA (0.33 mL, 4.24 mmol, 1.7當量)且攪拌混合物72 h。用1M NaOH水溶液小心地中和混合物，用DCM稀釋且分離各層。用DCM (3×)萃取水層，合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑以回收呈米色粉末之標題化合物(2.25 g, >99%)，其不經進一步純化。LC-MS (A): t_R = 1.07 min; [M+H]⁺: 862.82。

【0147】

5. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

向2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)乙酸(1.0 g, 1.16 mmol)於DMF (20.0 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中添加*N*-乙基甲胺(0.2 mL, 2.31 mmol, 2.0當量)及HATU (0.48 g, 1.22 mmol, 1.05當量)。在rt下攪拌反應混合物2 h，添加4滴DIPEA且繼續攪拌35 min。將反應混合物分配於1*N* NaOH水溶液與DCM之間，分離各層且用DCM萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (II)純化殘餘物以回收呈無色油狀物之標題化合物(0.60 g, 57%)。LC-MS (A): t_R = 1.16 min; [M+H]⁺: 904.12。

【0148】

6. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基哌啶-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

向二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯(0.56 g, 0.6 mmol)於THF (45.0 mL)及冰醋酸(0.84 mL)中之溶液中添加鋅粉(0.40 g, 6.15 mmol, 10.0當量)。將反應混合物在rt下攪拌1.5 h, 過濾, 用EA稀釋, 隨後用水稀釋且分離各層。用EA萃取水層, 用鹽水洗滌經合併之有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑以回收米色固體。藉由製備型HPLC/MS (I)純化粗物質, 得到呈米色粉末之標題化合物(0.32 g, 74%)。LC-MS (A): t_R = 0.78 min; [M+H]⁺: 702.19。

【0149】

中間物10I

乙酸((2R,3R,4S,5R,6S)-3-乙醯氧基-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基哌啶-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲酯

標題化合物係類似於步驟3的中間物10製備。使用中間物14。獲得呈固體之中間物10I (0.317 g)。LC-MS(A) t_R = 0.80 min, [M+H]⁺ = 736.47。

【0150】

中間物10AR

二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((R)-2-(乙基(甲基)胺基)-

1-(3-羥基氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基) 硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

1. 3-(2-(乙基(甲基)胺基)-1-巰基-2-側氧基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯

標題化合物係由N-乙基-N-甲基-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙醯胺及3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯，類似於**中間物12**製備，其呈米色固體(0.11g)。LC-MS(A) $t_R = 0.93 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 405.05$ 。

【0151】

2. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((R)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

標題化合物係由3-(2-(乙基(甲基)胺基)-1-巰基-2-側氧基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯及**中間物3**，類似於步驟3.的**中間物10**製備。藉由製備型HPLC/MS(I)純化粗物質，使得R-差向異構體分離為米色固體(0.027 g)。LC-MS(A) $t_R = 1.09 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 878.23$ 。

【0152】

3. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((R)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯(中間物10AR)

向二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((R)-2-(乙基(甲基)

胺基)-1-(3-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯 (0.26 g, 0.03 mmol) 於 THF (1.7 mL) 及 AcOH (0.0042 mL) 中之溶液中添加鋅粉 (0.019 g, 10.0 當量)。在 rt 下攪拌反應混合物超過 15 h, 過濾且分配於 EA 與水之間。分離各層, 用 EA 萃取水層, 將合併之有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 以回收呈淺黃色固體之標題化合物 (0.025 g), 其呈粗物質形式且不經進一步純化。LC-MS(A) $t_R = 0.77$ min, $[M+H]^+ = 674.21$ 。

【0153】

中間物 10AS

二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((*S*)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

中間物 10AS 係如針對中間物 10AR 所描述而獲得。S 差向異構體在中間物 10AR 之步驟 2. 之製備型 HPLC/MS(I) 純化期間同樣分離及隔離。

【0154】

1. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((*S*)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

類似於中間物 10AR、步驟 2. 來製備呈米色固體之標題化合物 (0.026 g)。LC-MS(A) $t_R = 1.10$ min, $[M+H]^+ = 878.23$ 。

【0155】

2. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((*S*)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

類似於中間物10AR獲得呈米色固體之標題化合物(粗物質, 0.019 g)且其不經進一步純化。LC-MS(A) $t_R = 0.77$ min, $[M+H]^+ = 674.12$ 。

【0156】

中間物11

N-環丁基-2-(1-羥基環己基)-2-巰基-*N*-甲基乙醯胺

1. *S*-(2-(環丁基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)硫乙酸酯

向2-(乙醯基硫基)乙酸95% (1.0 g, 6.71 mmol)於DMF (8.0 mL)中之溶液中添加HATU (2.8 g, 7.04 mmol, 1.05當量)且將混合物冷卻至0°C。添加含環丁基-甲基-胺(0.65 g, 7.38 mmol, 1.1當量)及DIPEA (1.29 mL, 7.38 mmol, 1.7當量)之DMF (2.0 mL)且在rt下攪拌混合物15 h。將反應混合物濃縮至其原始體積之一半, 過濾且藉由製備型HPLC(II)純化, 以回收呈淺黃色油狀物之標題產物(1.05 g, 78%)。LC-MS(A) $t_R = 0.68$ min, $[M+H]^+ = 202.15$ 。

【0157】

2. *N*-環丁基-2-巰基-*N*-甲基乙醯胺

向*S*-(2-(環丁基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)硫乙酸酯(1.05 g, 5.22 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加NH₄Cl (0.87 mL)且在rt下繼續攪拌4 h。用1N HCl水溶液酸化反應混合物, 真空移除溶劑且用EA (2×)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 以回收呈淺紫色油狀物之標題化合物(0.905 g, >99%)。LC-MS(A) $t_R = 0.61$ min,

$[M+H]^+ = 160.18$ 。

【0158】

3. *N*-環丁基-2-(1-羥基環己基)-2-巰基-*N*-甲基乙醯胺

將分子篩(4Å)之刮勺尖添加至*N*-環丁基-2-巰基-*N*-甲基乙醯胺(0.831 g, 5.22 mmol)於THF (25.0 mL)中之溶液中。將溶液冷卻至-78°C且添加TMEDA (1.74 mL, 11.5 mmol, 2.2當量), 隨後逐滴添加LDA (1.0 M於THF/庚烷/乙苯中, 11.5 mL, 2.2當量)。在-78°C下攪拌溶液20 min, 接著添加環己酮(0.65 mL, 1.2當量), 且在30min之後, 在-78°C下用NH₄Cl飽和水溶液淬滅反應混合物。使混合物升溫至rt且添加EA。分離2相且有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC(II)純化粗物質, 得到呈無色油狀物之所需產物(0.420 g, 31%)。LC-MS(A) $t_R = 0.89$ min, $[M+H]^+ = 257.93$ 。

【0159】

中間物12

***N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-巰基-*N*-甲基乙醯胺**

1. 2-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)巰基)乙酸乙酯

將3,4-二氫-2*H*-吡喃(1.1 mL, 11.5 mmol)緩慢添加至硫代乙醇酸乙酯(1.3 mL, 11.5 mmol, 1.0當量)於HCl 37% (0.5 mL)中之經冷卻(0°C)之混合物中。在0°C下攪拌反應混合物2 h, 接著用Et₂O淬滅。用10% NaHCO₃水溶液洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到粗物質。藉由Flash Master (ISCO, 連接於分離柱上之產物, 24 g管柱, Hept/EA 100/0至0/100)純化, 得到呈米色油狀物之標題產物(1.94 g, 82%)。LC-MS (A): $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+$: 205.17。

【0160】

2. 2-((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙酸

向2-((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙酸乙酯(1.8 g, 6.8 mmol)於EtOH (40.0 mL)中之經冷卻(0°C)溶液中添加2N NaOH水溶液(8.5 mL, 17.0 mmol, 2.5當量)。在0°C下攪拌反應混合物30 min, 用2N HCl水溶液酸化, 且真空濃縮, 接著分配於EA與水之間。用水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到粗物質, 藉由製備型HPLC/MS (II)純化, 得到呈無色油狀物之標題化合物(1.01 g, 80%)。LC-MS (A): t_R = 0.54 min; [M+H]⁺: 177.22。

【0161】

3. N-乙基-N-甲基-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙醯胺

向2-((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙酸(0.50 g, 2.84 mmol, 1.0當量)於DMF (8.0mL)中之溶液中添加HATU (1.20 g, 2.98 mmol, 1.05當量)且將混合物冷卻至0°C。添加N-乙基甲胺97% (0.3 mL, 3.4 mmol, 1.2當量)及DIPEA (0.6 mL, 3.12 mmol, 1.7當量)於DMF (1.0 mL)中之溶液且在rt下攪拌混合物15 h。藉由製備型HPLC/MS(I)直接純化反應混合物, 得到呈米色油狀物之標題化合物(0.56 g, 92%)。LC-MS (A): t_R = 0.67 min; [M+H]⁺: 218.24。

【0162】

4. N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙醯胺

向N-乙基-N-甲基-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙醯胺(0.27 g, 1.24 mmol)於THF (12.0 mL)中之經冷卻溶液(-78°C)中添加分子篩(4Å)及

TMEDA (0.41 mL, 2.73 mmol, 2.2當量), 隨後逐滴添加LDA溶液(1.0 M於THF/Hept/乙苯中, 2.73 mL, 2.73 mmol, 2.2當量), 同時保持溶液低於-70°C。在-78°C下攪拌溶液20 min, 接著添加四氫-4H-吡喃-4-酮(0.14 mL, 1.49 mmol, 1.2當量)且在-78°C下繼續攪拌1 h。在-78°C下用NH₄Cl飽和水溶液淬滅反應混合物, 使其升溫至rt, 用EA稀釋, 分離各相且用EA (3×)萃取水相。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到油狀物, 其藉由製備型HPLC/MS(II)純化, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.27 g, 67%)。LC-MS (A): t_R = 0.69 min; [M+H]⁺: 318.18。

【0163】

5. *N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-2-巰基-*N*-甲基乙醯胺(中間物12)

向*N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-*N*-甲基-2-((四氫-2H-吡喃-2-基)巰基)乙醯胺(0.27 mg, 0.83 mmol, 1.0當量)於THF (8.0 mL)中之溶液中添加AgNO₃ (0.29 g, 1.69 mmol, 2.0當量)及水(8.0 mL)。攪拌反應混合物20 min, 隨後用DCM (45.0 mL)稀釋, 添加NaSH (466.0 mg, 8.32 mmol, 10.0當量)且在rt下劇烈攪拌混合物30 min。藉由過濾移除所得黑色沈澱且用DCM洗滌(2×)。分離濾液之各層, 用NH₄Cl飽和水溶液洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到油狀物, 其藉由製備型HPLC/MS (II)純化, 得到呈黃色固體之標題產物(0.14 g, 73%)。LC-MS (A): t_R = 0.56 min; [M+H]⁺: 234.18。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.82-3.74 (m, 4 H), 3.50-3.39 (m, 1.5 H), 3.33-3.18 (m, 1.5 H), 3.05 (s, 1.5 H), 2.93 (s, 1.5 H), 2.38-2.17 (m, 1 H), 2.13-2.02 (bd, J = 13.5 Hz, 1 H), 1.70-1.46 (m, 2 H), 1.42-1.32 (m, 1 H), 1.26-1.19 (bt,

$J = 6.5 \text{ Hz}, 1.5 \text{ H}), 1.17\text{-}1.1 \text{ (bt, } J = 7.0 \text{ Hz}, 1.5 \text{ H})$ 。

【0164】

中間物13

二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯(中間物13)。

向中間物12 (0.14 g, 0.61 mmol, 1.0當量)於10% Na₂CO₃水溶液(6.0 mL)中之溶液中添加TBAHS (1.30 g, 3.65 mmol, 6.0當量)。向此混合物中添加含中間物2 (0.29 g, 1.03 mmol, 1.2當量)之EA (12.0 mL), 且在rt下攪拌混合物48 h, 用EA、水及鹽水稀釋。分離各相且用EA (3×)萃取水層。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (I)純化所得粗物質, 得到呈米色粉末之標題化合物(0.20 g, 61%)。LC-MS (A): $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 547.2

【0165】

中間物14

乙酸((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3-乙醯氧基-6-溴-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲酯

中間物14係由(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-(甲基硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二醇中間物4、步驟3.製備。

【0166】

1. (4*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-2,2-二甲基-6-(甲基硫基)-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-*d*][1,3]二氧雜環己烯-7-醇

將2,2-二甲氧基丙烷(14.1 mL, 115.0 mmol, 3.0當量)及CSA (4.38 g, 18.9 mmol, 0.5當量)添加至步驟3的中間物4 (14.76 g, 37.7 mmol)於DMF (200.0 mL)中之溶液中。將反應混合物在50°C下加熱1 h, 冷卻至室溫且用EA及鹽水淬滅。分離各相且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到粗物質, 其藉由Flash Master (ISCO, 在分離柱上添加之產物, 120 g管柱, Hept/EA 95/5至55/45)純化。獲得呈米色固體之標題化合物(9.85 g, 61%)。LC-MS (A): $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+$: 432.14

【0167】

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

向(4aR,6S,7R,8R,8aR)-2,2-二甲基-6-(甲基硫基)-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-7-醇(9.85 g, 22.8 mmol)於DMF (200.0 mL)之溶液中添加分子篩(4Å), 隨後添加Ag₂O (26.46 g, 114.00 mmol, 5.0當量)。在rt下攪拌反應混合物15 min, 接著添加MeI (7.34 mL, 114.0 mmol, 5.0當量)且在rt下繼續攪拌15 h。過濾混合物, 用EA稀釋, 隨後用水稀釋, 分離各相且用EA (2×)萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到米色固體, 其藉由Flash Master (ISCO, 在分離柱上添加之產物, 120 g管柱, Hept/EA 90/10至30/70 Rf(Hept/EA 1/1)=0.52, UV活性)純化。獲得呈白色粉末之標題化合物(6.18 g, 61%)。LC-MS (A): $t_R = 0.99$ min; $[M+H]^+$: 446.21。

【0168】

3. (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(*羥基甲基*)-5-甲氧基-6-(*甲基硫基*)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3-醇

向1-((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-6-(*甲基硫基*)六氫吡喃并[3,2-*d*][1,3]二氧雜環己烯-8-基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑(6.18 g, 13.9 mmol)於THF (200.0 mL)中之溶液中添加(AcOH/水1/1, 600.0 mL)之混合物, 且在65°C下攪拌溶液15 h。將反應混合物用EA稀釋, 隨後用NaHCO₃飽和水溶液稀釋。分離各層, 用EA (2×)萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 以回收呈米色固體之標題化合物(29.00 g, >99%), 其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): *t*_R = 0.80 min; [M+H]⁺: 405.96

【0169】

4. 乙酸((2R,3R,4S,5R,6S)-3-乙醯氧基-5-甲氧基-6-(*甲基硫基*)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲酯

向(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(*羥基甲基*)-5-甲氧基-6-(*甲基硫基*)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3-醇(5.64 g, 13.9 mmol)於吡啶(99.0 mL)中之經冷卻(0°C)溶液中添加Ac₂O (8.0 mL, 83.4 mmol, 6.0當量)。在rt下攪拌反應混合物2 h, 接著在減壓下濃縮。將所得殘餘物分配於EA與水之間, 分離各相且用水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到米色固體。藉由Flash master (ISCO, 分離柱上添加之產物, 120g管柱, Hept/EA 95/5至30/70)純化, 得到呈白色固體之標題化合物(5.66 g, 83%)。LC-MS (A): *t*_R = 1.00 min; [M+H]⁺: 490.07

【0170】

5. 乙酸((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*RS*)-3-乙醯氧基-6-溴-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲酯(中間物14)

將 NBS (4.00 g, 22.4 mmol, 2.0 當量) 添加至乙酸((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3-乙醯氧基-5-甲氧基-6-(甲基硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲酯(5.66 g, 11.2 mmol) 於DCM (165.0 mL)中之溶液中。在rt下攪拌反應混合物15 h，用水淬滅且用DCM稀釋。分離各層且用DCM (2×)萃取水溶液。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到粗物質。藉由Flash Master (ISCO，分離柱上添加之產物，80 g管柱，Hept/EA 100/0至30/70)純化，得到呈米色固體之標題化合物(1.72 g, 29%)。LC-MS (A): $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+$: 524.02。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.82 (s, 1 H), 7.45 (dd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 5.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 5.01 (dd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1 H), 4.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.48 (dd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1 H), 4.24 (dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1 H), 4.18 (dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H)。

【0171】

中間物15

乙酸((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3-乙醯氧基-6-溴-5-乙氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲酯

中間物15係由中間物1，根據針對中間物14所描述之程序製備。在步驟5.中，將EtI添加至反應混合物中。獲得呈白色粉末之中間物15。LC-MS (A): $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+$: 538.15。

【0172】

參考實例之製備

參考實例1

實例2.53.203.

2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-*N*,3-二甲基丁醯胺

1. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((1-(第三丁氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

將TBAB (0.073 g, 0.23 mmol, 0.25當量)添加至中間物3 (0.50 g, 0.9 mmol)及3-甲基-2-硫烷基丁酸第三丁酯(0.24 g, 1.27 mmol, 1.4當量)於EA (10.0 mL)中之溶液中。接著添加1M Na₂CO₃水溶液(2.0 mL)且在rt下攪拌混合物17 h。再次添加TBAB (1個刮勺尖)、3-甲基-2-硫烷基丁酸第三丁酯(5滴)及1M Na₂CO₃水溶液(1.0 mL)。在rt下攪拌4 h後，將反應混合物用EA (25.0 mL)，接著用水(25.0 mL)及鹽水(25.0 mL)稀釋。分離各相且用EA (50.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (I)純化殘餘物以回收呈米色固體之標題化合物(0.2 g, 32%)，其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): $t_R = 1.16$ min; [M+H]⁺: 660.31。

【0173】

2. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-3-甲基丁酸

在rt下向二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((1-(第三丁

氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯(0.2 g, 0.3 mmol)於DCM (45.0 mL)中之溶液中添加TFA (0.38 mL, 5.0 mmol, 17當量)。在rt下攪拌反應混合物72 h, 接著用1N NaOH水溶液中和, 用DCM稀釋且分離各層。用DCM (3×)萃取水層。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 以回收呈米色粉末之標題化合物(0.17 g, 96%), 其不經進一步純化。LC-MS (A): $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+$: 604.28。

【0174】

3. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((1-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

將 HATU (0.035 g, 0.087 mmol, 1.05 當量) 添加至 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-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-基)硫基)-3-甲基丁酸(0.05 g, 0.08 mmol)於DMF (2.0 mL)中之經冷卻(0°C)溶液, 接著添加N-乙基甲胺(97%, 0.015 mL, 0.17 mmol, 2.0當量)及DIPEA (0.032 mL, 0.182 mmol, 2.2當量)於DMF (2.0 mL)中之溶液。在rt下攪拌反應混合物1.5 h, 接著將其分配於1N NaOH水溶液與DCM之間。分離各層, 用DCM萃取水層, 合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (I)純化殘餘物以回收呈米色固體之標題化合物(0.044 g, 82%)。LC-MS (A): $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+$: 645.15。

【0175】

4. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-

1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N,3-二甲基丁醯胺
(參考實例1)

在rt下將K₂CO₃ (0.002 g, 0.012 mmol, 0.2當量)添加至二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((1-(乙基(甲基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯(0.042 g, 0.06 mmol)於MeOH (20.0 mL)中之溶液中。在rt下攪拌反應混合物2 h, 用MeCN淬滅, 隨後用水淬滅, 且藉由製備型HPLC/MS (I)直接純化混合物以回收呈米色固體之標題化合物(0.032 g, 94%)。LC-MS (A): t_R = 0.085 min; [M+H]⁺: 545.32。

【0176】

參考實例2

實例2.56.203S.

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺

1. 2-溴-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯

將2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯(5.0 g, 31.6 mmol)溶解於THF (60.0 mL)中且冷卻至至-75℃。逐滴添加NaHMDS (1M於THF中, 35.0 mL, 35.0 mmol, 1.1當量)且在-75℃下攪拌反應混合物30 min。逐滴添加TMSCl (4.0 mL, 31.6 mmol, 1.0當量)且在-75℃下繼續攪拌1 h。添加NBS (5.62 g, 31.6 mmol, 1.0當量), 移除冷卻浴且在rt下攪拌混合物1 h。將其接著用EA稀釋, 分離各層, 將有機層用水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠CC, 用(Hept/EA 3/1)溶離來純

化殘餘物，得到2-溴-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯(5.8 g，78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.41 (m, 2H)。

【0177】

2. 2-(乙醯基硫基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯

在rt下向2-溴-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯(5.8 g，24.5 mmol)於丙酮(80.0 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(3.36 g，29.5 mmol，1.2當量)，且在rt下繼續攪拌1 h。過濾反應混合物且將濾液用EA稀釋，用鹽水洗滌。分離各層且將有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑，得到標題化合物，其未經進一步純化。LC-MS (C): t_R = 0.74 min; [M+H]⁺: 233.19。

【0178】

3. 2-巰基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯

將金屬鈉(0.20 g，8.6 mmol)溶解於MeOH (100.0 mL)中，添加2-(乙醯基硫基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯(5.4 g，23.2 mmol)且在rt下攪拌反應混合物4 h。用10%檸檬酸水溶液淬滅反應混合物，分離各層且用DCM (3×)萃取水層。將有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS純化殘餘物，得到2-巰基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯(1.6 g，36%)。LC-MS (C): t_R = 0.70 min; [M+H]⁺: 191.36。

【0179】

4. 2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-雙(苄氧基)-6-((苄氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三

氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙酸甲酯

向中間物5 (3.05 g, 2.95 mmol)及2-巰基-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙酸甲酯(0.84 g, 4.43 mmol, 1.5當量)於EA (65.0 mL)中之溶液中添加TBAB (0.24 g, 0.74 mmol, 0.25當量), 隨後添加1M Na₂CO₃水溶液(15.0 mL)且在rt下攪拌反應混合物30 min。再次添加2-巰基-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙酸酯(0.56 g, 3.0 mmol, 1.0當量)且在rt下繼續攪拌1 h。用水(25.0 mL)稀釋反應混合物, 分離各層且用EA (2×)萃取水層。將合併之有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮以回收粗產物, 其藉由矽膠CC, 用EA/Hept 50/50溶離來純化, 得到標題化合物(1.3 g, 55%)。LC-MS (C): *t*_R = 1.36 min; [M+H]⁺:804.47。

【0180】

5. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙(苄氧基)-6-((苄氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙酸

向2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙(苄氧基)-6-((苄氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙酸甲酯(1.3 g, 1.62 mmol)於THF (25.0 mL)及EtOH (15.0 mL)中之溶液中添加1M NaOH水溶液(15.0 mL)且將其在rt下攪拌1.5 h。用1M HCl水溶液(pH=5)淬滅反應混合物, 分離各層且用EA (2×)萃取水層。將合併之有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮以回收粗物質, 其藉由製備型HPLC/MS純化, 得到標題化合物(0.65 g, 51%)。LC-MS (C): *t*_R = 1.29 min; [M+H]⁺:790.21。

【0181】

6. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙(苄氧基)-6-((苄氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-*N*-甲基-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙醯胺

將 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙(苄氧基)-6-((苄氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙酸(0.63 g, 0.8 mmol)溶解於DMF (15.0 mL)中且將溶液冷卻至0℃。添加DIPEA (0.27 mL, 0.755 mmol, 2.0當量)，隨後添加乙基甲胺(0.14 mL, 1.6 mmol, 2.0當量)，接著添加HATU (0.33 g, 0.84 mmol, 1.0當量)且在rt下繼續攪拌1 h。用水稀釋反應混合物且添加NaCl刮勻，分離各層，且用EA (2×)萃取水層。將合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮以回收粗產物，其藉由矽膠CC，用EA/Hept 50/50至100/0溶離來純化，得到標題化合物(0.6 g, 91%)。LC-MS (C): *t_R* = 1.33 min; [M+H]⁺:831.52。

【0182】

7. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-*N*-甲基-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙醯胺

向 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙(苄氧基)-6-((苄氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-*N*-甲基-2-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙醯胺(0.55 g, 0.66 mmol)於DCM (20.0 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中添加BBr₃ (1M於DCM中, 4.0 mL)。在0℃下攪拌反應混合物10 min，隨後藉由添加冰水淬滅。分離各層，且用DCM

(2×)萃取水層。將合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮以回收粗產物，其藉由製備型HPLC/MS (I)純化，得到標題化合物(0.035 g，9%)。LC-MS (C): t_R = 0.72 min; [M+H]⁺:562.21。

【0183】

8. (S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺(參考實例2).

藉由對掌性製備型HPLC(I)分離**實例2.56.203S.** (0.035 g)之差向異構體，得到標題化合物 (0.004 g)。LC-MS (C): t_R = 0.72 min; [M+H]⁺:562.21。對掌性分析型HPLC (E): t_R = 2.36 min.

【0184】來自**參考實例1**及**2**之LC-MS及Gal-3抑制資料列於**下表1**中。所使用之LC-MS條件為用於**參考實例1**之LC-MS (A)及用於**參考實例2**之LC-(MS (C)。

表1

實例	名稱	t _R min	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [uM]
2.53.203. Ref. 1	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N,3-二甲基丁醯胺	0.79	519.14	7.8
2.56.203S. Ref. 2	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺	0.74	562.21	6.86

【0185】

結構1之化合物及其實例之製備

實例2.41.200.

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-

基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺

1. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-異丁基-*N*-甲基乙醯胺

將中間物4 (0.60 g, 0.44 mmol)及*N*-異丁基-2-巰基-*N*-甲基乙醯胺(中間物6) (0.10 g, 0.44 mmol, 1.0當量)溶解於EA (12.5 mL)中。添加含TBAB (0.036 g, 0.11 mmol, 0.25當量)之1M Na₂CO₃水溶液(6.25 mL)且繼續攪拌17 h。用EA (25.0 mL)、水(25.0 mL)及鹽水(25.0 mL)稀釋反應混合物，分離各相且用EA (50.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC/MS (I)純化該物質以回收呈米色固體之標題化合物(0.064 g, 16%)。LC-MS (A): *t_R* = 1.30 min; [M+H]⁺: 877.23。

【0186】

2. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-異丁基-*N*-甲基乙醯胺

向2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-異丁基-*N*-甲基乙醯胺(0.03 g, 0.03 mmol)及TMEDA (0.01 mL, 0.07 mmol, 2.2 當量)於THF (1.8 mL)中之經冷卻(-78°C)溶液中逐滴添加LDA (1.0 M於THF/Hept/乙苯中, 0.07 mL, 0.07 mmol, 2.2當量)。在-78°C下攪拌溶液1 h，在-78°C下添加四氫-4*H*-吡喃-4-酮(0.004 mL, 0.004 mmol, 1.2當量)。1 h之後，在-78°C下用NH₄Cl飽和水溶液淬

滅反應混合物，使其升溫至rt且用EA及甲苯稀釋。分離各相，有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (I)純化粗物質以回收呈米色固體之標題化合物(0.022 g，75%)。LC-MS (A): t_R = 1.31 min; $[M+H]^+$: 979.31。

【0187】

3. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-異丁基-*N*-甲基乙醯胺(**2.41.200.**)

向2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-異丁基-*N*-甲基乙醯胺(0.022 g，0.023 mmol)於DCM (5.0 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中添加BBr₃ (1M於DCM中，0.14mL，6.0當量)。在0℃下攪拌反應混合物2h，藉由在0℃下逐滴添加水來淬滅。用DCM (2×)萃取混合物，分離各層且將經合併之有機層用鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC/MS (I)純化粗物質以回收呈米色粉末之標題化合物(0.003 g，24%)。LC-MS (A): t_R = 0.79 min; $[M+H]^+$: 605.49。

【0188】

實例2.41.200R.

(*R*)-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-異丁基-*N*-甲基乙醯胺(**2.41.200R.**)

藉由對掌性製備型HPLC (II)分離**實例2.41.200.** (0.022 g)之差向異

構體，得到呈米色固體之標題化合物(0.013 g)。對掌性分析型HPLC (F): $t_R = 1.44$ min; $[M+H]^+$: 605.41。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.6, (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 4.9-4.82 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 6H), 3.35-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 2.5H), 2.97 (s, 0.5H), 1.92-2.13 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.6-0.92 (m, 6H)。

【0189】

實例2.41.200S.

(S)-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-異丁基-*N*-甲基乙醯胺

藉由對掌性製備型HPLC (II)分離**實例2.41.200.** (0.022 g)之差向異構體，得到呈米色固體之**實例2.41.200S.** (0.013 g)。對掌性分析型HPLC (F): $t_R = 2.02$ min; $[M+H]^+$: 605.41。

【0190】 **實例2.41.200.**之LC-MS及Gal-3抑制資料列於下**表2**中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出**實例2.41.200.**之差向異構體R及S之對掌性HPLC (條件及滯留時間)及抑制資料。

表2

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] ⁺	對掌性 HPLC	t _R 對掌 性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.41.200.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺	0.79	605.41			0.06
2.41.200R.	(R)- 2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺	0.79	605.41	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.47	4.01
2.41.200S.	(S)- 2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺	0.79	605.41	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	2.02	0.05

【0191】

實例2.31.201.

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5- 二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H- 吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,N,3- 三甲基丁醯胺

1. 2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5- 雙((4- 氯苄基)氧基)-6-(((4- 氯苄基)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-基)硫基)-3-羥基-3- 甲基丁酸第三丁酯

將中間物4 (1.6 g , 1.2 mmol)及3-羥基-2-巰基-3-甲基丁酸第三丁酯 (中間物7) (0.35 g , 1.7 mmol , 1.4當量)溶解於EA (12.5 mL)中且添加含

TBAB (0.89 g, 1.55 mmol, 0.25當量)之1M Na₂CO₃水溶液(6.2 mL)。攪拌混合物17 h且用EA (25.0 mL)、水(25.0 mL)及鹽水(25.0 mL)稀釋。分離各相且用EA (50.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS(II)純化殘餘物以回收呈米色固體之標題化合物(0.55 g, 49%)。LC-MS (A): $t_R = 1.33$ min; $[M+H]^+$: 922.15。

【0192】

2. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基丁酸

在 rt 下將 TFA (0.23 mL, 3.0 mmol, 5.0 當量)添加至 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基丁酸第三丁酯(0.55 g, 0.6 mmol)於DCM (50.0 mL)中之溶液，且在rt下攪拌17 h。再次添加TFA (0.23 mL, 1.55 mmol, 5.0當量)且在rt下再攪拌48 h。用1M NaOH水溶液小心地中和混合物，用DCM稀釋且分離各層。用DCM (3×)萃取水層。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，以回收呈米色固體之粗標題化合物(0.48 g, 93%)，其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): $t_R = 1.21$ min; $[M+H]^+$: 868.10。

【0193】

3. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)氧基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-*N,N*,3-三甲基丁醯胺

在rt下向粗2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)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-基)硫基)-3-羥基-3-甲基丁酸(0.8 g, 0.09 mmol)於DMF (1.0 mL)中之溶液中連續添加EDC HCl (0.044 mg, 0.23 mmol, 2.5當量)、HOBT (0.017 g, 0.11 mmol, 1.2當量)、4-DMAP (0.003 g, 0.023 mmol, 0.25當量)、DIPEA (0.047 mL, 0.277 mmol, 3.0當量)及二甲胺(0.008 g, 0.185 mmol, 2.0當量)。在rt下攪拌反應混合物4 h, 接著再添加二甲胺(0.002 g, 0.0046 mmol, 0.5當量)、DIPEA (0.008 mL, 0.07 mmol, 0.5當量)、各HOBT之刮勺尖端、EDC HCl及4-DMAP。在rt下又2 h之後, 將反應混合物分配於1N NaOH水溶液與EA之間, 分離各層且用EA萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (I)純化粗物質以回收呈米色固體之標題化合物(0.018 g, 22%)。LC-MS (A): t_R = 1.25 min; [M+H]⁺: 895.56。

【0194】

4. 2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,N,3-三甲基丁醯胺(2.31.201.)

向2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-雙((4-氯苄基)氧基)-6-(((4-氯苄基)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-基)硫基)-3-羥基-N,N,3-三甲基丁醯胺(0.018 g, 0.02 mmol)於DCM (2.0 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中添加BBr₃溶液(1M於DCM中, 0.2 mL, 10.0當量)。在0℃下攪拌反應混合物1.5 h, 接著經由在0℃下逐滴添加水來淬滅。分離各層, 用DCM (2×)萃取水層, 將合併之有機層用鹽水洗滌、經

Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC/MS (I)純化殘餘物以回收呈米色粉末之標題化合物(0.008 g, 73%)。LC-MS (A): t_R = 0.67 min; [M+H]⁺: 521.41。

【0195】

實例2.31.203R.

(R)-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*,3-二甲基丁醯胺 (2.31.203R.)

實例2.31.203.係如針對**實例2.31.201.**所描述來製備。藉由對掌性製備型HPLC (III)分離**實例2.31.203.** (0.097 g)之差向異構體，得到呈白色粉末之標題化合物(0.029 g)。對掌性分析型HPLC (G): t_R = 1.43 min。

【0196】

實例2.31.203S.

(S)-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-3-羥基-*N*,3-二甲基丁醯胺

藉由對掌性製備型HPLC (III)，類似於**實例2.31.203R.**來分離**實例2.31.203.** (0.097 g)之差向異構體，得到呈白色粉末之標題化合物(0.047 g)。對掌性分析型HPLC (G): t_R = 2.1 min。

【0197】 以下實例係以**中間物4**或**中間物5**及**中間物7**為起始物質，根據針對**實例2.31.201.**所描述之程序來製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下**表3**中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選實例之差向異構體R及S之對掌性分析型HPLC (I) (條件及滯留時間)及抑制資料。

表3

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] ⁺	對掌性 HPLC	t _R 對掌性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.31.201.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,N,3-三甲基丁醯胺	0.67	521.41			0.27
2.31.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺	0.71	535.22			0.21
2.31.203R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺	0.73	535.05	Chiralpak IC B: 35% EtOH 運行5 min	1.43	3.88
2.31.203S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺	0.72	535.05	Chiralpak IC B: 35% EtOH 運行5 min	2.1	0.07
2.31.202.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二乙基-3-羥基-3-甲基丁醯胺	0.75	549.17			0.16
2.31.204.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(2-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮	0.70	548.29			0.14

2.31.205R.*	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮	0.70	548.27	Chiralcel OJH B: 10% EtOH 運行5 min	2.77	2.13
2.31.205S.*	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮	0.70	548.27	Chiralcel OJH B: 10% EtOH 運行5 min	2.00	0.27
2.31.206.	1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮	0.66	533.39			0.20

* 差向異構體在製備型HPLC/MS(I)或HPLC/MS(II)上純化期間分離。

【0198】 以下實例係以中間物4或中間物5及中間物8或中間物9為起始物質，根據針對實例2.31.201.所描述之程序來製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下表4中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選實例之差向異構體R及S之對掌性分析型HPLC (I) (條件及滯留時間)及抑制資料。

表4

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] ⁺	對掌性 HPLC	t _R 對掌性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.40.200.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基 哌啶-4-基)-N-異丁基-N-甲 基乙醯胺	0.61	589.81			0.08
2.40.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基- 1-甲基哌啶-4-基)-N-甲基乙 醯胺	0.68	618.04			0.08
2.40.207.	N-苄基-2- (((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基 哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.71	652.01			0.09
2.40.208.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基 哌啶-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙 -1-酮	0.66	616.03			0.03
2.40.209.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基 哌啶-4-基)-1-(吡啶-1-基) 乙-1-酮	0.71	649.91			0.12

2.41.201.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基 乙醯胺	0.66	563.36			0.18
2.41.201R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4- (4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡 喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四 氫-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲 基乙醯胺	0.66	563.36	Chiralcel OJ-H B: 20% MeOH 運行3 min	1.26	4.1
2.41.201S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4- (4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡 喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四 氫-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲 基乙醯胺	0.66	563.36	Chiralcel OJ-H B: 20% MeOH 運行3 min	1.65	0.06
2.41.202.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-N,N-二乙基-2-(4- 羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙 醯胺	0.75	590.93			0.05
2.41.204.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-1-(2-甲基氮 雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	0.69	589.33			0.21
2.41.205R.*	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4- (4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡 喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四 氫-2H-吡喃-4-基)-1-(3-甲基 氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	0.69	589.34	Chiralpak IB B: 25% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	3.2	1.00

2.41.205S.*	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	0.7	589.34	Chiralpak IB B: 25% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	2.83	0.12
2.41.206.	1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮	0.65	575.35			0.26
2.41.207.	N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.82	639.1			0.07
2.41.207R.	(R)-N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.82	639.1	Chiralpak ID B: 35% 2ProOH 運行5 min	2.71	8.23
2.41.207S.	(S)-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.82	639.1	Chiralpak ID B: 35% 2ProOH 運行5 min	3.47	0.04
2.41.208.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.75	603.16			0.09

2.41.208R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.75	603.16	Chiralcel OJ-H B: 25% MeOH 5 min	1.07	1.65
2.41.208S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.75	603.16	Chiralcel OJ-H B: 25% MeOH 運行5 min	1.67	0.02
2.41.209.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(吡啶-1-基)乙-1-酮	0.83	636.98			0.15
2.41.209R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(吡啶-1-基)乙-1-酮	0.83	636.98	Chiralpak ID B: 45% EtOH 運行5 min	1.26	1.31
2.41.209S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(吡啶-1-基)乙-1-酮	0.83	636.98	Chiralpak ID B: 45% EtOH 運行5 min	1.75	0.1
2.41.210.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)乙醯胺	0.81	645.06			0.44

2.41.211.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-1-(吡咯啉-1- 基)乙-1-酮	0.69	589.11			0.13
2.41.212.	(R)-N-(環戊基甲基)-2- (((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯 胺	0.85	631.03			0.08
2.41.212R.	(S)-N-(環戊基甲基)-2- (((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯 胺	0.85	631.03	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.76	6.35
2.41.212S.	(S)-N-環戊基甲基)-2- (((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯 胺	0.85	631.03	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	2.75	0.01
2.41.213.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N- ((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基) 乙醯胺	0.72	647.01			0.08

2.41.214.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基 四氫-2H-吡喃-4-基)-N-((四 氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯 胺	0.76	661.03			0.03
2.41.215.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N- ((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲 基)乙醯胺	0.6	643.02			0.06
2.41.216.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2- 基)硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N- (2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙 基)乙醯胺	0.75	661			0.06
2.41.216R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4- (4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡 喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四 氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基- N-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基) 乙基)乙醯胺	0.75	661	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.89	1.53
2.41.216S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4- (4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡 喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四 氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基- N-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基) 乙基)乙醯胺	0.75	661	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	3.5	0.02

2.41.217.	N-(2-環丙基乙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.8	617.01			0.06
2.41.218.	N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.76	603.02			0.8
2.41.218R.	(R)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.76	603.02	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.7	2.25
2.41.218S.	(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.76	603.02	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	2.81	0.02

* 差向異構體在製備型HPLC/MS(I)或HPLC/MS(II)上純化期間分離。

【0199】

實例2.41.203.

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺

1. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(第三丁氧基)-1-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

將TBAB (0.22 g, 0.681 mmol, 0.25當量)添加至中間物**3** (1.5 g, 2.73 mmol)及2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-巰基乙酸第三丁酯(中間物**8**) (0.95 g, 1.4當量)於EA (35.0 mL)中之溶液中，隨後添加1M Na₂CO₃水溶液(8.0 mL)。在rt下攪拌混合物17 h，用EA (25.0 mL)、水(25.0 mL)及鹽水(25.0 mL)稀釋。分離各相且用EA (50.0 mL)萃取水層。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由Flash Master (ISCO；連接於分離柱上且用EA/Hept 0/100至70/30溶離之化合物)純化殘餘物，以回收呈米色粉末之標題化合物(1.8 g, 91%)。LC-MS (A): *t*_R = 1.04-1.05 min; [M+H]⁺: 717.92。

【0200】

2. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙酸

在rt下向二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(第三丁氧基)-1-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯(3.8 g, 4.32 mmol)於DCM (80.0 mL)中之溶液中添加TFA (4.9 mL, 17.0當量)。在rt下攪拌反應混合物17 h，藉由添加2N NaOH水溶液(直至pH=7)小心地淬滅，用DCM稀釋且分離各層。用EA(3×)萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，以回收呈米色粉末之標題化合物(3.8

g, >99%), 其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+$: 662.29。

【0201】

3. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

將2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)乙酸(4.0 g, 6.0 mmol) 溶解於DMF (40.0 mL)中。添加HATU (2.53 g, 6.32 mmol, 1.05當量), 隨後添加*N*-乙基甲胺(0.8 mL, 9.03 mmol, 1.5當量)及DIPEA (1.8 mL, 10.2 mmol, 1.7當量)於DMF (10.0 mL)中之溶液。在rt下攪拌反應混合物17 h, 接著分配於EA與水之間。用水洗滌有機相且用EA萃取經合併之水相。將合併之有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 以回收粗物質, 其藉由Flash Master (ISCO, 管柱80g, 連接在分離柱上且用EA/Hept 35/65至100/0溶離之化合物)純化。獲得呈米色粉末之標題化合物(2.28 g, 54%)。LC-MS (A): $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+$: 703.16。

【0202】

4. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(2.41.203.)

在rt下向二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-

三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯(0.72 g, 1.02 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.028 g, 0.2當量)。在rt下攪拌反應混合物，用MeCN及水稀釋且藉由製備型HPLC/MS(I)直接純化，以回收呈米色粉末之標題化合物(0.5 g, 85%)。LC-MS (A): t_R = 0.71 min; [M+H]⁺: 577.98。

【0203】

實例2.41.203R.

(R)-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-甲基乙醯胺

藉由對掌性製備型HPLC/MS (IV)分離實例2.41.203. (2.77 g)之差向異構體，得到呈白色粉末之標題化合物(0.88 g)。對掌性分析型HPLC (H): t_R = 1.53 min; [M+H]⁺: 605.41。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.53 (s, 0.4H), 8.51 (s, 0.6H), 7.65 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.82 (d, J₁ = 9.5 Hz, 1.0 H), 4.2 (t, 10.5 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.4 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.95-3.71 (m, 7H), 3.55-3.4 (m, 2H), 3.28 (s, 1.8H), 2.7 (s, 1.2H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.3 (t, J = 7.0 Hz, 1.3 H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 1.8 H)。

【0204】

實例2.41.203S.

(S)-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-甲基乙醯胺[1,3-二-去氧-1-((*N*-乙基-2-(4-羥基四氫-

2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺)-(S)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖苷]

藉由對掌性製備型HPLC/MS (IV)分離**實例2.41.203**. (2.77 g)之差向異構體，得到呈白色粉末之標題化合物(0.163 g)。對掌性分析型HPLC (H): $t_R = 2.4$ min; $[M+H]^+$: 605.41。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.58 (s, 0.6H), 8.56 (s, 0.4H), 7.65 (m, 2H), 4.9-4.85 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 9.5$ Hz, 0.5H), 4.74 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.5H), 4.25 (t, 10.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 0.5H), 4.16 (s, 0.5H), 4.13 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 7H), 3.6-3.4 (m, 2H), 3.25 (s, 1.8H), 3.0 (s, 1.2H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.3 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.3 H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 1.8 H)。

【0205】 以下實例係以乙酸硫烷基第三丁酯、對應的環狀酮(中間物**8**、**9**或類似物)及中間物**3**為起始物質，根據針對**實例2.41.201**.所描述之程序製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下**表5**中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選實例之差向異構體R及S之對掌性分析型HPLC (I) (條件及滯留時間)及抑制資料。

表5

實例	名稱	t _R [min]	[M+H]] ⁺	對掌性 HPLC	t _R 對掌 性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.41.20 3.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.7	577.0 5			0.09
2.41.20 3R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.7	577.0 5	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.53	4.43
2.41.20 3S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.7	577.0 5	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	2.4	0.03
2.41.21 9.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺	0.78	631.1 6			0.11
2.41.23 6.	N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺	0.8	618.1			4.47
2.41.23 5.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)乙醯胺	0.66	605.4			0.06

2.41.23 5R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)乙醯胺			Chiracel OJ-H B: 20% (1/1) ACN/ EtOH 運行5 min	1.71	2.4
2.41.23 5S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)乙醯胺			Chiracel OJ-H B: 20% (1/1) ACN/ EtOH 運行5 min	1.26	0.04
2.39.20 3.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺	0.81	575.3			0.07
2.39.20 8.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.87	601.3			0.02
2.39.21 9R.*	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺	0.89	629.2 0	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.4	0.27
2.39.21 9S.*	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺	0.89	629.2 0	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.7	0.06
2.39.22 0.	N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺	0.88	601.2 8			0.01

2.39.22 2.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺	0.90	621.2 9			0.05
2.39.22 2R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺	0.90	621.2 9	Chiralpak ID B: 25% EtOH 運行5 min	1.91	10.2
2.39.22 2S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺 [1,3-二-去氧-1-((N-(3-氟-3-甲基丁基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺)-(S)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷]	0.90	621.2 9	Chiralpak ID B: 25% EtOH 運行5 min	2.3	0.02
2.39.22 4R.*	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)乙醯胺	0.80	680.2 2	Chiralpak ID B: 40% MeCN/ 2- ProOH (1/1) 運行5 min	2.97	1.4
2.39.22 4S.*	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)乙醯胺 [1,3-二-去氧-1-((2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基-甲基)乙醯胺)-(S)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷]	0.80	680.2 2	Chiralpak ID B: 40% MeCN/ 2- ProOH (1/1) 運行5 min	2.46	0.06
2.44.20 1.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺	0.81	596.9 9			0.10

2.44.20 1R.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺	0.81	596.9 9	Chiralpak AD-H B: 50% EtOH 運行5 min	0.96	1.33
2.44.20 1S.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺	0.81	596.9 9	Chiralpak AD-H B: 50% EtOH 運行5 min	1.52	0.04
2.44.20 3.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺	0.81	575.3			0.06
2.44.20 6R.*	(R)-N-環丁基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.79	609.2 3	Chiralcel OJH B: 15% MeOH 運行5 min	1.6	0.44
2.44.20 6S.*	(S)-N-環丁基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.79	609.2 3	Chiralcel OJH B: 15% MeOH 運行5 min	2.34	0.04
2.44.20 8.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.87	601.3			0.07
2.44.20 8R.	(R)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.87	601.3	Chiralpak AD-H B: 45% EtOH 運行3 min	2.1	3.36
2.44.20 8S.	(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.87	601.3	Chiralpak AD-H B: 45% EtOH 運行3 min	1.2	0.02

2.44.21 8.	N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.89	637.3 3			0.02
2.44.21 8R.	(R)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.89	637.3 3	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.52	1.15
2.44.21 8S.	(S)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.89	637.3 3	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	2.19	0.05
2.44.22 1.	N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.86	623.1 7			0.03
2.44.22 2.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-N-甲基乙醯胺	0.90	621.2 9			0.13
2.44.22 3.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-((1-氟環戊基)甲基)-N-甲基乙醯胺	0.95	683.3 3			0.05
2.44.22 3R.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-((1-氟環戊基)甲基)-N-甲基乙醯胺	0.95	683.3 3	Chiralpak AD-H B: 30% 2ProOH 運行5 min	1.99	3.57

2.44.22 3S.	(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-((1-氟環戊基)甲基)-N-甲基乙醯胺	0.95	683.3 3	Chiralpak AD-H B: 30%2- ProOH 運行5 min	3.04	0.07
2.44.22 5.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-甲基乙醯胺	0.98	667.2 8			0.07
2.44.22 6.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮	0.90	673.2 3			0.09
2.44.22 7R.*	(R)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮	0.84	646.0 1	Chiralcel OJH B: 18% (1/1) ACN/EtO H 運行3 min	1.16	1.05
2.44.22 7S.*	(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮	0.84	646.0 1	Chiralcel OJH B: 18% (1/1) ACN/EtO H 運行3 min	1.93	0.10
2.38.20 3.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基乙醯胺	0.77	561.3 1			0.43
2.38.20 6.	1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)乙-1-酮	0.71	559.2 3			0.23

2.38.21 9.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺	0.86	615.1 8			0.04
2.38.22 0.	N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基乙醯胺	0.85	587.2 8			0.03
2.38.22 8.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺	0.90	603.3 2			0.15
2.34.20 3.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺	0.73	547.2 2			0.40
2.34.20 3R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺	0.73	547.2 2	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行2.5 min	1.37	3.58
2.34.20 3S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺	0.73	547.2 2	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行2.5 min	1.71	0.12
2.34.20 6.	1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)乙-1-酮	0.70	545.2			1.20
2.34.20 6R.	(R)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)乙-1-酮	0.70	545.2	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.57	1.8

2.34.20 6S.	(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)乙-1-酮	0.70	545.2	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	2.07	0.34
2.34.20 8.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.81	573.2 5			0.38
2.34.20 8R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.81	573.2 5	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.54	3.24
2.34.20 8S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮	0.81	573.2 5	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	2.05	0.14
2.34.21 8.	N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺	0.81	573.2 4			0.31
2.34.21 8R.	(R)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺	0.81	573.2 4	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min		6.08
2.34.21 8S.	(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺 [1,3-二-去氧-1-((2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺)-(S)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖苷]	0.81	573.2 4	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min		0.06

2.34.21 9.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺	0.84	601.1 8			0.26
2.34.21 9R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺	0.84	601.1 8	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.23	7.84
2.34.21 9S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺	0.84	601.1 8	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.64	0.11
2.34.22 2.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺	0.83	593.2 4			0.41
2.34.22 2R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺	0.83	593.2 4	Chiralcel OJ-H B: 10% MeOH 運行5 min	2.56	8.61
2.34.22 2S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺	0.83	593.2 4	Chiralcel OJ-H B: 10% MeOH 運行5 min	3.56	0.09
2.34.22 8.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺	0.88	589.2 7			0.31

2.34.22 8R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺	0.88	589.2 7	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.23	5.9
2.34.22 8S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺	0.88	589.2 7	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.59	0.12
2.33.20 3R.*	(R)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺	0.79	583.2 6	Chiralpak ID B: 30% 2- PrOH 運行5 min	1.5	1.45
2.33.20 3S.*	(S)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺	0.79	583.2 6	Chiralpak ID B: 30% 2- PrOH 運行5 min	2.27	0.05
2.33.20 6.	1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮	0.76	581.2			0.58
2.33.21 8R.*	(R)-N-(環丙基甲基)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.85	609.2 1	Chiralcel OJ-H B: 30% 2- PrOH 運行5 min	1.61	0.44
2.33.21 8S.*	(S)-N-(環丙基甲基)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.85	609.2 1	Chiralcel OJ-H B: 30% 2- PrOH 運行5 min	2.62	0.04

* 差向異構體在製備型HPLC/MS(I)或HPLC/MS(II)上純化期間分離。

【0206】 以下實例係以乙酸硫烷基第三丁酯、對應的酮(中間物7或類似物)及中間物3為起始物質，根據針對實例2.41.201.所描述之程序製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下表6中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選實例之差向異構體R及S之對掌性分析型HPLC (I) (條件及滯留時間)及抑制資料。

表6

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] ⁺	對掌性 HPLC	t _R 對掌 性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.32.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,3-二乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺	0.82	563.25			0.49
2.32.203R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,3-二乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺	0.82	563.25	Chiralcel OJ-H B: 10% MeOH 運行5 min	2.51	4.55
2.32.203S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,3-二乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺	0.82	563.25	Chiralcel OJ-H B: 10% MeOH 運行5 min	3.07	0.24
2.32.218.	N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺	0.87	589.31			0.71

2.32.222.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-乙基-N-(2-氟-2-甲基丙基)-3-羥基-N-甲基戊醯胺	0.88	609.27			0.36
2.31.207.	N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺	0.83	597.21			0.06
2.31.208.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(哌啶-1-基)丁-1-酮	0.77	561.05			0.07
2.31.211R.*	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(吡咯啶-1-基)丁-1-酮	0.71	547.21	Chiralpak IB B: 30% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	1.76	0.31
2.31.211S.*	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(吡咯啶-1-基)丁-1-酮	0.71	547.21	Chiralpak IB B: 30% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	2.2	0.08
2.31.215.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)丁醯胺	0.61	601.21			0.19

2.31.218.	N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺	0.78	561.05			0.03
2.31.228.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-新戊基丁醯胺	0.84	577.08			0.67
2.31.229.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-(2-甲氧基乙基)-N,3-二甲基丁醯胺	0.72	565.03			0.11
2.31.230.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-(2-嗎啉基乙基)丁醯胺	0.61	620.06			0.11

* 差向異構體在製備型HPLC/MS(I)或HPLC/MS(II)上純化期間分離。

【0207】 以下實例已經以乙酸硫烷基第三丁酯、對應的醛及中間物3為起始物質，根據針對實例2.41.201.所描述之程序製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下表7中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。

表7

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [uM]
2.60.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺	0.72	535.21	0.17
2.60.206.	1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基戊-1-酮	0.68	533.12	0.50
2.60.218.	N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基戊醯胺	0.78	561.27	0.12
2.64.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺	0.84	598.02	0.22
2.64.206.	1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-4-苯基丁-1-酮	0.79	595.22	0.71
2.64.218.	N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺	0.89	623.24	0.11
2.65.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺	0.68	587.26	0.65
2.65.206.	1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙-1-酮	0.66	585.23	1.04
2.65.218.	N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺	0.74	613.32	0.69

【0208】

實例2.47.203.

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-
第 158 頁(發明說明書)

1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺

二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

在rt下向中間物**10** (0.06 g, 0.1 mmol)於DCM (3.0 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯(0.007 mL, 1.2當量)及DIPEA (0.041 mL, 0.17 mmol, 3.0當量)。在rt下攪拌反應混合物2 h, 接著分配於DCM與水之間。分離各層, 用DCM (3×)萃取水層。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到無色油狀物。藉由製備型HPLC/MS (II)純化粗物質, 以回收呈白色粉末之標題化合物(0.06 g, 92%)。LC-MS (A): t_R = 0.97 min; [M+H]⁺: 780.18。

【0209】

2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺(2.47.203.)

在rt下將K₂CO₃ (0.001 g, 0.2當量)添加至二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯(0.03 g, 0.04 mmol)於MeOH (1.5 mL)中之溶液中。在rt下攪拌反應混合物超過17 h, 接著分配於MeCN與水之間。藉由製備型HPLC/MS(II)直接純化混合物以回收呈米色粉末之標題化合物(0.024 g, 97%)。LC-MS (A): t_R = 0.74 min; [M+H]⁺: 653.97。¹H NMR

(400 MHz, MeOD) δ : 8.56 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 4.9-4.75 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.9-3.71 (m, 3H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.28 (s, 0.8H), 3.24 (s, 1.2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.0 (s, 0.5H), 2.97 (s, 0.5H), 2.86 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.4-1.9 (m, 1H), 1.82-1.7 (m, 2H), 1.3 (m, 1.3 H), 1.15 (m, 1.8 H)。

【0210】

實例2.47.203R.

(R)-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺

藉由對掌性製備型HPLC (V)分離實例2.47.203. (0.024 g)之差向異構體，得到呈米色粉末之標題化合物(0.008 g)。對掌性分析型HPLC (J): $t_R = 2.66$ min。

【0211】

實例2.47.203S.

2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-*N*-甲基乙醯胺

藉由對掌性製備型HPLC (V)分離實例2.47.203. (0.024 g)之差向異構體，得到呈米色粉末之標題化合物(0.008 g)。對掌性分析型HPLC (J): $t_R = 3.52$ min。

【0212】 以下實例已經以中間物10、中間物10AR、中間物10AS、中間物10I及對應的磺醯氯、胺甲磺醯氯及異氰酸酯為起始物質，類似於實

例**2.47.203.**來製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下**表8**中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選實例之差向異構體**R**及**S**之對掌性分析型HPLC (I) (條件及滯留時間)及抑制資料。

表8

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] ⁺	對掌性 HPLC	t _R 對 掌性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.47.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.74	653.97			0.03
2.47.203R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.74	653.97	Chiralpak IH B: 20% MeCN/ EtOH (1/1) 運行5 min	2.69	6.77
2.47.203S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.74	653.97	Chiralpak IH B: 20% MeCN/ EtOH (1/1) 運行5 min	3.52	0.01
2.51.203.	2-(1-(環丙基磺醯基)-4-羥基哌啶-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺	0.78	680.19			0.03

2.51.203R.	(R)-2-(1-(環丙基磺醯基)-4-羥基哌啶-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺	0.78	680.19	Chiralcel OJ-H B: 25% MeOH 運行5 min	1.31	4.96
2.51.203S.	(S)-2-(1-(環丙基磺醯基)-4-羥基哌啶-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺 [1,3-二-去氧-1-((2-(1-(環丙基磺醯基)-4-羥基哌啶-4-基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺)-(S)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷]	0.78	680.19	Chiralcel OJ-H B: 25% MeOH 運行5 min	2.14	0.02
2.49.203.	N-環丙基-4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺	0.71	659.25			0.05
2.49.203R.	(R)-N-環丙基-4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺	0.71	659.25	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.57	2.65

2.49.203S.	(S)-N-環丙基-4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺	0.71	659.25	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	2.04	0.04
2.50.203.	4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯	0.76	634.26			0.07
2.50.203R.	(R)-4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯	0.76	634.26	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.14	4.45
2.50.203S.	(S)-4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯	0.76	634.26	Chiralcel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.98	0.04
2.58.203R.	二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((R)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基-1-(甲氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯	0.71	606.23	Chiralpak IC B: 35% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	3.1	0.45

2.58.203S.	二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((S)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基-1-(甲氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯	0.71	606.19	Chiralpak IC B: 35% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	2.13	0.03
2.49.226.I.	N-環丙基-4-(2-(乙基(甲基)胺基)-1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺	0.87	735.16			0.1
2.49.226R.I.	N-環丙基-4-((R)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺			Chiralpak IB B: 25% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	2.8	1.74
2.49.226S.I.	N-環丙基-4-((S)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺			Chiralpak IB B: 25% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	2.33	0.06

【0213】

實例2.41.232.

二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(苯基)胺基)-1-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

1. *N*-乙基-*N*-苯基-2-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)乙醯胺

N-乙基-*N*-苯基-2-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)乙醯胺係由3,4-二氫-2*H*-吡喃、硫代乙醇酸乙酯、*N*-乙基苯胺及四氫-4*H*-吡喃-4-酮，根據針對中間物**12**描述之程序來製備，其呈米色油狀物。LC-MS (A): $t_R = 0.81$; $[M+H]^+$: 296.15。

【0214】

2. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(苯基)胺基)-1-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

向*N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-巰基-*N*-苯基乙醯胺(0.09 g, 0.3 mmol)於10% Na_2CO_3 水溶液(2.0 mL)中之溶液中添加TBAHS(0.62 g, 1.78 mmol, 6.0當量)。向此混合物中添加含中間物**3**(0.22 g, 1.2 mmol, 1.2當量)之EA(4.0 mL)，且在rt下攪拌混合物15 h，用EA(25.0 mL)、水(25.0 mL)及鹽水(25.0 mL)稀釋。分離各相且用EA(50.0 mL)萃取水層。合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (I)純化殘餘物以回收呈米色粉末之標題化合物(0.06 g, 24%)。LC-MS (A): $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+$: 765.17。

【0215】

3. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-苯基乙醯胺(**2.41.232.**)

在rt下將 K_2CO_3 (0.002 g, 0.014 mmol, 0.2當量)添加至二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-(乙基(苯基)胺基)-1-(4-羥基四

氫-2H-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯(0.055 g, 0.07 mmol)於MeOH (2.0 mL)中之溶液中。在rt下攪拌反應混合物15 h，用MeCN淬滅，隨後用水淬滅，且藉由製備型HPLC/MS (I)直接純化混合物以回收呈米色固體之標題化合物(0.040 g, 87%)。LC-MS (A): $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+$: 639.15。
 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.51-8.62 (m, 1 H), 7.39-7.73 (m, 7 H), 4.75-4.82 (m, 1 H), 4.55-4.68 (m, 0 H), 4.33-4.41 (m, 1 H), 4.05 -4.27 (m, 2 H), 3.83-4.00 (m, 1 H), 3.65-3.80 (m, 6 H), 3.55-3.65 (m, 1 H), 3.40-3.54 (m, 2 H), 1.48-2.21 (m, 4 H), 1.08-1.26 (m, 3 H)。

【0216】 以下芳基/雜芳基醯胺已經以對應的2-巯基乙醯胺(類似於中間物12製備)及中間物2或中間物14為起始物質，類似於實例2.41.232.來製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下表9中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選實例之差向異構體R及S之對掌性HPLC (條件及滯留時間)及抑制資料。

表9

實例	名稱	t _R	[M+H] ⁺	HPLC條件	t _R 對掌 性	IC ₅₀ [uM]
2.41.232.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-苯基乙醯胺	0.83	639.15			0.09
2.41.231.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基乙醯胺	0.79	625.06			0.11
2.41.231R.	(R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基乙醯胺	0.80	625.93	Chiralpak ID B: 25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	3.26	3.44
2.41.231S.	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基乙醯胺	0.81	625.91	Chiralpak ID B: 25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	4.03	0.07

2.41.233R.	(R)-2- (((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5-二羥基-6-(羥基甲 基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基)四氫-2H-吡喃-2-基) 硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基- N-(吡啶-2-基)乙醯胺	0.71	625.98	Chiralcel OZ-H B: 40% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	3.86	8.5
2.41.233S.	(S)-2- (((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5-二羥基-6-(羥基甲 基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基)四氫-2H-吡喃-2-基) 硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基- N-(吡啶-2-基)乙醯胺	0.72	625.97	Chiralcel OZ-H B: 40% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.27	0.04
2.41.234R	(R)-2- (((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5-二羥基-6-(羥基甲 基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基)四氫-2H-吡喃-2-基) 硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基- N-(吡啶-3-基)乙醯胺	0.64	625.98	Chiralpak IH B: 25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	1.67	7.8
2.41.234S.	(S)-2- (((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5-二羥基-6-(羥基甲 基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基)四氫-2H-吡喃-2-基) 硫基)-2-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)-N-甲基- N-(吡啶-3-基)乙醯胺	0.65	625.98	Chiralpak IH B: 25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	3.8	0.1
2.41.233R.I.	(R)-2-(4,4-二氟-1-羥基 環己基)-2- (((2S,3R,4S,5R,6R)-5- 羥基-6-(羥基甲基)-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- 基)硫基)-N-甲基-N-(吡 啶-2-基)乙醯胺	0.94	674.18	Chiralpak IE B: 30% (1/1) MeCN/2- PrOH 運行5 min	2.14	7.24

2.41.233S.I.	(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)乙醯胺 [1,3-二-去氧-1-((2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)乙醯胺)-(S)-硫基)-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-b-D-吡喃半乳糖苷]	0.94	674.21	Chiralpak IE B: 30% (1/1) MeCN/2- PrOH 運行5 min	1.69	0.05
--------------	--	------	--------	--	------	------

【0217】 以下實例係以對應的2-巯基乙醯胺(類似於中間物12製備)及中間物2或中間物14為起始物質，類似於實例2.41.232.來製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下表10中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選實例之差向異構體R及S之對掌性HPLC (條件及滯留時間)及抑制資料。

表10

實例	名稱	t _R	[M+H] ⁺	HPLC條件	t _R 對掌性	IC ₅₀ [uM]
2.41.237.	N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺	0.80	617.21			0.03

2.41.220.	N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.77	603.19			0.05
2.44.238.I.	N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺	0.99	651.22			0.04
2.44.238R.I.	(R)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺	1.0	651.13	Chiralcel OZ-H B: 35% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	1.89	1.0
2.44.238S.I.	(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺 [1,3-二-去氧-1-((2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-(N-(環丙基))-N-乙基乙醯胺)-(S)-硫基)-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-b-D-吡喃半乳糖苷]	1.0	651.14	Chiralcel OZ-H B: 35% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.68	0.02

2.44.239.I.	N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺	1.00	665.16			0.04
2.44.214.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-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-基)硫基)-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺	0.96	710			0.03
2.44.240.I.	N-苄基-2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺	1.04	701.17			0.04
2.44.256.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-N-((3,3-二氟環丁基)甲基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺	1.05	715.13			0.05
2.44.257.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-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-基)硫基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺	0.97	695.14			0.07

【0218】

實例10.41.203.

2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-甲基乙醯胺

1. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

向中間物**13** (0.05 g, 0.10 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加1-乙炔基-3,5-二氟苯(0.02 g, 0.15 mmol, 1.5當量)、CuI (0.006 g, 0.03 mmol, 0.3當量)及DIPEA (0.05 mL, 0.30 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在43℃下攪拌1 h, 接著冷卻至rt, 用EA稀釋且過濾。將有機層用NH₄Cl飽和水溶液、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮溶劑。藉由製備型HPLC/MS (I)純化所得粗物質, 得到呈米色固體之標題化合物(0.06 g, 90%)。LC-MS (A): *t_R* = 0.93 min; [M+H]⁺: 685.18。

【0219】

2. 2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-*N*-乙基-2-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-甲基乙醯胺(**10.41.203.**)

向二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-6-((2-(乙基(甲基)胺基)-1-(4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2-側氧基乙基)硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯(0.06 g, 0.09 mmol, 1.0當量)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.003 g, 0.02 mmol, 0.2當量)。在rt下攪拌反應混合物3 h, 添加乙腈, 隨後添加水,

且藉由製備型HPLC/MS (I)直接純化混合物，得到呈米色固體之標題產物 (0.05 g，91%)。LC-MS (A): $t_R = 0.67\text{ min}$; $[M+H]^+$: 559.22。

【0220】 以下實例係以**中間物13**或接近的類似物及對應的炔烴為起始物質，根據針對實例**10.41.203.**所描述之程序製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下**表11**中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選實例之差向異構體R及S之對掌性HPLC (條件及滯留時間)及抑制資料。

表11

實例	名稱	t_R	$[M+H]^+$	HPLC 條件	t_R 對掌 性	IC ₅₀ [uM]
10.41.203.	2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.67	559.22			0.10
1.41.203.	N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.63	541.15			0.13
3.41.203.	2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.72	573.22			0.04
11.41.203.	2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.74	593.17			0.03

14.41.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺	0.63	610.07			0.15
12.41.203.	2-(((2S,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-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺	0.72	621.17			0.04
13.41.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺	0.71	575.33			0.08
15.41.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺	0.73	593.33			0.06
16.41.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺	0.67	559.21			0.06
17.41.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙酰胺	0.77	609.17			0.04

18.41.203.	2-(((2S,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-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.74	639.04			0.04
19.41.203.	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟基-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.67	562.28			0.15
20.41.203.	N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺	0.69	555.25			0.06
21.44.221R*.	(R)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.77	602.18			0.23
21.44.221S*.	(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.78	602.17			0.05

*差向異構體在製備型HPLC/MS(I)上純化期間分離。

【0221】

實例2.44.222.I.

2-(4,4- 二氟-1- 羥基環己基)-N-(2- 氟-2- 甲基丙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-

5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺

1. 2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-巰基乙酸第三丁酯

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-巰基乙酸第三丁酯係由2-硫烷基乙酸第三丁酯及4,4-二氟環己-1-酮，類似於**中間物7**來合成，其呈白色固體。

LC-MS(A) $t_R = 0.94$ min, $[M+H]^+$: 283.17。

【0222】

2. 2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-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-基)硫基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)乙酸第三丁酯

向2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-巰基乙酸第三丁酯(0.12 g, 0.43 mmol)於10% Na_2CO_3 水溶液(4.0 mL)中之溶液中添加TBAHS (0.89 g, 2.55 mmol, 6.0當量)，隨後添加**中間物14** (0.63 g, 0.50 mmol, 1.2當量)於EA (10.0 mL)中之溶液。在rt下攪拌反應混合物2 h，用EA、水及鹽水稀釋且分離各相。用EA萃取水層，合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到固體。藉由製備型HPLC/MS (II)純化，得到呈白色固體狀之預期產物(0.22 g, 71%)。LC-MS(A) $t_R = 1.13$ min, $[M+H]^+$: 724.21。

【0223】

3. 2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-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-基)硫基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)乙酸

向2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-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-基)硫基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)乙酸第三丁酯(0.22 g, 0.30 mmol)於DCM (8.0 mL)中之溶液中添加TFA (0.39 mL, 5.11 mmol, 17.0當量), 在rt下攪拌反應混合物20 h。用2M NaOH水溶液中中和混合物, 用DCM稀釋且分離各層。用DCM (3×)萃取水層, 且將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 以回收呈米色粉末之標題產物(0.14 g, 68%), 其不經進一步純化。LC-MS(A) t_R = 0.97 min, [M+H]⁺: 668.15。

【0224】

4. 乙酸((2R,3R,4S,5R,6S)-3-乙醯氧基-6-((1-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-((2-氟-2-甲基丙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲酯

向2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-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-基)硫基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)乙酸(0.45 g, 0.58 mmol)於DMF (20.0 mL)中之溶液中添加HATU (0.25 g, 0.616 mmol, 1.05當量), 隨後添加2-氟-N,2-二甲基丙-1-胺HCl鹽(0.1 g, 0.7 mmol, 1.2當量)及DIPEA (0.27 mL, 1.58 mmol, 2.7當量)於DMF (2.0 mL)中之溶液。在rt下攪拌混合物72 h, 過濾且藉由製備型HPLC/MS (I)直接純化, 得到呈米色固體之標題化合物(0.14 g, 32%)。LC-MS(A) t_R = 1.10 min, [M+H]⁺: 755.23。

【0225】

5. 2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺

(2.44.222.I.)

向乙酸((2R,3R,4S,5R,6S)-3-乙醯氧基-6-((1-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-((2-氟-2-甲基丙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲酯 (0.142 g, 0.094 mmol)於MeOH (7.0 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.003 g, 0.02 mmol, 0.2當量)。在rt下攪拌2 h之後，用MeCN稀釋反應混合物，隨後用水稀釋，且藉由製備型HPLC/MS (I)直接純化，得到呈米色固體之標題化合物(0.055 g, 88%)。LC-MS(A) t_R = 0.99 min, [M+H]⁺: 671.42。

【0226】**實例2.44.222R.I.**

(R)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺[1,3-二-去氧-1-((2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-(N-(3-氟-3-甲基丁基))-N-甲基乙醯胺)-(R)-硫基)-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-b-D-吡喃半乳糖苷]

藉由對掌性製備型HPLC (VI)分離實例2.44.222.I. (0.055 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.024 g)。對掌性分析型HPLC (K): t_R = 1.62 min。

【0227】**實例2.44.222S.I.**

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺[1,3-二-去氧-1-((2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-(N-(3-氟-3-甲基丁基))-N-甲基乙醯胺)-(R)-硫基)-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-b-D-吡喃半乳糖苷]

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺[1,3-二-去氧-1-((2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-(N-(3-氟-3-甲基丁基))-N-甲基乙醯胺)-(S)-硫基)-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-b-D-吡喃半乳糖苷]

藉由對掌性製備型HPLC (VI)分離**實例2.44.222.I.** (0.055 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.016 g)。對掌性分析型HPLC (K): $t_R = 2.24$ min。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.68 (s, 0.8H), 8.66 (s, 0.2H), 7.68 (m, 2H), 4.95 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H),), 4.85 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.3 (s, 1H), 4.1 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.0-3.93 (m, 1H), 3.85-3.6 (m, 5H), 3.7 (s, 0.8H), 3.5 (s, 2.3H), 3.55 (s, 3H) 2.4-1.7 (m, 8H), 1.5-1.3 (m, 6H)。

【0228】 以下實例係以2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)-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-基)硫基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)乙酸(**實例2.44.222.I.** 步驟3.)及對應的二級胺及一級胺為起始物質，根據針對**實例2.44.222.I.**描述之程序來製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下**表12**中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選**實例**之差向異構體R及S之對掌性分析型HPLC (I) (條件及滯留時間)及抑制資料。

表12

實例	名稱	t _R	[M+H] ⁺	HPLC條件	t _R 對掌性	IC ₅₀ [uM]
2.44.222.I.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.99	671.25			0.05
2.44.222R.I.	(R)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	1.00	671.15	Chiralcel OZ-H B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	1.6	7.9
2.44.222S.I.	(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	1.01	671.14	Chiralcel OZ-H B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.24	0.01
2.44.226R.I.	(R)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮	1.0	687.11	Chiralpak IC B: 15% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.2	0.89

2.44.226S.I.	(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮	1.0	687.1	Chiralpak IC B: 15% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.9	0.05
2.44.218.I.	N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.97	651.27			0.03
2.44.201.I.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺	0.89	611.27			0.06
2.44.203.I.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.92	625.28			0.04
2.44.241.I.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺	0.99	679.15			0.18

2.44.242.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-异丙基-N-甲基乙酰胺	0.96	639.22			0.08
2.44.225.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-N-(3,3-二甲基丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙酰胺	1.06	681.26			0.10
2.44.217.I.	N-(2-环丙基乙基)-2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙酰胺	1.01	665.22			0.05
2.44.237.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-N-(3,3-二氟环丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙酰胺	0.99	687.22			0.09
2.44.243.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺	0.88	653.21			0.11

2.44.213.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺	0.92	681.24			0.07
2.44.244.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-1-吗啉基乙-1-酮	0.89	653.22			0.07
2.44.245.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-1-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮	1.03	679.31			0.09
2.44.246.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-N-(4,4-二甲基环己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙酰胺	1.09	707.03			0.32
2.44.247.I.	N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙酰胺	1.02	663.19			0.05

2.44.248.I.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺	0.91	597.98			0.49
2.44.249.I.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺	0.89	667.14			0.08
2.44.250.I.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(戊-3-基)乙醯胺	1.0	653.16			0.05
2.44.251.I.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-異丙基乙醯胺	0.94	625.14			0.09
2.44.252.I.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二甲基丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺	1.04	667.16			0.32

2.44.253.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-N-(3,3-二氟环丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)乙酰胺	0.96	673.12			0.16
2.44.254.I.	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺	0.96	665.09			0.13
2.44.255.I	2-(4,4-二氟-1-羟基环己基)-N-(4,4-二甲基环己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)乙酰胺	1.07	693.95			0.39

【0229】

實例2.67.226.I.

1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(6-羟基螺[2.5]辛-6-基)乙-1-酮

1. *1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(6-羟基螺[2.5]辛-6-基)-2-巯基乙-1-酮*

1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(6-羟基螺[2.5]辛-6-基)-2-巯基乙-1-酮係由3,4-二氢-2H-吡喃、2-巯基乙酸乙酯、4,4-二氟哌啶及螺[2.5]辛-6-酮，根據針對中間物12之合成所描述之程序而合成，其呈米色固體。LC-MS(A) t_R =0.95 min, $[M+H]^+$: 320.15

【0230】

2. 乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3-乙醯氧基-6-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1-(6-羥基螺[2.5]辛-6-基)-2-側氧基乙基)硫基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲酯

乙酸((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3-乙醯氧基-6-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1-(6-羥基螺[2.5]辛烷-6-基)-2-側氧基乙基)硫基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲酯係由次實驗之步驟1、1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(6-羥基螺[2.5]辛-6-基)-2-巰基乙-1-酮及中間物**14**，根據針對中間物**13**之合成所描述之程序來製備，其呈米色固體。LC-MS(A) $t_R = 1.13$ min, $[M+H]^+$: 761.26

【0231】

3. 1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-羥基-6-(羥基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫基)-2-(6-羥基螺[2.5]辛-6-基)乙-1-酮(**2.67.226.I**)

在rt下向乙酸((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3-乙醯氧基-6-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1-(6-羥基螺[2.5]辛-6-基)-2-側氧基乙基)硫基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲酯(0.05 g, 0.07 mmol, 1.0當量)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.002 g, 0.01 mmol, 0.2當量)。將反應混合物在rt下攪拌90 min，接著用MeCN稀釋，隨後用水稀釋。藉由製備型HPLC/MS(I)直接純化混合物，得到呈米色固體之標題化合物(0.04 g, 79%)。LC-MS(A) $t_R = 1.02$ min, $[M+H]^+$: 677.19。

【0232】 以下實例已以1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-((四氫-2*H*-吡喃-2-

基)硫基)乙-1-酮(類似於**中間物12**，*步驟1.至3.合成*)、對應的酮及**中間物14**為起始物質，類似於**實例2.67.226.I**來製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下**表13**中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。亦列出所選**實例**之差向異構體R及S之對掌性HPLC (條件及滯留時間)及抑制資料。

表13

實例	名稱	t _R	[M+H] ⁺	HPLC條件	t _R 對掌性	IC ₅₀ [uM]
2.67.226.I.	1-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(6-羥基螺[2.5]辛-6-基)乙-1-酮	1.02	677.19			0.12
2.68.226.I.	1-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-(1-羥基-4,4-二甲基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮	1.04	679.23			0.10
2.69.226R.I.*	(R)-1-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(7-羥基螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮	1.05	691.25	Chiralpak ID B: 25% (1/1) MeCN/MeOH 運行5 min	1.94	0.57

2.69.226S.I.*	(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(7-羟基螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮	1.06	691.26	Chiralpak ID B: 25% (1/1) MeCN/MeOH 運行5 min	2.2	0.12
2.70.226.I.	1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(7-羟基-2-氧螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮	0.91	694.06			0.11
2.71.226R.I.*	(R)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(8-羟基螺[4.5]癸烷-8-基)乙-1-酮	1.07	705.27	Chiralpak IA B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.02	0.67
2.71.226S.I.*	(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(8-羟基螺[4.5]癸烷-8-基)乙-1-酮	1.08	705.28	Chiralpak IA B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.27	0.1

2.72.226.I.	1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(9-羥基-3-氧螺[5.5]十一-9-基)乙-1-酮	0.96	721.51			0.06
2.72.226R.I.*	(R)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(9-羥基-3-氧螺[5.5]十一-9-基)乙-1-酮	0.96	721.17	Chiralcel OZH B: 45% (1/1) MeCN/MeOH 運行5 min	1.48	14.9
2.72.226S.I.*	(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(9-羥基-3-氧螺[5.5]十一-9-基)乙-1-酮	0.97	721.15	Chiralcel OZH B: 45% (1/1) MeCN/MeOH 運行5 min	2.23	0.04
2.43.226.I.	1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮	1.0	713.43			0.25

2.73.226.I.	2-(1,1-二氟-6-羥基螺[2.5]辛-6-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮	0.92-0.94	681.18			0.10
-------------	--	-----------	--------	--	--	------

* 差向異構體在製備型HPLC/MS(I)或HPLC/MS(II)上純化期間分離。

【0233】

實例2.44.226.II.

2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3-乙氧基-5-羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮

實例2.44.226.II.係由2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-巰基乙-1-酮(類似於中間物11製備)及中間物15，類似於實例2.67.226.I.來製備，其呈米色固體。LC-MS (A): t_R = 1.0 min; [M+H]⁺: 701.21。

【0234】 實例2.44.226.II.之LC-MS及Gal-3抑制資料列於下表14中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。

表14

實例	名稱	t _R	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [uM]
2.44.226.II.	2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3-乙氧基-5-羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮	1.00	701.21	0.1

【0235】 半乳糖凝集素-1酶抑制資料列於下表15中。亦列出所選實例之差向異構體R及S之抑制資料。

表15

實例	IC ₅₀ [uM]		實例	IC ₅₀ [uM]		實例	IC ₅₀ [uM]
2.53.203.	35.9		2.31.204.	2.8		2.41.207R.	51.5
2.56.203S.	36		2.31.205R.	20.0		2.41.207S.	0.9
2.41.200.	0.26		2.31.205S.	0.82		2.41.208.	0.22
2.41.200R.	10.9		2.31.206.	1.4		2.41.208R.	32.3
2.41.200S.	0.11		2.40.200.	0.19		2.41.208S.	0.8
2.31.201.	1.92		2.40.203.	0.16		2.41.209.	0.31
2.31.203.	0.88		2.40.207.	0.59		2.41.209S.	0.17
2.31.203S.	0.24		2.40.208.	0.05		2.41.210.	1.12
2.31.202.	2.77		2.40.209.	0.23		2.41.211.	0.33
2.41.212.	0.2		2.39.220.	8.79		2.34.222S.	0.11
2.41.212R.	79.8		2.39.222.	0.12		2.34.228.	0.16
2.41.212S.	0.08		2.39.222R.	38.1		2.34.228R.	22.6
2.41.213.	0.2		2.39.222S.	0.09		2.34.228S.	0.09
2.41.214.	0.12		2.39.224R.	2.82		2.33.203R.	4.2
2.41.215.	0.37		2.39.224S.	0.07		2.33.203S.	0.11
2.41.216.	0.38		2.44.201.	0.23		2.33.206.	1.71
2.41.216S.	0.11		2.44.201R.	1.71		2.33.218R.	0.58
2.41.217.	0.22		2.44.201S.	0.18		2.33.218S.	0.06
2.41.218.	0.19		2.44.203.	0.14		2.32.203.	1.89
2.41.218R.	19.03		2.44.206R.	1.48		2.32.203R.	30.8
2.41.218S.	0.05		2.44.206S.	0.19		2.32.203S.	0.73
2.41.203.	0.42		2.44.208.	0.21		2.32.218.	1.13
2.41.203R.	>39.8		2.44.208S.	0.03		2.32.222.	2.06

2.41.203S.	0.067		2.44.218.	0.03		2.34.208R.	11.5		2.31.207.	0.57
2.41.219.	0.21		2.44.218R.	1.9		2.34.208S.	0.14		2.31.208.	0.03
2.41.236.	9.9		2.44.218S.	0.04		2.34.218.	0.22		2.31.211R	2.15
2.41.235.	0.09		2.44.221.	0.06		2.34.218R.	20.9		2.31.211S.	0.53
2.41.235R.	6.54		2.44.222.	0.35		2.34.218S.	0.07		2.31.215.	1.68
2.41.235S.	0.09		2.44.223.	0.12		2.34.219.	0.64		2.31.218.	0.22
2.39.203.	0.17		2.44.223R.	13.44		2.34.219R.	33.6		2.31.228.	1.65
2.39.208.	0.07		2.44.223S.	0.08		2.34.219S.	0.12		2.31.229.	0.8
2.39.219R.	0.55		2.44.225.	0.15		2.34.222.	0.22		2.31.230.	1.25
2.39.219S.	0.1		2.44.226.	0.11		2.34.222R.	46		2.60.203.	1.02
2.60.206.	3.4		2.49.226S.I.	1.7		11.41.203.	0.32		2.44.238.I.	0.06
2.60.218	0.2		2.41.232.	0.06		14.41.203.	0.03		2.44.243.I.	0.17
2.64.203	1.46		2.41.231.	0.08		12.41.203.	0.36		2.44.213.I.	0.15
2.64.206.	5.94		2.41.231R.	8.26		13.41.203.	0.13		2.44.244.I.	0.1
2.64.218.	0.34		2.41.231S.	0.05		15.41.203.	0.08		2.44.245.I.	0.21
2.65.203.	3.05		2.41.233R.	9.8		16.41.203.	0.13		2.44.246.I.	1.2
2.65.206.	7.29		2.41.233S.	0.03		17.41.203.	0.14		2.44.247.I.	0.03
2.65.218.	3.07		2.41.234R	10.9		18.41.203.	0.35		2.44.248.I.	0.73
2.47.203.	0.11		2.41.234S.	0.1		19.41.203.	0.15		2.44.249.I.	0.36
2.47.203R.	33.9		2.41.233R.I.	7.1		20.41.203.	0.18		2.44.250.I.	0.27
2.47.203S.	0.03		2.41.233S.I.	0.03		21.44.221R.	0.22		2.44.251.I.	0.19
2.51.203.	0.07		2.41.237.	0.02		21.44.221S.	0.07		2.44.252.I.	0.83
2.51.203R.	7.5		2.41.220.	0.03		2.44.222.I.	0.22		2.44.253.I.	0.67
2.51.203S.	0.03		2.44.238.I.	011		2.44.222R.I.	8.78		2.44.254.I.	0.3
2.49.203.	0.07		2.44.238R.I.	>100		2.44.222S.I.	0.07		2.44.255.I.	0.83

2.49.203R.	4.43		2.44.238S.I.	0.03		2.44.226R.I.	5.73		2.67.22 6.I.	0.17
2.49.203S.	0.06		2.44.239.I.	0.02		2.44.226S.I.	0.07		2.68.22 6.I.	0.19
2.50.203.	0.1		2.44.214.I.	0.02		2.44.218.I.	0.08		2.69.22 6R.I.	1.64
2.50.203R.	10.5		2.44.240.I.	0.28		2.44.201.I.	0.25		2.69.22 6S.I.	0.27
2.50.203S.	0.06		2.44.256.I.	0.13		2.44.203.I.	0.12		2.70.22 6.I.	0.2
2.58.203R.	1.18		2.44.257.I.	0.18		2.44.241.I.	0.65		2.71.22 6R.I.	1.1
2.58.203S.	0.1		10.41.203.	0.27		2.44.242.I.	0.11		2.71.22 6S.I.	0.27
2.49.226.I.	0.18		1.41.203.	0.16		2.44.225.I.	0.12		2.72.22 6.I.	0.12
2.49.226R.I.	0.08		3.41.203.	0.68		2.44.217.I.	0.11		2.72.22 6R.I.	39.6
2.72.226S.I.	0.1		2.43.226.I.	0.46		2.73.226.I.	0.15		2.44.22 6.II.	0.1

【0236】

生物分析法

評估化合物抑制活性(IC₅₀)

在競爭性結合分析法中測定化合物之抑制活性。此分光光度分析法量測經生物素標記之之人類Gal-3 (hGal-3)或人類Gal-1 (hGal-1)分別與微板吸附之醣蛋白(去唾液酸胎球蛋白(ASF))的結合(Proc Natl Acad Sci U S A. 2013年3月26日；110(13):5052-7.)。

【0237】 簡言之，將化合物連續稀釋於DMSO (工作稀釋液)中。在分析緩衝液(亦即，300至1000ng/mL經生物素標記之hGal-3或hGal-1)中向經ASF塗佈之384孔培養盤補充22.8 μL/孔之經生物素標記之hGal-3或hGal-1，向其中添加1.2 μL化合物工作稀釋液且混合。

【0238】 將培養盤在4℃下培育3小時，接著用冷分析緩衝液(3×50μL)洗滌，在4℃下與25 μL/孔之抗生蛋白鏈菌素-過氧化酶溶液(在分析緩衝液中稀釋至80 ng/mL)一起培育1小時，隨後再用分析緩衝液

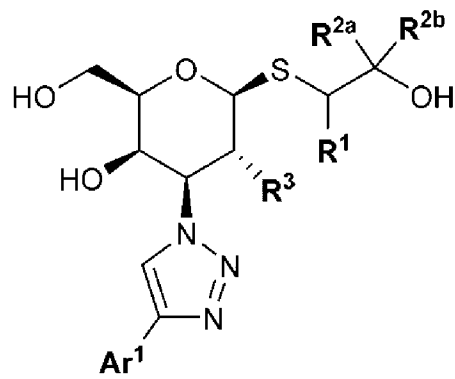
(3×50 μ L)進行洗滌步驟。最後，添加25 μ L/孔之ABTS受質。在30至45 min之後記錄OD (410 nm)且計算IC₅₀值。

【0239】 所計算之IC₅₀值可視日常分析效能而波動。此類波動為熟習此項技術者已知。來自若干量測之IC₅₀值經給定為平均值。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

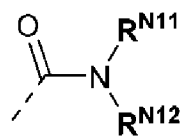


式(I)

其中

R¹表示

以下結構之醯胺基：



其中

R^{N11}表示

- C₁₋₆烷基；
- CH₂-CH₂-O-C₁₋₃烷基；
- CH₂-C₁₋₃氟烷基；
- C₀₋₂伸烷基-C₃₋₆環烷基，其中該C₃₋₆環烷基未經取代，或經氟或甲基單取代或二取代；
- C₀₋₂伸烷基-C₄₋₆環烷基，其中該C₄₋₆環烷基含有一個氧原子；
- CH₂-CH₂-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以下之4員至6員雜環基：氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-

基、哌啶-1-基及嗎啉-4-基；或

-C₁₋₂伸烷基-**R^{N11}**，其中**R^{N11}**表示苯基或5員或6員雜芳基，該雜芳基含有一個至最多四個選自氧、氮及硫之雜原子，其中該苯基或5員或6員雜芳基獨立地未經取代或經甲基單取代；

苯基或5員或6員雜芳基，該雜芳基含有一個至最多四個選自氧、氮及硫之雜原子，其中該苯基或5員或6員雜芳基獨立地未經取代或經甲基單取代；或



且**R^{N12}**表示氫或C₁₋₂烷基；

或**R^{N11}**及**R^{N12}**與其所連接之氮原子一起形成選自以下之4員至6員雜環基：氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基及哌啶-1-基，其中該4員至6員雜環基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基獨立地為甲基或氟；

或**R^{N11}**及**R^{N12}**與其所連接之氮原子一起形成嗎啉-4-基；

或**R^{N11}**及**R^{N12}**與其所連接之氮原子一起形成由以下組成之部分芳族雙環：吡咯啶-1-基或哌啶-1-基，其中該吡咯啶或哌啶稠合至苯環；

Ar¹表示

芳基，該芳基選自苯基及萘基，其經單取代、二取代、三取代、四取代或五取代，其中取代基獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；或

5員或6員雜芳基，該雜芳基含有一個至最多四個選自氧、氮及硫之雜原子，其中該5員或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二

取代，其中取代基獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；

R^{2a}表示氫；且**R^{2b}**表示

-C₂₋₄烷基，或

-C₀₋₁伸烷基-**Ar^{2b}**，其中**Ar^{2b}**表示苯基或5員或6員雜芳基，該雜芳基含有一個至最多四個選自氧、氮及硫之雜原子，其中該苯基或5員或6員雜芳基獨立地未經取代、經甲基單取代或二取代；

或**R^{2a}**及**R^{2b}**皆表示氫、甲基、乙基或正丙基；

或**R^{2a}**及**R^{2b}**與其所連接之碳原子一起形成選自以下之3員至6員環

C₃₋₆環伸烷基，其中該C₃₋₆環伸烷基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基獨立地為甲基或氟；

四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基，其未經取代、經甲基二取代或四取代；
或

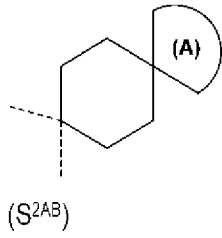
哌啶-4,4-二基、吡咯啶-3,3-二基或氮雜環丁烷-3,3-二基，其中該哌啶、吡咯啶或氮雜環丁烷之氮獨立地未經取代或經-C₁₋₃烷基、-C₀₋₂伸烷基-C₃₋₆環烷基或-L-**R^{N2}**取代，其中

-L-表示-CO-、-SO₂-、*-CO-NH-、*-CO-O-或*-SO₂-NH-，及

R^{N2}表示-C₁₋₃烷基或-C₀₋₂伸烷基-C₃₋₆環烷基；

其中在上述基團中，星號指示連接至分子之其餘部分之鍵；或

R^{2a}及**R^{2b}**與其所連接之碳原子一起形成結構(**S^{2AB}**)之螺-雙環環系統



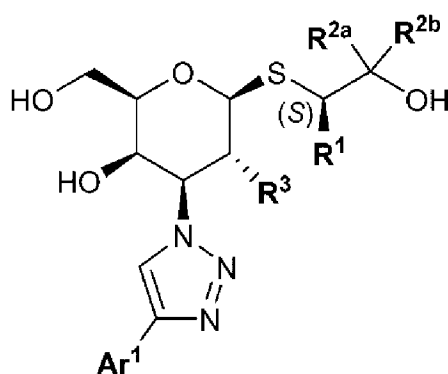
其中環(A)表示3員至6員非芳族碳環，其中該3員至6員非芳族碳環

視情況含有一個環氧原子且其中該3員至6員非芳族碳環未經取代或經氟二取代；且

R^3 表示羥基或 C_{1-3} 烷氧基。

【請求項2】

如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為式(Is)化合物，



式(Is)

其中與該基團 R^1 連接之碳原子呈如式(Is)中所繪製之絕對組態。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；其中 Ar^1 表示經單取代、二取代或三取代之苯基，其中取代基獨立地選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；

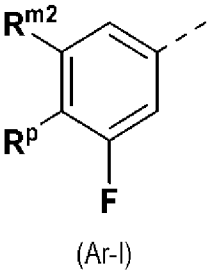
其中該等取代基中之至少一者連接在該苯基之間位或對位，

其中，若存在，則處於對位之該取代基選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；及

其中，若存在，則處於間位之該取代基為鹵素。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；其中 Ar^1 表示以下結構之苯基：

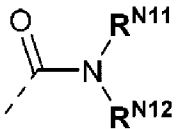


其中

R^{m2} 表示鹵素；且
 R^p 表示氫、鹵素、甲基、氰基或甲氧基。

【請求項5】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^1 表示以下結構之醯胺基



其中

R^{N11} 表示

- C₁₋₆烷基；
- CH₂-C₁₋₃氟烷基；
- 環丙基、環丁基、-CH₂-環丙基、-CH₂-環戊基、-CH₂-1-氟環戊基或-CH₂-CH₂-環丙基；
- CH₂-3,3-二氟環丁基；
- CH₂-四氫-2*H*-吡喃-4-基或-CH₂-CH₂-四氫-2*H*-吡喃-4-基；
- 四氫-2*H*-吡喃-4-基或氧雜環丁烷-3-基；
- 苄基；
- 苯基或吡啶基；或

且 R^{N12} 表示氫或 C_{1-2} 烷基；

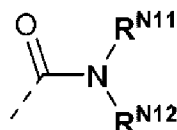
或 R^{N11} 及 R^{N12} 與其所連接之氮原子一起形成選自以下之4員至6員雜環基：氮雜環丁烷-1-基，其未經取代，或在位置3經氟二取代；吡咯啉-1-基，其未經取代，或在位置3經氟二取代；及哌啉-1-基，其未經取代，或在位置3或4經氟二取代；

或 R^{N11} 及 R^{N12} 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉-4-基；

或 R^{N11} 及 R^{N12} 與其所連接之氮原子一起形成吡啶-1-基環。

【請求項6】

如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^1 表示以下結構之醯胺基



其中

R^{N11} 表示

- C_{1-6} 烷基；

- $CH_2-CH_2-O-C_{1-3}$ 烷基；

- CH_2-C_{1-3} 氟烷基；或

環丙基、環丁基、- CH_2 -環丙基、- CH_2 -環戊基、- CH_2 -1-氟環戊基或- CH_2-CH_2 -環丙基；

且 R^{N12} 表示 C_{1-2} 烷基。

【請求項7】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；其中

R^{2a} 表示氫；且 R^{2b} 表示

- C_{2-4} 烷基；

苄基；

苯基，其未經取代、經甲基單取代或二取代；或

5員雜芳基，該雜芳基含有一個至最多四個選自氧、氮及硫之雜原子，其未經取代或經甲基單取代；

或 R^{2a} 及 R^{2b} 兩者皆表示甲基、乙基或正丙基；

或 R^{2a} 及 R^{2b} 與其所連接之碳原子一起形成選自以下之3員至6員環：

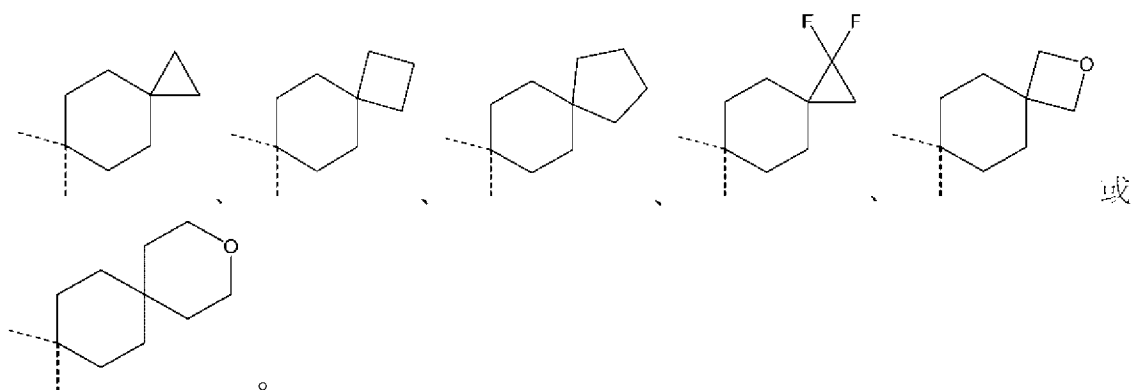
C_{4-6} 環伸烷基，其中該 C_{4-6} 環伸烷基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中該等取代基獨立地為甲基或氟；

四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基；或

哌啶-4,4-二基，其中該哌啶之氮未經取代或經以下取代： $-C_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CO}-C_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CO}-\text{O}-C_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CO}-\text{NH}$ -環丙基、 $-\text{SO}_2-C_{1-3}$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ -環丙基或 $-\text{SO}_2-\text{NH}-C_{1-3}$ 烷基；或

氮雜環丁烷-3,3-二基，其中該氮雜環丁烷之氮經 $-\text{CO}-\text{O}-C_{1-3}$ 烷基取代；

或 R^{2a} 及 R^{2b} 與其所連接之碳原子一起形成以下結構之螺-雙環環系統：



【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；其中 R^3

表示甲氧基。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,N,3-三甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二乙基-3-羥基-3-甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-((R)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-((S)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-

(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)丁-1-酮；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-N-異丁基-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)-1-(吡啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三

氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二乙基-2-(4-
羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-
2H-吡喃-4-基)-1-((R)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-
2H-吡喃-4-基)-1-((S)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-
2H-吡喃-4-基)-1-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基
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-基)硫
基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮；

(S)-N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-
(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥
基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-
2H-吡喃-4-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-
2H-吡喃-4-基)-1-(吡啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1-(吡咯啉-1-基)乙-1-酮；

(S)-N-(環戊基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)乙醯胺；

(S)-N-(2-環丙基乙基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-

2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三

氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環己基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-((1-氟環戊基)甲基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-

N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環戊基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)乙-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三

氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(1-羥基環丁基)-N-甲基-N-新戊基乙醯胺；

(S)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N,3-二乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-乙基-N-(2-氟-2-甲基丙基)-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(S)-N-苄基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(哌啶-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-甲基-1-(吡咯啉-1-基)丁-1-酮；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)丁醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲基-N-新戊基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-(2-甲氧基乙基)-N,3-二甲基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N,3-二甲

基-N-(2-嗎啉基乙基)丁醯胺；

(2S,3R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(2S,3S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(2S,3R)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基戊-1-酮；

(2S,3S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基戊-1-酮；

(2S,3R)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(2S,3S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基戊醯胺；

(2S,3R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

(2S,3S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-

(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

(2S,3R)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-4-苯基丁-1-酮；

(2S,3S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-4-苯基丁-1-酮；

(2S,3R)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

(2S,3S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-4-苯基丁醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(1-(環丙基磺醯基)-4-羥基哌啶-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-N-甲基乙醯胺；

甲基 4-((S)-1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲酸酯；

(2S,3R)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺；

(2S,3S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺；

(2S,3R)-1-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙-1-酮；

(2S,3S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙-1-酮；

(2S,3R)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺；

(2S,3S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-3-羥基-N-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙醯胺；

(S)-N-環丙基-4-(1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(乙基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-

N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)乙醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((S)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(3-羥基-1-(甲氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)-2-側氧基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基二乙酸酯；

N-環丙基-4-((S)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-苯基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-(吡啶-3-基)乙醯胺；

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

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-基)硫基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-N-環丁基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)乙醯胺；

(S)-N-苄基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-((3,3-二氟環丁基)甲基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基

四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,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-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氰基-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-乙基-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-環丙基-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(2-氟-2-甲基丙基)-2-

(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟吡啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-N-(環丙基甲基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N,N-二甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-乙基-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-異丙基-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二甲基丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-(2-環丙基乙基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二氟環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-1-嗎啉基乙-1-酮；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(4,4-二甲基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(戊-3-基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-異丙基乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二甲基丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(3,3-二氟環丁基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺；

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-N-(4,4-二甲基環己基)-2-

(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙醯胺；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(6-羥基螺[2.5]辛烷-6-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(1-羥基-4,4-二甲基環己基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(7-羥基螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(7-羥基-2-氧螺[3.5]壬烷-7-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(8-羥基螺[4.5]癸烷-8-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)-2-(9-羥基-3-氧螺[5.5]十一-9-基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

(S)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；

(2S)-2-(1,1-二氟-6-羥基螺[2.5]辛烷-6-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥基甲基)-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-基)硫基)乙-1-酮；或

(S)-2-(4,4-二氟-1-羥基環己基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3-乙氧基-5-羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)乙-1-酮。

【請求項10】

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

【請求項11】

如請求項1至7及9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

【請求項12】

如請求項1至7及9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防或治療器官之纖維化；肝臟疾病及病症；心血管疾病及病症；細胞增殖性疾病及癌症；發炎性及自體免疫疾病及病症；胃腸道疾病及病症；胰臟疾病及病症；異常血管生成相關疾病及病症；大腦相關疾病及病症；神經痛及周邊神經病變；眼部疾病及病症；急性腎臟損傷及慢性腎病；間質性肺部疾病及病症；或移植排斥反應。

【請求項13】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備用於預防或治療以下之藥劑：器官之纖維化；肝臟疾病及病症；心血管疾病及病症；細胞增殖性疾病及癌症；發炎性及自體免疫疾病及病症；胃腸道疾病及病症；胰臟疾病及病症；異常血管生成相關疾病及病症；大腦相關疾病及病症；神經痛及周邊神經病變；眼部疾病及病症；急性腎損傷及慢性腎病；間質性肺部疾病及病症；或移植排斥反應。