



(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 I873165 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：109126972

(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)**A61P11/00 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P31/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/08/09

世界智慧財產權組織

PCT/EP2019/071416

(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 2005/113569A1

WO 2016/120403A1

審查人員：徐永任

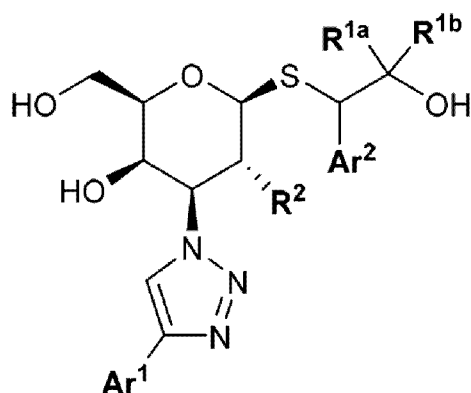
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 223 頁

(54)名稱

(雜)芳基-甲基-硫代-β-D-吡喃半乳糖苷衍生物

(57)摘要

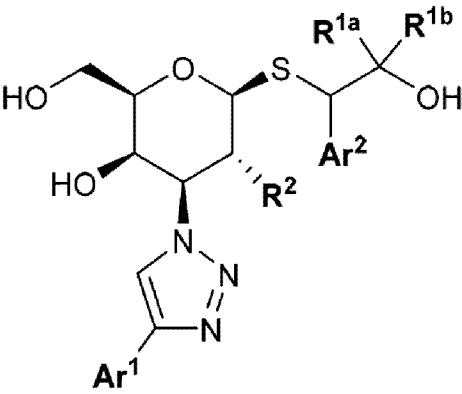
本發明係關於式(I)化合物



式(I)

其中 Ar¹、Ar²、R^{1a}、R^{1b} 及 R² 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。

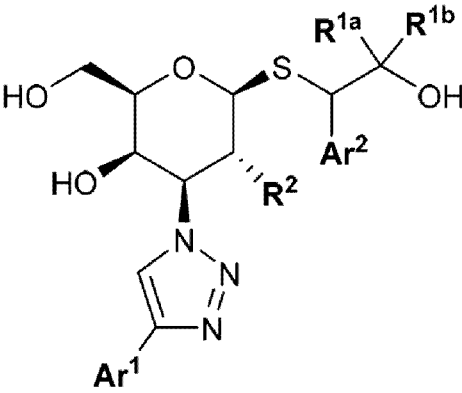
The present invention relates to compounds of Formula (I)



Formula (I)

wherein Ar¹, Ar², R^{1a}, R^{1b}, and R²are 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)



I873165

【發明摘要】

【中文發明名稱】

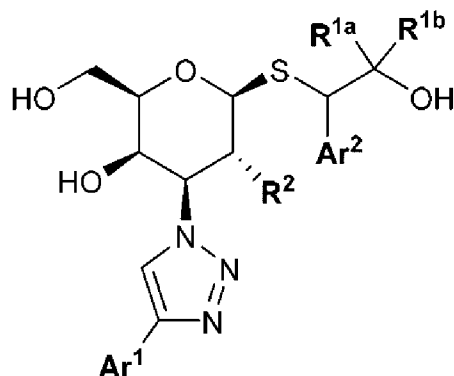
(雜)芳基-甲基-硫代-β-D-吡喃半乳糖苷衍生物

【英文發明名稱】

(HETERO)ARYL-METHYL-THIO-BETA-D-GALACTOPYRANOSIDE DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式(I)化合物

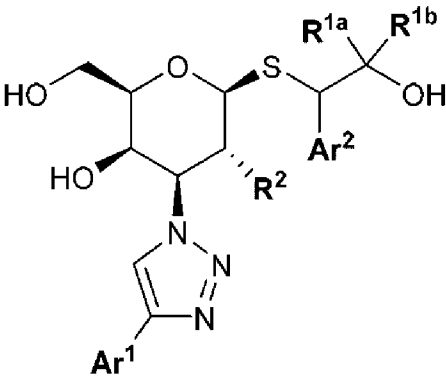


式(I)

其中Ar¹、Ar²、R^{1a}、R^{1b}及R²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, Ar², R^{1a}, R^{1b}, and R² 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.

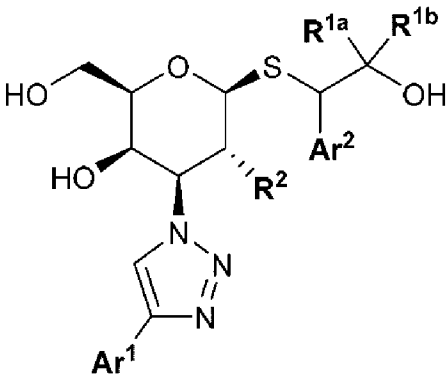
【指定代表圖】

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】

(雜)芳基-甲基-硫代- β -D-吡喃半乳糖苷衍生物

【英文發明名稱】

(HETERO)ARYL-METHYL-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與癭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

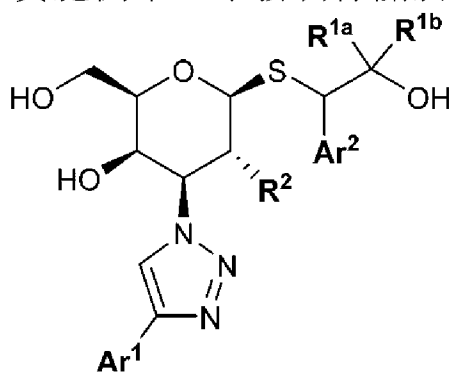
示對使用兩種非對映異構 β -D-吡喃半乳糖苷配位體結合至半乳糖凝集素-3C之配位體的比較性分析，但該兩種非對映異構 β -D-吡喃半乳糖苷配位體與本發明化合物的不同之處在於至少不存在本發明之必選取代基 Ar^2 。Caldararu等人(Phys. Chem. Chem. Phys. 2019, 21, 18149)使用同一配位體來研究是否有可能自晶體學B-因子獲得可靠的熵。

【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

Ar^1 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]

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；

Ar²表示

➤ 苯基或5員或6員雜芳基(尤其噻吩基、噻唑基、呋唑基、異呋唑基、吡啶基或吡嗪基；或另外，吡唑基、三唑基或噻吩基)，其中該苯基或5員或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地為C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基(尤其環丙基)、C₁₋₃氟烷基(尤其三氟甲基)、C₁₋₃氟烷氧基、鹵素、羥基-C₁₋₃烷基(尤其2-羥基乙基)或苯基[尤其在**Ar²**表示苯基之情況下，該等取代基中之一者連接在相對於**Ar²**與分子之其餘部分之連接點的鄰位且其他取代基(若存在)連接在相對於分子之其餘部分之連接點的間位或對位]；或

➤ 萘基；

● **R^{1a}**表示氫；且**R^{1b}**表示

➤ -C₂₋₄烷基(尤其乙基)；或

➤ -C₀₋₁伸烷基-**Ar^{1b}**，其中**Ar^{1b}**表示苯基或5員或6員雜芳基，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^{1a}**及**R^{1b}**皆表示氫、甲基、乙基或正丙基；

● 或**R^{1a}**及**R^{1b}**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-2*H*-吡喃-4,4-二基，其未經取代、經甲基二取代或四取代；

➤ 四氫-2*H*-硫代吡喃-1,1-二氧化物-4,4-二基；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^{N1}取代，其中

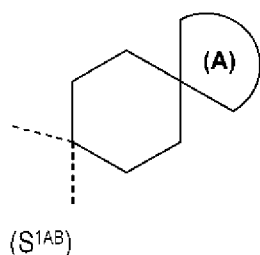
■ -L-表示-CO-、-SO₂-、*-CO-NH-、*-CO-O-或*-SO₂-NH-，及

■ R^{N1}表示-C₁₋₃烷基或-C₀₋₂伸烷基-C₃₋₆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、-SO₂-甲基、-SO₂-環丙基或-SO₂-NH-甲基；且該氮雜環丁烷經-SO₂-甲基、-CO-O-甲基或-CO-NH-環丙基取代)；

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^{1a}及R^{1b}與其所連接之碳原子一起形成結構(S^{1AB})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

R²表示羥基或C₁₋₃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。

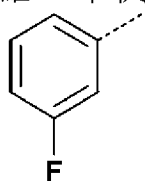
【0014】 在本發明之上下文中，應理解當在立體異構體之情形下使用時，術語「富集」意謂相對於各別其他立體異構體/各別其他立體異構體之全部，各別立體異構體以至少70:30、尤其至少90:10 (亦即純度為至少70重量%，尤其至少90重量%)之比率存在。

【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)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3-氟苯基。

【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。

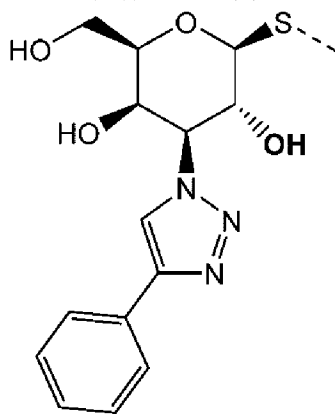
【0019】 適當及方便時，對根據實施例1)至25)之式(I)化合物的任何提及應理解為亦提及此類化合物之鹽(及尤其醫藥學上可接受之鹽)。

【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18)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(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇應被理解為亦係指：1,3-二-去氧-1-((1-甲基-4-羥基-哌啶-4-基)-(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)甲基-(R)-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。較佳為甲基。

【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】 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^{1a} 及 R^{1b} 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-甲基環丁烷-1,1-二基、2,3-二甲基環丁烷-1,1-二基、3,3-二甲基環丁烷-1,1-二基、3,3-二氟環丁烷-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。

【0032】單獨或組合使用之術語「烷基-O-基團」，其中該烷基係如先前所定義。術語「 C_{x-y} 烷基-O-基團」(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-O-基團。較佳為乙氧基且尤其為甲氧基。倘若 R^2 表示「 C_{1-3} 烷基-O-基團」，則該術語較佳意謂甲氧基或乙氧基，尤其甲氧基。

【0033】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。

【0034】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。

【0035】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、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基；6員雜芳基，諸如吡啶基、嘧啶基、噻吡基、吡吡基；及8至10員雙環雜芳基，諸如吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、酞吡基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡吡基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻吡基及咪唑并噻唑基。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」之基團 Ar^2 ，該術語尤其意謂噻吩基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基或吡吡基；或另外，吡唑基、三唑基、噻吡基；尤其 噻吩-3-基、噻唑-4-基、噁唑-4-基、異噁唑-3-基、異噁唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡吡-2-基；或另外1*H*-吡唑-5-基、1*H*-1,2,3-三唑-5-基或噻吡-3-基。在諸如 Ar^2 之雜芳基的上下文中，該術語「一個取代基連接在相對於 Ar^2 與分子之其餘部分之連接點的鄰位」意謂各別取代基係以相對1,2-配置連接。

【0036】 倘若 Ar^1 表示「5員或6員雜芳基」，則該術語意謂上列基團，尤其吡啶基；尤其吡啶-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^{1a} 及 R^{1b} 與其所連接之碳原子一起形成「結構(S^{1AB})之螺-雙環系統」，則此類結構(S^{1AB})尤其係指3-氧螺[5.5]十一烷-9,9-二基。

【0038】術語「氰基」係指基團-CN。

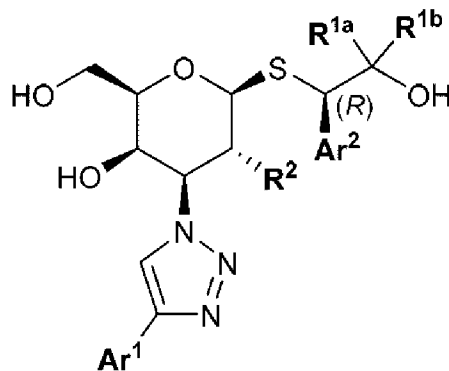
【0039】術語「側氧基」係指基團=O，其較佳連接於鏈或如例如羰基-(CO)-或磺醯基-(SO₂)-中之環碳或硫原子。

【0040】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。

【0041】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℃延伸至Y加10℃的區間，且較佳係指自Y減5℃延伸至Y加5℃的區間。此外，如本文所用之術語「室溫」係指約25℃之溫度。

【0042】本發明之其他實施例呈現於下文：

【0043】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_R)化合物，



式(I_R)

其中與基團Ar²連接之碳原子呈如式(I_R)中所繪製之絕對組態[亦即，

其呈絕對(R)-組態]；

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 Ar^1 及 Ar^2 係如實施例1)中所定義。

【0044】 3)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，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。

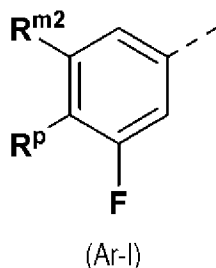
【0045】 4)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中 Ar^1 表示經單取代、二取代或三取代之苯基，其中

➤ 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)。

【0046】 5)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中 Ar^1 表示以下結構之苯基：



其中

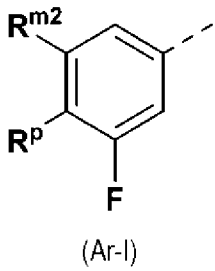
➤ R^{m2} 表示氫或氟；及

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。

【0047】 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：

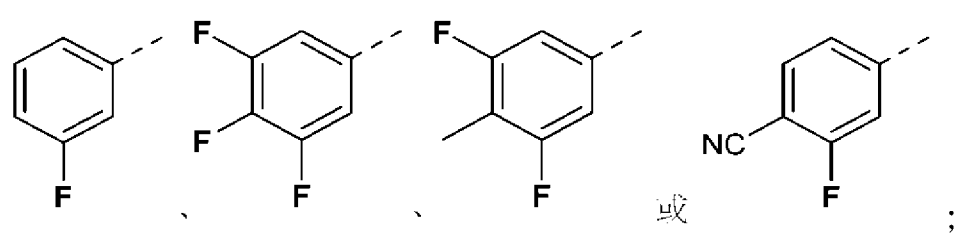


其中

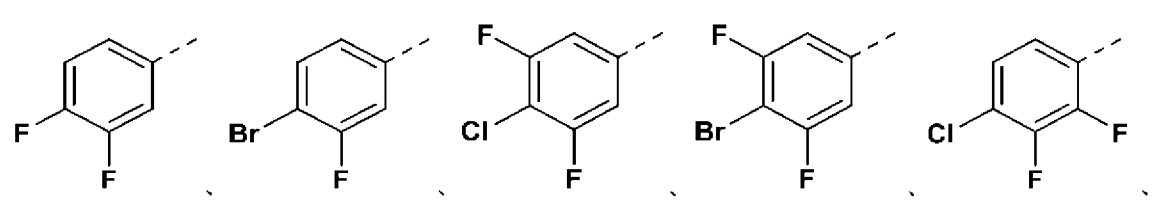
➤ **R^{m2}**表示鹵素(尤其氟)；及

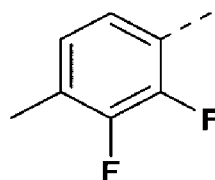
➤ **R^p**表示氫、鹵素(尤其氟或氯)、甲基、氰基或甲氧基(尤其**R^p**表示
氟、氯或甲基)。

【0048】 7)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：

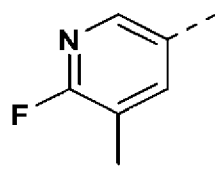


或另外，**Ar¹**表示：

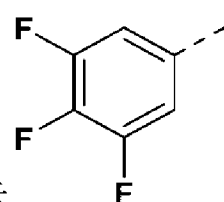




;



或另外，**Ar¹**表示：



【0049】 在一子實施例中，**Ar¹**尤其表示

【0050】 8)另一個實施例係關於根據實施例1)至7)中任一者之化合物，其中**Ar²**表示

- 經單取代、二取代或三取代(尤其經單取代或二取代)之苯基；其中
 - 一個取代基連接在相對於**Ar²**與分子之其餘部分之連接點的鄰位；其中該取代基為C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基(尤其環丙基)、C₁₋₃氟烷基(尤其三氟甲基)、C₁₋₃氟烷氧基、鹵素、羥基-C₁₋₃烷基(尤其2-羥基乙基)或苯基；
 - 且其他取代基(若存在)連接在相對於**Ar²**與分子之其餘部分之連接點的間位及/或對位；其中取代基獨立地為C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基(尤其環丙基)、C₁₋₃氟烷基(尤其三氟甲基)或鹵素；或
- 5員或6員雜芳基(尤其噻吩基、噻唑基、呋唑基、異呋唑基、吡啶基或吡嗪基；或另外，吡唑基、三唑基或噁吡基)，其中該5員或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代；其中
 - 一個取代基連接在相對於**Ar²**與分子之其餘部分之連接點的鄰位；其中該取代基為C₁₋₆烷基(尤其甲基)、C₃₋₆環烷基(尤其環丙基)或C₁₋₃氟烷基(尤其三氟甲基)[尤其此類鄰位取代基為甲基或三氟甲基]；
 - 且其他取代基(若存在)獨立地為C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基(尤其環丙

基)、 C_{1-3} 氟烷基(尤其三氟甲基)或鹵素。

【0051】 9)另一實施例係關於根據實施例1)至7)中任一者之化合物，其中 Ar^2 表示

- 經單取代或二取代之苯基；其中

➤ 一個取代基連接在相對於 Ar^2 與分子之其餘部分之連接點的鄰位；其中該取代基為 C_{1-6} 烷基、環丙基、三氟甲基、鹵素、2-羥基乙基或苯基；

➤ 且另一取代基(若存在)連接在相對於 Ar^2 與分子之其餘部分之連接點的間位；其中該取代基獨立地為 C_{1-3} 烷基、環丙基、三氟甲基或鹵素；或

- 5員或6員雜芳基，其選自噻吩基、噻唑基、呋唑基、異呋唑基、吡啶基及吡嗪基；或另外，吡唑基、三唑基或噻吩基(尤其異呋唑基、吡啶基及吡嗪基)，其中該5員或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代；其中

➤ 一個取代基連接在相對於 Ar^2 與分子之其餘部分之連接點的鄰位；其中該取代基為 C_{1-6} 烷基(尤其甲基)、環丙基或三氟甲基；

➤ 且其他取代基(若存在)獨立地為甲基。

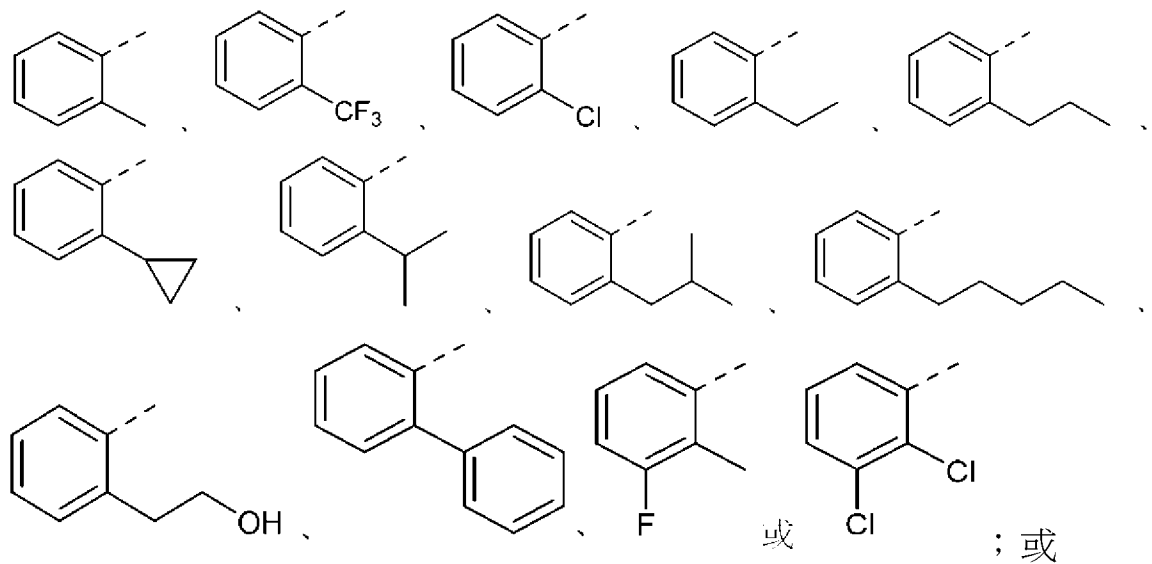
【0052】 10)另一實施例係關於根據實施例1)至7)中任一者之化合物，其中 Ar^2 表示5員或6員雜芳基(尤其噻吩基、噻唑基、呋唑基、異呋唑基、吡啶基或吡嗪基；或另外，吡唑基、三唑基或噻吩基)，其中該5員或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中取代基獨立地為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基(尤其環丙基)、 C_{1-3} 氟烷基(尤其三氟甲基)、 C_{1-3} 氟烷氧基或鹵素。

【0053】 在一子實施例中，該5員或6員雜芳基係選自異噁唑基、吡啶基及吡嗪基，其中該5員或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代；其中

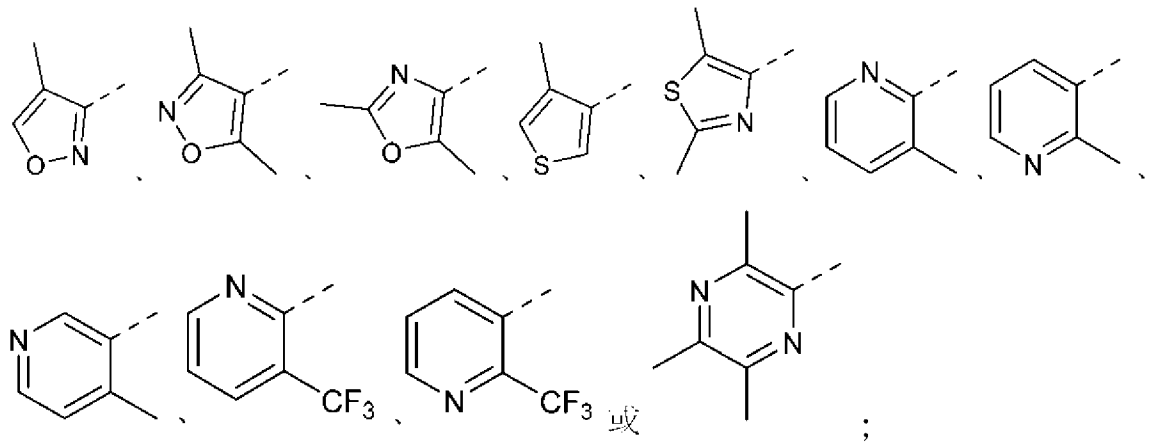
- 一個取代基連接在相對於 Ar^2 與分子之其餘部分之連接點的鄰位；
其中該取代基為 C_{1-6} 烷基(尤其甲基)、環丙基或三氟甲基；
➤ 且其他取代基(若存在)獨立地為甲基。

【0054】 11)另一實施例係關於根據實施例1)至7)中任一者之化合物，其中 Ar^2 表示：

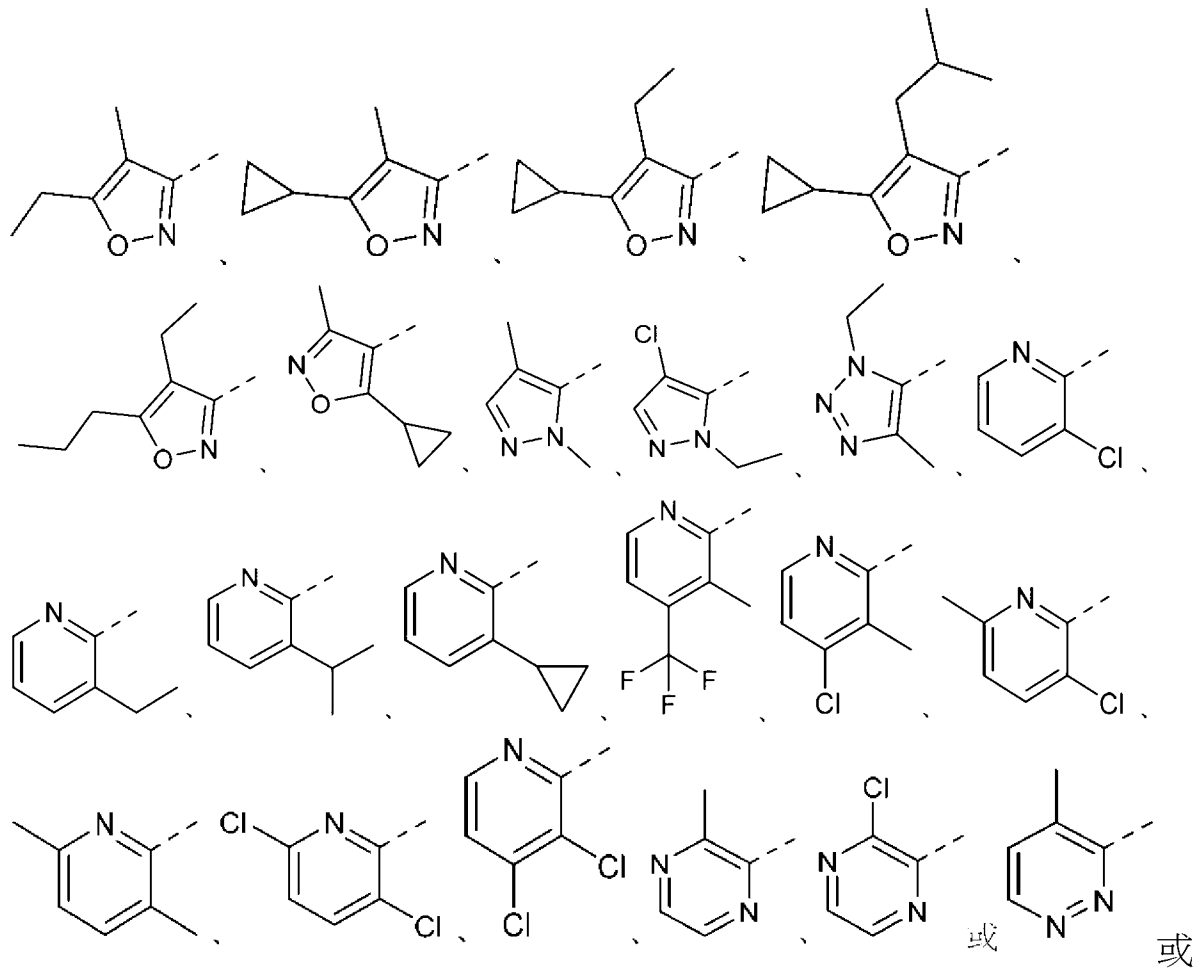
A)



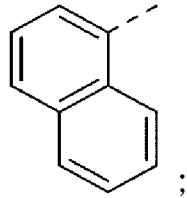
B)



C)



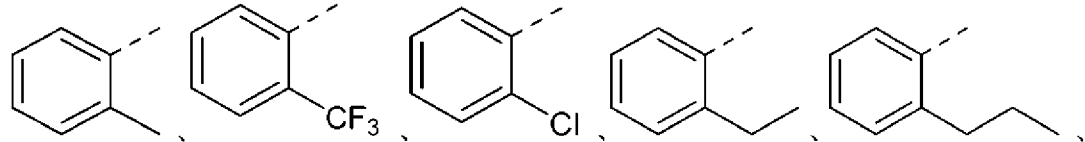
D)

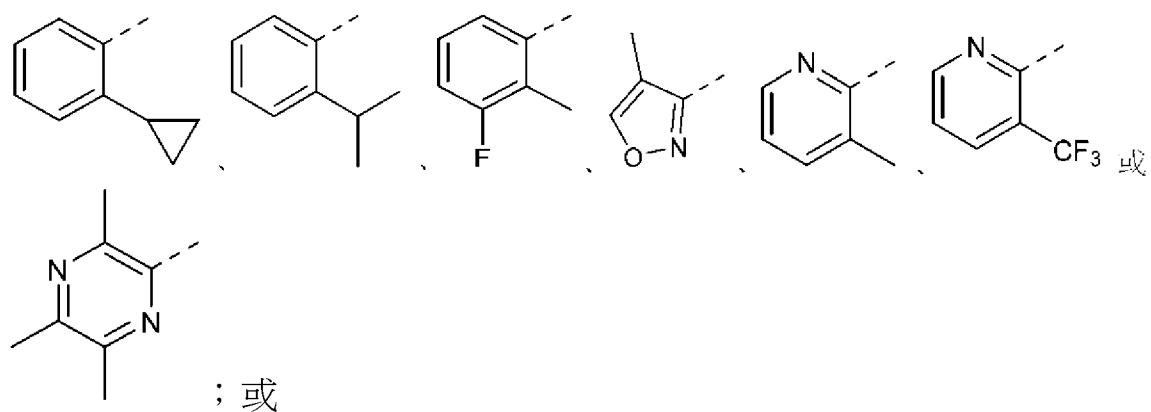


其中基團A)至D)中之每一者形成特定子實施例；且其中另一子實施例係關於基團A)、B)及/或D)。

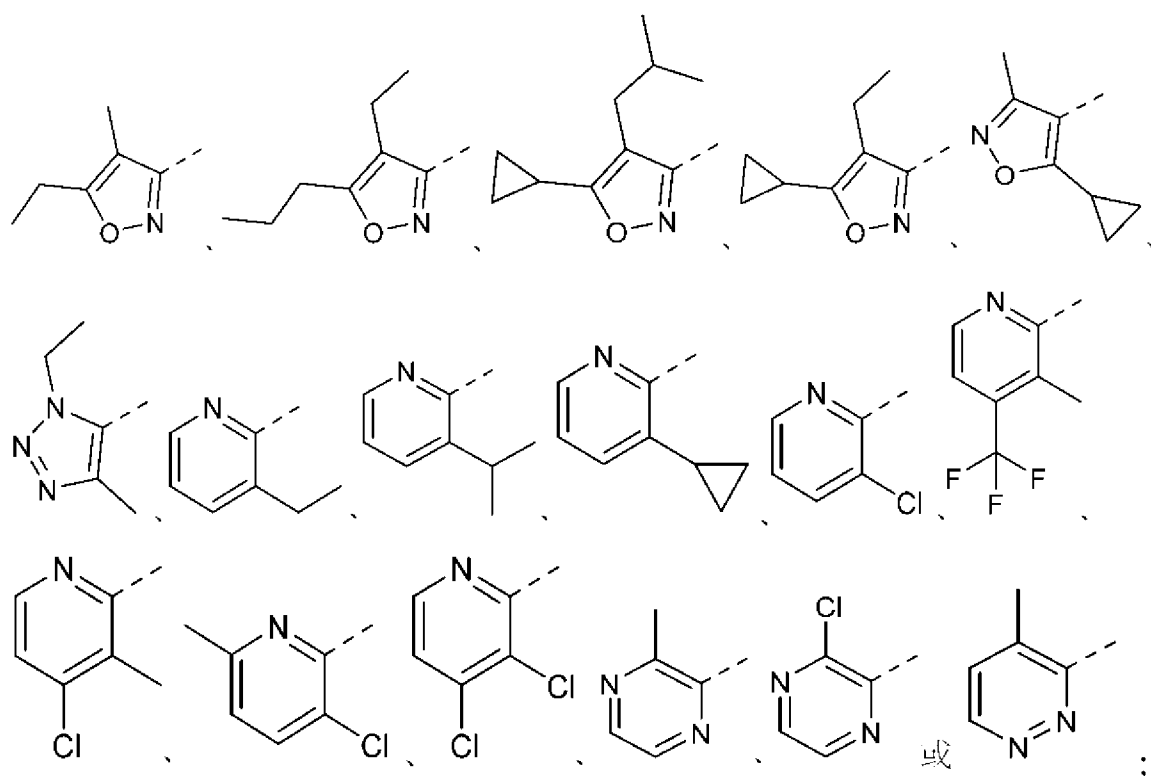
【0055】 12)另一實施例係關於根據實施例1)至7)中任一者之化合物，其中Ar²表示：

A)

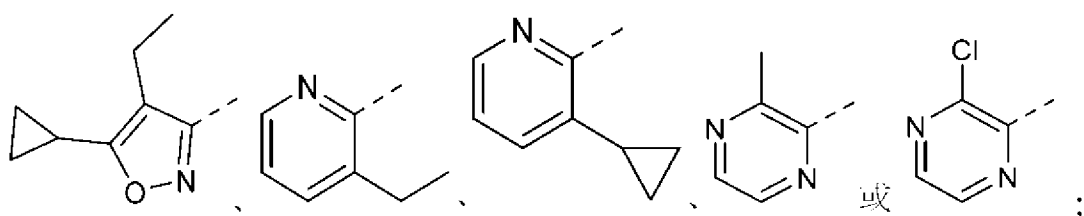




B)



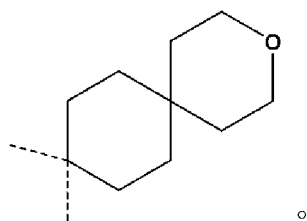
尤其



其中基團A)及B)中之每一者形成特定子實施例。

【0056】 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^{1a}**表示氫；且**R^{1b}**表示
 - -C₂₋₄烷基(尤其乙基)；
 - 苯基，其未經取代、經甲基單取代或二取代；或
- 或**R^{1a}**及**R^{1b}**皆表示甲基、乙基或正丙基；
- 或**R^{1a}**及**R^{1b}**與其所連接之碳原子一起形成3員至6員環，其選自
 - C₄₋₆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-甲基環丁烷-1,1-二基、2,3-二甲基環丁烷-1,1-二基、3,3-二甲基環丁烷-1,1-二基、3,3-二氟環丁烷-1,1-二基或4,4-二氟環己烷-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；
 - 四氫-2*H*-硫代吡喃-1,1-二氧化物-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：-C₁₋₃烷基、-CO-C₁₋₃烷基、-CO-O-C₁₋₃烷基、-CO-NH-環丙基、-SO₂-C₁₋₃烷基、-SO₂-環丙基或-SO₂-NH-C₁₋₃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、-SO₂-甲基、-SO₂-環丙基或-SO₂-NH-甲基)；或
 - 氮雜環丁烷-3,3-二基，其中該氮雜環丁烷之氮未經取代或經以下取代：-SO₂-C₁₋₃烷基、-CO-O-C₁₋₃烷基或-CO-NH-環丙基；或
- **R^{1a}**及**R^{1b}**與其所連接之碳原子一起形成以下結構之螺-雙環環系統：



【0057】 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^{1a} 表示氫；且 R^{1b} 表示

- $-C_{2-4}$ 烷基(尤其乙基)，或
- 苯基，其未經取代、經甲基單取代或二取代。

【0058】 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^{1a} 及 R^{1b} 皆表示甲基、乙基或正丙基(尤其甲基)。

【0059】 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^{1a} 及 R^{1b} 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-甲基環丁烷-1,1-二基、2,3-二甲基環丁烷-1,1-二基、3,3-二甲基環丁烷-1,1-二基、3,3-二氟環丁烷-1,1-二基或4,4-二氟環己烷-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；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)。

【0060】 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^2 表示甲氧基。

【0061】 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^2 表示羥基。

【0062】 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 。

【0063】 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+11+5+1」例如係指實施例13)依據實施例11)，實施例11)依據實施例5)，實施例5)依據實施例1)，亦即實施例「13+11+5+1」對應於由實施例5)、11)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。

【0064】 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：

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(鄰甲苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2-乙基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-

(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-羥基-1-(2-異丙基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2-環丙基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-異丁基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-([1,1'-聯苯基]-2-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-羥基-2-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環戊基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環己基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環己基)(4-甲基異喹啉-3-基)甲基)

硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(2-異丙基苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-氯苯基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)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；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環戊基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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；

4-((((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基-N-甲基哌啶-1-磺醯胺；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三

唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

1-(4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙-1-酮；

N-環丙基-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯；及

(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇。

【0065】 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：

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-溴苯基)-2-羥基乙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-異丙基苯基)乙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(鄰甲苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-乙基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-異丁基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-戊基苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-([1,1'-聯苯基]-2-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,3-二氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(4-甲基異噁唑-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-羥基-2-甲

基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(4-甲基噻吩-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-乙基-2-羥基-1-(3-甲基異噁唑-4-基)丁基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(3R,4R,5R,6R)-2-((R)-2-(1-羥基環丁基)-2-(鄰甲苯基)乙基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基-3,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-(1-羥基-3-甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2R,3R)-1-羥基-2,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2R,3S)-1-羥基-2,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2S,3R)-1-羥基-2,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2S,3S)-1-羥基-2,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環戊基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羟基-1-甲基哌啶-4-基)(邻甲苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羟基甲基)-6-(((R)-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羟基-2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-羟基-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-羟基-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羟基环己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羟基环己基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)

甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(2-異丙基苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-氯苯基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)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；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環戊基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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；

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

基)甲基)-4-羥基-N-甲基哌啶-1-磺醯胺；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

1-(4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙-1-酮；

N-環丙基-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯；

(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(萘-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；及

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

【0066】 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：

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-異丙基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-環丙基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-(2-羥基乙基)苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇； 及

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇。

【0067】 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：

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-異丙基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-環丙基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-(2-羥基乙基)苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-二甲基嘔唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-2-羥基-2-(鄰甲苯基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；及

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2S)-2-羥基-2-(鄰甲苯基)-1-(2-(三氟甲

基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇。

【0068】 24)除實施例20)及22)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,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-環丙基-3-甲基異噁唑-4-基)(1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-環丙基苯基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-環丙基-4-乙基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-環丙基-4-異丁基異噁唑-3-基)(4,4-二

氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-異丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-環丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基噻吡啶-3-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)-4-羥基四氫-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-甲基吡啶-2-基)甲基)-4-羥基四氫-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-羟基-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

N-环丙基-3-((((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)-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-(三氟甲基)苯基)甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-羟基环己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-羟基-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

4-羟基-4-((R)-(((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)(3-

甲基吡啶-2-基)甲基)四氫-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)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-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-異丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-環丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基噻吡-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-

3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(2-環丙基苯基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(1-乙基-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(5-乙基-4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)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-3-醇；

4-羥基-4-((R)-(((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)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)四氫-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-3-甲基異噁唑-4-基)(1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-乙基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-異丁基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-乙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3,4-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3,6-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-甲基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-乙基-5-丙基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

9-((((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)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)-3-氧螺[5.5]十一-9-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-5-乙氧基-2-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

1-(環丙基磺醯基)-4-((((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(4-羥基-4-((((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

(N-環丙基-4-羥基-4-((((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-基)甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；及

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇。

【0069】 25)除實施例21)及23)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,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-環丙基-3-甲基異噁唑-4-基)(1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2,3-二氯苯基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-环丙基苯基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-环丙基-4-乙基异噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-环丙基-4-异丁基异噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-异丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢

-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-環丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基噻吡-3-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)-4-羥基四氫-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-甲基吡啶-2-基)甲基)-4-羥基四氫-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-羥基-1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

3-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯；

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

(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-羥基環己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

4-羥基-4-((R)-(((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)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)四氫-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)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-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-異丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-環丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基噻吡-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)

四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(2-異丙基苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(2-環丙基苯基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(1-乙基-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(5-乙基-4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-

基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)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-3-醇；

4-羥基-4-((R)-(((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)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)四氫-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-3-甲基異噁唑-4-基)(1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-乙基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-異丁基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-乙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3,4-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,6-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-甲基異呔唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-乙基-5-丙基異呔唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

9-((R)-(((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)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)-3-氧螺[5.5]十一-9-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-5-乙氧基-2-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

1-(環丙基磺醯基)-4-((R)-(((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(4-羥基-4-((R)-(((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

N-環丙基-4-羥基-4-((R)-(((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲醯胺；

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

基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

((2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-醇；及

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-醇。

【0070】 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。

【0071】 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。

【0072】 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，所投與量包含每天介於1 mg與1000 mg之間。

【0073】 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。

【0074】 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。

【0075】 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。

【0076】 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癍痕瘤；

➤器官移植(包括角膜移植)之纖維化後遺症；

➤及其他纖維化疾病，包括子宮內膜異位、脊髓纖維化、骨髓纖維化、血管周及動脈纖維化；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(IBM)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、IBM、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、發炎性或感染性病症； 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/由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(IBS)、發炎性腸病(IBD)、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)、癥痕性類天庖瘡及青光眼(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。

【0077】 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、肥厚性瘢痕形成及瘢痕瘤；及器官移植之纖維化後遺症。

【0078】 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。

【0079】 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)。

【0080】 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。

【0081】 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。

【0082】 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。

【0083】 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。

【0084】 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。

【0085】 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。

【0086】 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。

【0087】 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。

【0088】 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。

【0089】 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。

【0090】 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。

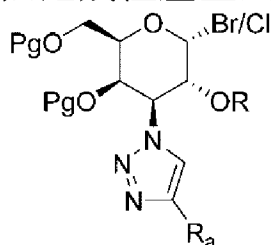
【0091】

式(I)化合物之製備：

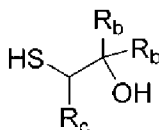
式(I)化合物可藉由熟知之文獻方法，藉由以下給出之方法，藉由以下實驗部分中給出之方法或藉由類似方法製備。雖然最佳反應條件可隨用所用特定反應物或溶劑而改變，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來決定。在一些情況下，進行以下反應流程及/或反應步驟之次序可變化以促進反應或避免非所需反應產物。在下文概述之反應之一般順序中，通用基團**R**、**R^{1a}**、**R^{1b}**、**R²**、**Ar¹**及**Ar²**係如關於式(I)所定義。本文所用之其他縮寫經明確定義，或係如實驗部分中定義。在一些情況下，通用基團**R**、**R^{1a}**、**R^{1b}**、**R²**、**Ar¹**及**Ar²**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。

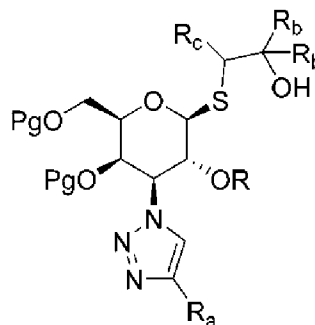
【0092】 本發明之式(I)化合物可根據下文概述之反應之通用順序來製備。僅描述幾種產生式(I)化合物之合成可能性。



結構1



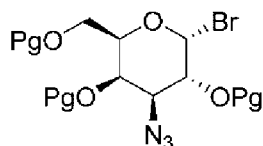
結構2



結構3

【0093】 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R¹ (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Na₂CO₃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R¹ (如式(I)中所定義)。在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、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。

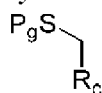


結構4

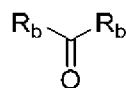


結構5

【0094】 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個步驟自古洛呋喃糖製備(*Carbohydrate Research* 1994, 251, 33-67)。



結構6



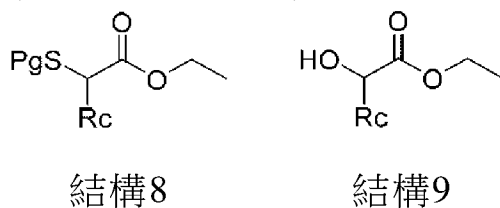
結構7

【0095】 結構2之化合物可藉由使結構6之化合物在諸如THF、二乙醚、甲苯之溶劑中在諸如LDA或BuLi之強鹼存在下與結構7之化合物反應

來製備(*EurJOC*, **2002**, 1690-1695)。在結構6中，術語Pg表示用於硫醇之適合保護基，其對諸如喹啉或四氫吡喃之親核試劑穩定。在Pg表示喹啉基之情況下，此類保護基可在使結構6之化合物與結構7之化合物在標準條件下(例如在乙酸中藉由溫和處理氰基硼氫化鈉)發生反應之後裂解(*Tet Lett* **1999**, 40, 1467-1470)。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)。

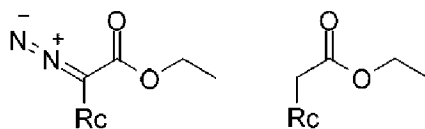
【0096】 結構6之化合物可由鹵素甲基芳基/雜芳基及硫醇保護基製備，如Ref *EurJOC*, **2002**, 1690-1695.中所描述。結構7之化合物為可商購的。

【0097】 替代地，結構2之化合物可藉由在諸如二乙醚或THF之溶劑中用LAH還原結構8之化合物而獲得。在結構8中，術語Pg表示用於硫醇之適合保護基(二硫代胺基甲酸酯基)，其亦可藉由用LAH處理來移除。



【0098】 結構8之化合物係由結構9之化合物經由在光延條件下、在三苯基磷及DEAD存在下、於諸如甲苯之溶劑中引入攜帶硫醇基之二硫代胺基甲酸酯基製備(*Macromolecules* **2008**, 41, 6627-6635)。結構9之化合物為可商購的或其可由結構10之化合物經由在HClO₄存在下在諸如二噁烷/水之溶劑混合物中的OH插入反應製備，替代地，該反應可在無溶劑的情

況下採用矽膠負載型 HClO_4 作為催化劑來進行 (*Green Chem* **2018**, 20, 4547-4556)。結構10之化合物可由結構11之市售化合物藉由與p-ABSA及DBU在諸如乙腈之溶劑中發生重氮轉移反應來製備 (*JOC* **2017**, 82, 3000-3010)。



結構10

結構11

【0099】 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 (CO_2)與溶離劑B (DCM/MeOH，含0.1% Et_2NH 之EtOH、MeOH、EtOH)之等度混合物。

【0100】

實驗部分

以下實例說明本發明，但完全不限其範疇。

【0101】 所有溫度係以 $^{\circ}\text{C}$ 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 $\text{\AA}$ ，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)。

【0102】

縮寫(如本文及上文說明書中所用)：

ABTS	2,2'-次偶氮基-雙(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)
AcOH	乙酸
Ac ₂ O	乙酸酐
AgNO ₃	硝酸銀
Ag ₂ O	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
E. coli.	大腸桿菌(Escherichia coli)
EDC HCl	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EtI	碘乙烷
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
NaCNBH ₃	氰基硼氫化鈉
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	乙酸钠
NaOMe	甲醇鈉
NaOtBu	第三(三級)丁醇鈉
NaSH	亞硫酸氫鈉
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/C	鈀/木炭
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
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
TMSSMe	三甲基(甲硫基)矽烷
TMSOTf	三氟甲磺酸三甲基矽烷酯
t _R	滯留時間
Ziram	二甲基二硫胺基甲酸鋅

【0103】

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。

【0104】 使用以下溶離條件獲得LC-MS滯留時間：

【0105】

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。

【0106】

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。

【0107】

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。

【0108】

D)對掌性分析型HPLC (D)：

ChiralPak IC、5 μm、4.6 × 250 mm的管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B= DCM/MeOH (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：230 nm。

【0109】

E)對掌性分析型HPLC (E)：

ChiralPak IH、5 μm、4.6 × 250 mm的管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B= DCM/MeOH (1/1)。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：254 nm。

【0110】

F)對掌性分析型HPLC (F)：

ChiralPak IH、5 μm、4.6 × 250 mm的管柱在40℃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25%之溶劑B及等度75%之溶劑A。偵測：210 nm。

【0111】

G)對掌性分析型HPLC (G)：

Chiralcel OJ-H、5 μm 、4.6 $\times$ 250 mm的管柱在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3 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】**H)對掌性分析型HPLC (H)：**

ChiralPak IH、5 μm 、4.6 $\times$ 250 mm的管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=DCM/MeOH/DEA (50/50/0.1)。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：210 nm。

【0113】**I)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 $\times$ 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。

【0114】 在此所示之對應表中，提及用於各差向異構體混合物之溶離的管柱類型、B溶劑及長度。

【0115】**J)對掌性分析型HPLC (J)：**

ChiralPak IB、5 μm 、4.6 $\times$ 250 mm的管柱在40℃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：246 nm。

【0116】

K)對掌性分析型HPLC (K)：

ChiralPak IB、5 μ m、4.6 $\times$ 250 mm的管柱在40℃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30%之溶劑B及等度70%之溶劑A。偵測：210 nm。

【0117】

L)對掌性分析型HPLC (L)：

ChiralPak IB、5 μ m、4.6 $\times$ 250 mm的管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH，0.1% DEA。溶離劑流動速率為5 min內4.0 mL/min。溶離：等度25%之溶劑B及等度75%之溶劑A。偵測：210 nm。

【0118】

M)對掌性分析型HPLC (M)：

ChiralPak IB、5 μ m、4.6 $\times$ 250 mm的管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH，0.1% DEA。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。

【0119】

N)對掌性分析型HPLC (N)：

Chiralcel OZ-H、5 μ m、4.6 $\times$ 250 mm的管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MECN/MEOH，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：247 nm。

【0120】

O)對掌性分析型HPLC (O)：

Chiralcel OZ-H、5 μm、4.6 × 250 mm的管柱在40℃下恆溫。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MECN/MEOH，1:1。溶離劑流動速率為5 min內4.0 mL/min。溶離：等度40%之溶劑B及等度60%之溶劑A。偵測：210 nm。

【0121】

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。

【0122】

P)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。

【0123】

Q)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

【0124】

所使用之對掌性製備型HPLC方法：

所選對映異構構築嵌段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。

【0125】

R)對掌性製備型HPLC (I)：

使用ChiralPack IC，5 μ m，30 × 250mm。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=DCM/MeOH (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=3 mL，20 mg/mL DCM/MeOH (1/1)。

【0126】

S)對掌性製備型HPLC (II)：

使用ChiralPack IH，5 μ m，30 × 250mm。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=DCM/MeOH (1/1)。溶離劑流動速率為160 mL/min。使用75%溶劑A及25%溶劑B進行溶離。注射V=2 mL，10 mg/mL DCM/MeOH (1/1)。

【0127】

T)對掌性製備型HPLC (III)：

使用ChiralPack IB，5 μ m，30 × 250mm。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60%溶劑A

及40%溶劑B進行溶離。注射V=1.0 mL，21.1 mg/mL EtOH。

【0128】

V)對掌性製備型HPLC (IV)：

使用ChiralPack IB，5 μ m，30 × 250mm。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70%溶劑A及30%溶劑B進行溶離。注射V=2.0 mL，10 mg/mL EtOH。

【0129】

W)對掌性製備型HPLC (V)：

使用ChiralPack IB，5 μ m，30 × 250mm。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH，0.1% DEA。溶離劑流動速率為160 mL/min。使用75%溶劑A及25%溶劑B進行溶離。注射V=1.0 mL，10 mg/mL MeOH。

【0130】

X)對掌性製備型HPLC (VI)：

使用ChiralPack IB，5 μ m，30 × 250mm。兩種溶離溶劑如下：溶劑A=CO₂；溶劑B=MeOH，0.1% DEA。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=1.0 mL，7 mg/mL MeOH。

【0131】

Y)對掌性製備型HPLC (VII)：ELN012-4912

使用Chiralcel OZ-H，5 μ m，30 × 250mm。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。

【0132】

Z)對掌性製備型HPLC (VIII)：ELN370-0120

使用Chiralcel OZ-H，5 μ m，30 × 250mm。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60%溶劑A及40%溶劑B進行溶離。

【0133】

中間物之製備

製備以下中間物以用於合成化合物。

【0134】

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。

【0135】

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48h, 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Na₂SO₄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(Hept/EA 8/2)=0.57, 非UV活性, 經KMnO₄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; [M+H]⁺: 394.00. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)。

【0136】

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 (11.1 g, 28.3 mmol)於THF (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NH₄Cl飽和水溶液(2×20 mL)、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄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 Hept 中， $R_f(\text{Hept/EA } 1/1) = 0.52$ ，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)。

【0137】

中間物4

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-氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

中間物4 (0.51 g) 係由**中間物2**及3-三氟苯基乙炔，遵循針對**中間物3**所描述之程序來合成。LC-MS (A) $t_R = 1.03$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 513.82. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (s, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.42 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz, 1 H), 7.07 (td, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz), 6.91 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 5.84 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, 1 H), 5.66 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 5.36 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, 1 H), 4.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, 1 H), 4.16 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, 1 H), 2.09 (s, 6 H), 1.98 (s, 3 H)。

【0138】

中間物5

中間物5係藉由使用來自Ref: *EurJOC*, **2002**, 1690-1695及其中所引用之參考文獻之適合程序製備。

【0139】

1-巰基-2-甲基-1-(鄰甲苯基)丙-2-醇

1. 2-((2-甲基苄基)硫基)喹啉

在rt下將DBU (0.27 mL, 1.77 mmol, 1.0當量)添加至2-喹啉硫醇 (0.30 g, 1.77 mmol)於甲苯(6.0 mL)中之溶液中。在rt下攪拌反應混合物 30 min, 添加2-甲基苄基溴(0.25 mL, 1.77 mmol, 1.0當量)且繼續攪拌 3h。在減壓下濃縮反應混合物, 得到黃色固體, 其自庚烷濕磨。在真空中濃縮母液, 得到標題化合物(0.400 g, 85%)。LC-MS (A) $t_R = 1.11$ min; $[M+H]^+$: 266.03

【0140】

2. 2-甲基-1-(喹啉-2-基硫基)-1-(鄰甲苯基)丙-2-醇

向2-((2-甲基苄基)硫基)喹啉(0.20 g, 0.75 mmol)於THF (8.0 mL)中之經冷卻(-78 °C)溶液中添加n-BuLi (1.6 M於己烷中, 0.71 mL, 1.13 mmol, 1.5當量)且在-78 °C下攪拌反應混合物1 h。添加含丙酮(0.07 mL, 0.90 mmol, 1.2當量)之THF (4.0 mL)溶液且使反應混合物升溫至-50 °C並在此溫度下攪拌4 h。藉由添加NH₄Cl飽和水溶液淬滅反應混合物且用EA萃取, 分離各層, 用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到黃色油狀物。藉由Flash Master (Büchi, 5g管柱, 分離柱上添加之乾燥產物, 10mL/min, 5mL溶離份, Hept/ EA 100/0至8/2, $R_f(\text{Hept/ EA } 8/2)=0.15$)純化粗物質, 得到呈無色油狀物之2-甲基-1-苄基-1-(喹啉-2-基硫基)丙-2-醇(0.14 g, 57%)。LC-

MS (A) $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+$: 324.06。

【0141】

3. 1-巰基-2-甲基-1-(鄰甲苯基)丙-2-醇(中間物5)

將2-甲基-1-(噻啉-2-基硫基)-1-(鄰甲苯基)丙-2-醇(0.13 g, 0.42 mmol)溶解於AcOH (9.0 mL)中且添加NaCNBH₃ (0.14 g, 2.1 mmol, 5.0 當量)。將反應混合物在rt下攪拌17 h, 用水(6.0 mL)淬滅, 在rt下攪拌1 h, 接著用DCM稀釋。分離各層, 用DCM萃取水層, 用鹽水洗滌合併之有機層, 經MgSO₄乾燥, 且真空移除溶劑, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.18 g), 其不經進一步純化即使用。LC-MS (A) $t_R = 0.85$ min; $[M+H]^+$: 沒有質量。

【0142】

中間物6R

(R)-1-巰基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇

1. 2-甲基-1-(噻啉-2-基硫基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇

標題化合物係由3-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶及2-噻啉硫醇, 根據針對中間物5所描述之程序(步驟1.及步驟2.)以橙色油狀物(3.8 g)形式製備。

LC-MS (A): $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+$: 379.34。

【0143】

2. (R)-2-甲基-1-(噻啉-2-基硫基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇

藉由對掌性製備型HPLC (I)分離2-甲基-1-(噻啉-2-基硫基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇(3.8 g)之差向異構體, 得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.87 g)。對掌性分析型HPLC (D): $t_R = 1.45$ min。

【0144】

(R)-1-巰基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇(中間物6R)

標題化合物係由(R)-2-甲基-1-(喹啉-2-基硫基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇，根據針對**中間物5**所描述之程序(步驟.3)製備，得到白色固體(0.17 g, 88%)。LC-MS (A): $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+$: 252.14。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.59 (dd, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 3.13 (s, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。

【0145】

中間物6S

(S)-1-巰基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇

標題化合物，S-差向異構體，係由3-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶及2-喹啉硫醇，根據針對**中間物6R** (在步驟2.處經由根據對掌性製備型HPLC (I)之對掌性分離獲得之S-差向異構體)所描述之程序來製備，得到白色固體(0.17 g)。LC-MS (A): $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+$: 252.15。

【0146】

中間物7

4-(巰基(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基哌啶-4-醇

1. S-(四氫-2H-吡喃-2-基)硫乙酸酯

將3,4-二氫-2H-吡喃(3.2 mL, 34.6 mmol, 1.0當量)緩慢添加至硫乙酸(2.7 g, 34.6 mmol)於HCl (37%, 5.0 mL)中之經冷卻(0°C)混合物中。在rt下2 h之後，用Et₂O稀釋反應混合物，將有機層用10% NaHCO₃水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到米色油狀物(6.1 g, >99%)，其不經進一步純化即使用。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.60-

1.82 (m, 5 H+ H₂O), 1.96-2.07 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 3.70-3.76 (m, 1 H), 3.86-3.93 (m, 1 H), 5.58-5.80 (dd, $J = 4.3, 3.8$ Hz, 1 H)。

【0147】

2. 2,3,5-三甲基-6-(((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)甲基)吡嗪

將S-(四氫-2H-吡喃-2-基)硫乙酸酯(3.0 g, 18.7 mmol)添加至KOH (2.3 g, 37.4 mmol, 2.0當量)於DMSO(28.0 mL)及水(10.0 mL)之經冷卻(0℃)的攪拌混合物中。在0℃下攪拌反應混合物15 min, 隨後在rt下攪拌30 min, 最後在0℃下分批添加2-(溴甲基)-3,5,6-三甲基吡嗪(4.15 g, 18.7 mmol, 1.0當量)。使反應混合物升溫至室rt, 持續17 h, 用水及Et₂O淬滅, 分離各層且用Et₂O (3×)萃取水層。將合併之有機層用水及鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到米色油狀物。藉由Flash Master (ISCO, 80 g管柱, 在分離柱上添加之產物, Hept/EA 100/0至1/1, R_f(Hept/EA 1/1)=0.27)純化粗物質, 得到呈無色油狀物之2,3,5-三甲基-6-(((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)甲基)吡嗪(2.9 g, 61%)。LC-MS (A): t_R = 0.76 min; [M+H]⁺: 253.26。

【0148】

3. 1-甲基-4-(((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-醇

向2,3,5-三甲基-6-(((四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)甲基)吡嗪(2.4 g, 9.51 mmol)於THF (25.0 mL)中之經冷卻(-78℃)溶液中添加n-BuLi (1.6 M於己烷中, 8.9 mL, 14.3 mmol, 1.5當量)。在-78℃下攪拌反應混合物1 h, 接著在-78℃下添加N-甲基-4-哌啶酮(1.62 mL, 11.4 mmol, 1.2當量)於THF (25.0 mL)中之溶液且在-78℃下繼續攪拌1 h。將反應混合物用

NH₄Cl飽和水溶液淬滅，用EA萃取，分離各層且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到黃色油狀物。藉由製備型HPLC/MS (I)純化粗物質，得到呈淺黃色油狀物之標題產物(2.2 g，63%)。LC-MS (A): t_R = 0.58 min; [M+H]⁺: 366.26。

【0149】

4. 4-(巰基(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基哌啶-4-醇(中間物7)

向1-甲基-4-(((四氫-2H-吡喃-2-基)巰基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-醇(1.0 g，2.74 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液中添加AgNO₃ (0.95 g，5.56 mmol，2.03 eq)，隨後添加水(5.0 mL)且在rt下攪拌20 min。用DCM (100.0 mL)稀釋反應混合物，添加NaSH (1.53 g，27.4 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 (2×)洗滌。收集濾液且分離各層，將有機層用NH₄Cl飽和水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到淺黃色油狀物(0.98 g)。藉由Flash Master (ISCO，12 g金管柱，DCM/MeOH 100/0至8/2，R_f(DCM/MeOH 9/1)=0.14)純化粗物質，得到呈淺黃色油狀物之中間物7 (0.56 g，73%)。LC-MS (A): t_R = 0.51 min; [M+H]⁺: 282.27。

【0150】

中間物8

二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)巰基)-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HCl (0.50 g，3.5 mmol)溶解於DCM (25.0 mL)中，依

序添加氯甲酸2,2,2-三氯-1,1-二甲基乙酯(0.87 g, 3.5 mmol, 1.0當量)、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)且再攪拌反應混合物5 h, 接著分配於DCM與水之間。分離各層且用DCM (3×)萃取水層。將合併之有機層經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。

【0151】

2. 4-羥基-4-(巰基(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯酯

4-羥基-4-(巰基(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯酯係由1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯及4-側氧基哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯, 根據針對中間物5之合成所描述之程序來製備。LC-MS(A): $t_R = 1.14$ min, $[M+1]^+ = 493.83$ 。

【0152】

3. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((4-羥基-1-((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)巰基)-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

向中間物3 (0.28 g, 0.509 mmol)於EA (8.0 mL)中之溶液中添加TBAB (0.041 g, 0.13 mmol, 0.25當量)、1 M Na₂CO₃水溶液(12.0 mL)及4-羥基-4-(巰基(苯基)甲基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯酯(0.25 g, 0.51 mmol, 1.0當量)。在rt下攪拌反應混合物超過17 h, 用EA稀釋, 隨後用水及鹽水稀釋。分離各相且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層經

MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到黃色油狀物，其藉由製備型 HPLC/MS (I)純化。獲得呈米色固體之標題化合物(0.17 g，34%)。LC-MS (A): t_R = 1.21 min; [M+H]⁺: 965.06。

【0153】

4. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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(中間物8)

向二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((4-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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(0.17 g，0.17 mmol)於THF (12.0 mL)及冰醋酸(0.3 mL)中之溶液中添加鋅粉(0.114 g，1.74 mmol，10.0當量)。將反應混合物17 h攪拌，過濾且用EA及水稀釋。分離各層，用EA萃取水層，且將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到呈白色固體之中間物8 (0.145 g；>99%)，其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): t_R = 0.87 min; [M+H]⁺: 761.01。

【0154】

中間物8R

二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((*R*)-(4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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

1. 2-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)喹啉

向2-喹啉硫醇(1.0 g，5.9 mmol)於甲苯(15.0 mL)中之溶液中添加

DBU (0.898 mL, 5.9 mmol)。在rt下攪拌反應混合物0.5 h，隨後添加2-(三氟甲基)苄基溴(1.44 g, 5.9 mmol, 1.0當量)。在rt下攪拌溶液17 h，在減壓下濃縮，得到固體。自庚烷濕磨得到呈標題化合物之黃色/橙色固體(1.24 g, >99%)。LC-MS (A): $t_R = 1.16$ min; $[M+H]^+$: 320.09。

【0155】

2. 4-((喹啉-2-基硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇

將2-((2-(三氟甲基)苄基)硫基)喹啉(0.90 g, 2.54 mmol)溶解於THF (45.0 mL)中且冷卻至-78℃。添加n-BuLi (1.6 M於己烷中, 4.75 mL, 7.61 mmol, 3.0當量)且在-78℃下攪拌反應混合物1 h。添加含4-側氧基哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯(描述於中間物8的步驟1.中) (0.84 g, 2.70 mmol, 1.1當量)之THF (19.0 mL)且使反應混合物升溫至-70℃。在-70℃下2 h之後，將反應物用NH₄Cl飽和水溶液淬滅，用EA稀釋，分離各層且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到呈黃色油狀物之標題化合物，其未經進一步純化(1.04 g)。LC-MS (A): $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+$: 419.11。

【0156】

3. 4-羥基-4-((喹啉-2-基硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯

將4-((喹啉-2-基硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇(1.04 g, 2.49 mmol)溶解於DCM (25.0 mL)中且添加氯甲酸2,2,2-三氯-1,1-二甲基乙酯(0.61 g, 2.49 mmol, 1.0當量)及DIPEA (1.28 mL, 7.46 mmol, 3.0當量)。在rt下攪拌反應混合物4 h，接著分配於DCM與水之間，分離各層且用DCM (3×)萃取水層。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空移

除溶劑，得到橙色油狀物。藉由製備型HPLC/MS (I)純化粗物質以回收呈白色固體之標題化合物(0.82 g, 53%)。LC-MS (A): $t_R = 1.24$ min; $[M+H]^+$: 621.13。

【0157】

4. (R)-4-羥基-4-((喹啉-2-基硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯

經對掌性製備型HPLC (II)對4-羥基-4-((喹啉-2-基硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯(1.54 g)進行對掌性分離，得到標題化合物(0.71 g)。對掌性分析型HPLC (E): $t_R = 1.81$ min。

【0158】

5. (R)-4-羥基-4-(巯基(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯

向(R)-4-羥基-4-((喹啉-2-基硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯(0.71 g, 1.14 mmol)於乙酸(50.0 mL)中之溶液中添加 NaCNBH_3 (0.38 g, 5.71 mmol, 5.0當量)。在rt下攪拌反應混合物72 h，用水(9.0 mL)淬滅，且攪拌1 h。添加DCM，分離各層，用DCM萃取水層，將合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空移除溶劑，得到黃色油狀物。藉由製備型HPLC/MS (II)來純化粗物質，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.28 g, 49%)。LC-MS (A): $t_R = 1.15$ min; $[M+H]^+$: 494.01。對掌性分析型HPLC (F): $t_R = 1.947$ min。

【0159】

6. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((R)-(4-羥基-1-(((1,1,1-

三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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

向中間物3 (0.31 g, 0.563 mmol, 1.0當量)於EA (36.0 mL)中之溶液中添加TBAB (0.045 g, 0.141 mmol, 0.25當量)、1M Na₂CO₃水溶液(6.0 mL)及(R)-4-羥基-4-(硫基(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯(0.28 g, 0.563 mmol)。在rt下攪拌反應混合物17 h, 用EA稀釋, 隨後用水及鹽水稀釋。分離各相且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到黃色油狀物。藉由製備型HPLC/MS(I)純化粗物質, 得到呈米色固體之標題化合物(0.059 g, 39%)。LC-MS (A): t_R = 1.23 min; [M+H]⁺: 965.28。對掌性分析型HPLC (G): t_R = 1.59 min。

【0160】

7. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((S)-(4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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(中間物8R)

向二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((R)-(4-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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(0.25 g, 0.26 mmol)於THF (18.0 mL)及冰醋酸(0.75 mL)中之溶液中添加鋅粉(0.17 mg, 2.6 mmol, 10.0當量)。在rt下攪拌反應混合物17 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MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到白色固體。藉由製備型HPLC/MS(I)純化粗物質, 得到呈白色粉末之標題化合物(0.13

g, 68%)。LC-MS (A): $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+$: 761.13。對掌性分析型 HPLC (H): $t_R = 2.0$ min。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.41 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 2 H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 5.78 (t, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.54 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.52 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.25-4.08 (m, 3 H), 3.33 (m), 3.29-3.06 (m, 3 H), 2.68 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 14.7$ Hz, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.92-1.77 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.35-1.09 (m, 2 H)。

【0161】

中間物8S

二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((*S*)-(4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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(中間物8*S*)

標題化合物，*S*-差向異構體，係由2-(三氟甲基)苄基溴及2-噻啉硫醇，根據針對中間物8*R* (在步驟4.處經由對掌性分離獲得之*S*-差向異構體)所描述之程序製備，得到白色固體(0.18 g)。LC-MS (A): $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+$: 761.01。對掌性分析型HPLC (H): $t_R = 2.91$ min。

【0162】

中間物8A

二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((3-羥基氮雜環丁烷-3-基)(2-(三氟甲基)苯基)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

中間物**8A**係類似於**中間物8**，由2-((2-(三氟甲基)苄基)硫基)喹啉及3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯製備，得到淡黃色固體(0.11 g)。LC-MS(A) $t_R = 0.84$ min, $[M+H]^+ = 733.18$ 。

【0163】

中間物9

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-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苄基)丙基)硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

1. 1-巰基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苄基)丙-2-醇

1-巰基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苄基)丙-2-醇係由1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苄及丙酮，根據針對1-巰基-2-甲基-1-苄基丙-2-醇(**中間物5**)之合成所描述的程序合成。LC-MS(A) $t_R = 0.93$ min, $[M+H]^+ =$ 沒有質量。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H)。

【0164】

2. 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-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苄基)丙基)硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯(**中間物9**)

向**中間物2** (0.71 g, 1.8 mmol)於EA (30.0 mL)中之溶液中添加TBAB (0.14 g, 0.45 mmol, 0.25當量)、1M Na_2CO_3 水溶液(15.0 mL)及1-巰基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苄基)丙-2-醇(0.45 g, 1.8 mmol, 1.0當量)。在rt下攪拌反應混合物72 h，接著用EA稀釋，隨後水及鹽水稀釋。分離各相且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到橙色泡沫。藉由Flash Master (Büchi，分離柱上添加

之產物，20g 管柱，15mL/min，15mL 溶離份，Hept/EA 100/0 至 7/3， $R_f(\text{Hept/EA } 7/3)=0.17$ ，經 KMnO_4 染色) 純化粗物質，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.67 g，66%)。LC-MS (A): $t_R = 1.02 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564.18。

【0165】

中間物10

乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-3- 乙醯氧基-6- 溴-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

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下向**中間物1** (14.50 g，38.8 mmol)於DCM (300.0 mL)中之溶液中添加TMS-SMe (15.0 mL，103.00 mmol，2.6當量)及分子篩(30.0 g，4Å)，隨後添加TMS-OTf (6.5 mL，35.3 mmol，0.9當量)。在rt下攪拌反應混合物15 h，接著用 Na_2CO_3 飽和水溶液淬滅。將所得溶液攪拌1 h，接著用DCM稀釋，隨後用水稀釋。分離各相且用DCM (2×)萃取水相。將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到油狀物。藉由Flash Master (ISCO，分離柱上添加之產物，220 g管柱，Hept/EA 100/0 至60/40)純化粗物質，得到呈無色油狀物之標題化合物(13.5 g，96%)。LC-MS (A): $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.16。

【0166】

2. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-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

向二乙酸(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(14.02 g, 38.8 mmol)於DMF (200.0 mL)中之溶液中添加3,4,5-三氟苯基乙炔(6.24 g, 38.8 mmol, 1.0當量)、CuI (2.22 g, 11.6 mmol, 0.3當量)及DIPEA (19.9 mL, 116.0 mmol, 3.0當量)。將反應混合物在45℃下攪拌1 h, 冷卻至室溫, 用EA稀釋且過濾。將有機層用NH₄Cl飽和水溶液洗滌, 隨後用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到呈米色固體之標題化合物(21.24 g, >99%), 其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): t_R = 0.98 min; [M+H]⁺: 517.81

【0167】

3. (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

在rt下將NaOMe (3.05 g, 56.5 mmol, 1.5當量)添加至二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-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(21.24 g, 37.7 mmol)於MeOH (400.0 mL)中之懸浮液中, 且在rt下繼續攪拌48 h。藉由添加DOWEX 50WX2中和反應混合物(直至pH=6至7為止), 過濾且真空移除溶劑, 以回收溶解於EA中之粗物質。將有機層用水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到淺棕色固體(17.12 g, >99%), 其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): t_R = 0.65 min; [M+H]⁺: 392.12

【0168】

4. (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

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(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 (14.76 g, 37.7 mmol)於DMF (200.0 mL)中之溶液中。將反應混合物在 50℃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

【0169】

5. 1-((4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aR*)-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(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)-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 R_f (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。

【0170】

6. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-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-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)-1H-1,2,3-三唑(1.55 g, 2.96 mmol, 1.0當量)於THF (35.0 mL)中之溶液中添加AcOH/水之混合物(1:1, 100.0 mL), 且在65℃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×)萃取水相。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(1.63 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

【0171】

7. 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)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-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)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇(5.64 g, 13.9 mmol, 1.0當量)於吡啶(99.0 mL)中之經冷卻(0℃)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, 1200g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

【0172】

8. 乙酸((2R,3R,4S,5R,6RS)-3-乙醯氧基-6-溴-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(中間物10)

將 NBS (4.00 g, 22.4 mmol, 2.0 當量) 添加至乙酸((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)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-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**中間物10** (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, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 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, J₁ = 10.7 Hz, J₂ = 2.9 Hz, 1 H), 4.63 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.48 (dd, J₁ = 10.7 Hz, J₂ = 3.6 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J₁ = 11.3 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J₁ = 11.3 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H)。

【0173】

中間物11

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

中間物11係類似於**中間物10**由**中間物1**來製備。在步驟5.中, 將EtI添加至反應混合物中且獲得呈白色粉末之**中間物11**。LC-MS (A): t_R = 1.03 min; [M+H]⁺: 538.15

【0174】

中間物12

乙酸((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3-乙醯氧基-6-(((4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)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

中間物12係由二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((4-羥基-1-(((1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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(中間物8，步驟3.)製備。

【0175】

1. 1,2,2,2-4-羥基-4-((((4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-甲氧基-2,2-二甲基-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-6-基)硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸三氯乙酯

2,2,2-4-羥基-4-((((4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-甲氧基-2,2-二甲基-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-6-基)硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸三氯乙酯係以步驟3.的起始物質8為起始物質，根據針對步驟3-5之中間物10描述之程序分3個步驟獲得，得到白色粉末。LC-MS(A) $t_R = 1.25 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 891.07$ 。

【0176】

2. 乙酸((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3-乙醯氧基-6-(((4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)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(中間物12)

向1,2,2,2-4-羥基-4-((((4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-甲氧基-2,2-二甲基-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-6-基)硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸三氯乙酯(0.16 g, 0.18 mmol)於THF (10.0 mL)及AcOH (0.15 mL)中之溶液中添加鋅(0.12 g, 1.85 mmol, 10.0當量)。在rt下攪拌反應混合物15 h, 過濾且分配於EA與水之間。分離各層, 用EA萃取水層, 且將合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到呈白色固體之標題化合物(0.053 g, >99%), 其不經進一步純化。LC-MS(A) t_R = 0.85 min, $[M+H]^+$ = 688.95。

【0177】

參考實例之製備

參考實例1

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-((2-甲氧基-1-苯基乙基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇 (2.30.100.OMe)

1. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-甲氧基-1-苯基乙基)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

向中間物3 (0.088 g, 0.15 mmol)於EA (1.65 mL)中之溶液中添加TBAB (0.012 g, 0.037 mmol, 0.25當量)、1M Na₂CO₃水溶液(0.8 mL)及2-甲氧基-1-苯乙烷-1-硫醇(0.038 g, 0.225 mmol, 1.5當量)。在rt下攪拌反應混合物17小時, 用EA稀釋, 隨後用水及鹽水稀釋。分離各相且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (II)純化粗物質, 得到呈白色固體之標題化合物(0.019 g, 20%)。LC-MS (A): t_R = 1.12 min; $[M+H]^+$: 638.03。

【0178】

2. (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基 甲 基)-6-((2- 甲 氧 基-1- 苯 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 醇 (2.30.100.OMe)

將二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-((2-甲氧基-1-苯基乙基)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(0.019 g , 0.029 mmol)溶解於MeOH (1.4 mL)中且添加NaOMe (0.003 g , 0.0588 mmol , 2.0當量)。在rt下攪拌反應混合物17 h。將混合物用HCl 1N中和，真空濃縮且藉由製備型HPLC/MS (I)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.01% , 67%)。LC-MS (A): t_R = 0.85 min; [M+H]⁺: 512.26。

【0179】

下列實例係以硫醇及中間物3為起始物質，根據針對參考實例1所描述之程序來製備。LC-MS及Gal-3抑制資料列於下表1中。所使用之LC-MS條件為LC-MS (A)。

表1

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [uM]
2.30.100.OMe Ref. 1	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥 基 甲 基)-6-((2- 甲 氧 基-1- 苯 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-3,5-二醇	0.85	512.26	2.90
2.55.100. Ref. 2	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥 基 甲 基)-6-((1- 苯 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 醇	0.88	481.74	4.03
2.54.100. Ref. 3	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((環丙基(苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.92	508.28	3.21

【0180】

結構1之化合物及其實例之製備

實例2.30.100R.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*R*)-2-羥基-1-苯基乙基)硫基)-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-3,5-二醇

【0181】

1. (*R*)-2-((二甲基胺硫甲醯基)硫基)-2-苯基乙酸乙酯

向*S*-乙基杏仁酸酯(1.0 g, 5.55 mmol)於甲苯(50.0 mL)中之溶液中添加PPh₃ (2.9 g, 11.1 mmol, 2.0當量)及福美鋅(Ziram)(1.2 g, 3.9 mmol, 0.7當量)。將懸浮液冷卻至2至4℃, 逐滴添加DEAD (40%於甲苯中, 5.05 mL, 11.1 mmol, 2.0當量)且將反應混合物在rt下攪拌超過17 h。真空移除溶劑且藉由矽膠管柱層析, 用(Hept/EA 4/1)溶離直接純化粗產物, 得到呈油狀物之(*R*)-2-((二甲基胺硫甲醯基)硫基)-2-苯基乙酸乙酯(1.3 g, 81%)。LC-MS (B): *t*_R = 1.04 min; [M+H]⁺:284.21。

【0182】

2. (*R*)-2-巰基-2-苯基乙-1-醇

向(*R*)-2-((二甲基胺硫甲醯基)硫基)-2-苯基乙酸乙酯(1.27 g, 4.48 mmol)於Et₂O (50.0 mL)中之經冷卻溶液(0℃)中添加LAH (2*M*於THF中, 4.5 mL, 8.96 mmol, 2.0當量)。移除冷卻浴且使反應混合物升溫至rt並加熱以回流1 h。將懸浮液冷卻至rt, 小心地用水及Et₂O淬滅, 經由添加2*M* HCl水溶液將pH調節至4。分離各相, 用Et₂O (2×)萃取水相, 將合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS(II)純化粗物質, 得到呈油狀物之(*R*)-2-巰基-2-苯基乙-1-醇(0.4 g, 57%)。LC-MS (B): *t*_R = 0.72 min; [M+H]⁺:未發現質量。¹H NMR (400 MHz,

CDC13) δ : 7.38 (m, 4H), 7.30-7.33 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)。

【0183】

3. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-(((*R*)-2-羥基-1-苯基乙基)硫基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二醇 (2.30.100R.)

向中間物3 (0.8 g, 1.46 mmol)於EA (32.0 mL)中之溶液中添加TBAB (0.117 g, 0.364 mmol, 0.25當量)及1M Na₂CO₃水溶(16.0 mL)。將反應混合物在rt下攪拌16 h, 用EA稀釋, 分離各層且用EA萃取水層。將合併之有機層經MgSO₄乾燥且真空移除溶劑。經製備型HPLC/MS(I)純化, 得到呈油狀物之所需乙醯基保護之硫苷(0.085 g, 9%)。LC-MS (B): $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+$: 623.95。

【0184】 將以上硫苷溶解於0.02M NaOMe於MeOH中之溶液中且在rt下攪拌超過2 h。真空移除溶劑且藉由製備型HPLC/MS(I)純化殘餘物, 得到呈固體之標題化合物(0.0041 g, 6%)。LC-MS (B): $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+$: 498.17。

【0185】

實例1.30.101.

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

1. 2-(2-溴苯基)-2-重氮乙酸乙酯

【0186】 將乙基-(2-溴苯基)乙酸酯(1.0 g, 4.11 mmol)及pABSA

(1.28 g, 5.35 mmol, 1.3當量)溶解於MeCN (20.0 mL)中且溶液冷卻至0℃。添加DBU (0.77 mL, 5.35 mmol, 1.45當量)，且在0℃下繼續攪拌。在20 min之後，移除冷卻浴且在rt下攪拌反應混合物15 h。用DCM稀釋混合物，且將有機相用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且真空移除溶劑。藉由矽膠管柱層析，用(Hept/EA 4/1)溶離來純化殘餘物，得到呈油狀物之2-(2-溴苯基)-2-重氮乙酸乙酯(1.0 g, 90%)。LC-MS (C): t_R = 1.09 min; [M+H]⁺: 沒有質量。

【0187】

2. 乙基-2-(2-溴苯基)-2-羥基乙酸酯

將2-(2-溴苯基)-2-重氮乙酸乙酯(1.0 g, 3.72 mmol)添加至含0.5M HClO₄之二噁烷/水= 6/4中。在rt下2 h之後，將反應混合物倒入水中且用DCM (2×)萃取，將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由製備型HPLC/MS (II)純化殘餘物，得到呈油狀物之乙基-2-(2-溴苯基)-2-羥基乙酸酯(0.69 g, 72%)。LC-MS (C): t_R = 0.80 min; [M+H]⁺: 258.90。

【0188】

3. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((1-(2-溴苯基)-2-羥基乙基)硫基)-4-(4-(3-氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二醇(1.30.101.)

根據針對實例1.30.100R所描述之程序進行前三個步驟，得到呈固體之標題化合物(1.30.101.) (0.065 g)。LC-MS (C): t_R = 0.74 min; [M+H]⁺: 539.92。

【0189】

實例2.30.105.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((2-羥基-1-(2-異丙基苯基)乙基)硫基)-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-3,5-二醇

1. 2-(2-溴苯基)-2-羥基乙酸甲酯

標題化合物係由甲基-(2-溴苯基)乙酸酯，根據實例1.30.101.中所描述之程序(步驟1及步驟2)製備。LC-MS (C): $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+$:244.86。

【0190】

2. 2-乙醯氧基-2-(2-溴苯基)乙酸甲酯

將2-(2-溴苯基)-2-羥基乙酸甲酯(2.46 g, 10.0 mmol)溶解於吡啶(20.0 mL)中。添加乙酸酐(1.42 mL, 15.1 mmol, 1.5當量)且在rt下攪拌反應混合物72h。在真空下移除溶劑，得到標題化合物(2.99, >99%)，其不經進一步純化。LC-MS (C): $t_R = 0.93 \text{ min}$; $[M+H]^+$:288.82。

【0191】

3. 2-乙醯氧基-2-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)乙酸甲酯

將2-乙醯氧基-2-(2-溴苯基)乙酸甲酯(1.50 g, 5.22 mmol)及異丙烯基硼酸頻哪醇酯(1.55 mL, 7.84 mmol, 1.5當量)溶解於二噁烷(50.0 mL)及水(12.0 mL)中。添加 K_2CO_3 及 $Pd(Ph_3)_4$ 且將反應混合物在100℃下加熱17 h。將混合物冷卻至rt，用EA稀釋，分離各層且將有機層用水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由矽膠管柱層析，用(Hept/EA 4/1)溶離來純化殘餘物，得到2-乙醯氧基-2-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)乙酸甲酯(0.96 g, 74%)。LC-MS (C) $t_R = 1.0 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 248.99。

【0192】

4. 2-乙醯氧基-2-(2-異丙基苯基)乙酸甲酯

將2-乙醯氧基-2-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)乙酸甲酯(0.96 g, 3.87 mmol)溶解於THF中。添加鈰/木炭，隨後添加MeOH且使反應混合物在5巴下氫化72 h。過濾懸浮液(玻璃微纖維過濾器)且在真空下移除溶劑，得到標題化合物(0.93, 96%)，其未經進一步純化。LC-MS (C) t_R = 1.03 min; $[M+H]^+$: 250.08。

【0193】

5. 2-羥基-2-(2-異丙基苯基)乙酸甲酯

將2-乙醯氧基-2-(2-異丙基苯基)乙酸甲酯溶解於含0.02M NaOMe之MeOH (20.0 mL)中且在rt下攪拌1h。將反應混合物倒入水上且用EA (2×)萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到標題化合物(0.71 g, 92%)，其未經進一步純化。LC-MS (C) t_R = 0.83 min; $[M+H]^+$: 沒有質量。

【0194】

6. 2-溴-2-(2-異丙基苯基)乙酸甲酯

向2-羥基-2-(2-異丙基苯基)乙酸甲酯(0.715 g, 3.43 mmol)於DCM (20.0 mL)中之溶液中添加吡啶(0.41 mL, 5.15 mmol, 1.5當量)及SBr₂ (0.332 mL, 4.29 mmol, 1.25當量)且在rt下攪拌反應混合物16 h。將混合物用DCM稀釋且用水洗滌，有機相經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由矽膠管柱層析，用(Hept/EA 4/1)溶離來純化殘餘物，得到2-溴-2-(2-異丙基苯基)乙酸甲酯(0.49 g, 53%)。LC-MS (C) t_R = 0.63 min; $[M+H]^+$: 270.04。

【0195】

7. 2-(乙醯基硫基)-2-(2-異丙基苯基)乙酸甲酯

向2-溴-2-(2-異丙基苯基)乙酸甲酯(0.49 g, 1.81 mmol)於丙酮(10.0 mL)中之溶液中添加硫代乙酸鉀(0.41 g, 3.61 mmol, 2.0當量), 且在rt下攪拌反應混合物1 h。過濾混合物且用EA稀釋, 用水及鹽水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到標題化合物(0.63 g, >99%), 其不經進一步純化。LC-MS (C) t_R = 1.10 min; [M+H]⁺: 267.01。

【0196】

8. 2-巰基-2-苯基乙-1-醇

將2-(乙醯基巰基)-2-(2-異丙基苯基)乙酸甲酯(0.4 g, 1.5 mmol)溶解於THF (10.0 mL)中且將溶液冷卻至0℃。逐滴添加LAH (2M THF溶液1.5 mL, 3.0 mmol, 2.0當量)。在結束LAH添加後, 移除冷卻浴且使反應物達至室溫, 且將其在rt下攪拌1h。用1M HCl水溶液淬滅混合物且用EA (2×)萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 並藉由製備型HPLC/MS (II)純化粗物質, 得到標題化合物(0.174, 59%)。LC-MS (C) t_R = 0.92 min; [M+H]⁺: 沒有質量。

【0197】

9. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((2-羥基-1-(2-異丙基苯基)乙基)巰基)-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-3,5-二醇 (2.30.105.)

在rt下將1M K₂CO₃水溶液(5.0 mL)添加至(中間物3) (0.20 g, 0.36 mmol)於EA (10.0 mL)中之溶液中。在rt下攪拌反應混合物52 h, 用EA稀釋, 用水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 並藉由製備型HPLC/MS (I)純化粗物質, 得到硫苷。LC-MS (A): t_R = 1.13 min; [M+H]⁺: 666.00。

【0198】 將以上硫苷溶解於0.01M NaOMe於MeOH中之溶液中且在rt下攪拌超過40 min。真空移除溶劑且藉由製備型HPLC/MS(I)純化殘餘物，得到標題化合物(0.023 g，12%)。LC-MS (B): $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+$: 540.01。

【0199】 來自實例2.30.100R.至實例2.30.105.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 (C)。

表2

實例	名稱	t_R [min]	$[M+H]^+$	IC_{50} [uM]
2.30.100R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 羥基 -1- 苯基 乙基) 硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟 苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.77	498.17	0.8
1.30.101.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2- 溴 苯基)-2-羥基 乙基) 硫基)-4-(4-(3- 氟 苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)-6-(羥基 甲 基)四氫-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.74	539.92	1.7
2.30.105.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-羥基-1-(2- 異丙基 苯基) 乙基) 硫基)-6-(羥基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三氟 苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.89	540.01	0.40

【0200】

實例2.31.102.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-羥基-2- 甲基-1-(鄰甲 苯基) 丙基) 硫基)-6-(羥基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三氟 苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二 醇

1. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙 醯 氧 基 甲 基)-6-((2-羥基-2- 甲基-1-(鄰甲 苯基) 丙基) 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

向中間物3 (0.15 g，0.27 mmol)於EA (3.0 mL)中之溶液中添加TBAB (0.022 g，0.068 mmol，0.25當量)、1M Na₂CO₃水溶液(2.0 mL)及中間物5 (0.161 g，0.41 mmol，1.5當量)。在rt下攪拌反應混合物72 h，用EA稀釋，隨後水及鹽水稀釋。分離各相且用EA (3×)萃取水層。將合併

之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到黃色油狀物。藉由製備型HPLC/MS(I)純化粗物質，得到呈標題化合物之無色油狀物(0.066 g，36%)。LC-MS (A) t_R = 1.08 min; [M+H]⁺: 666.03。

【0201】

2. ((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((2-*羥基*-2-*甲基*-1-(*鄰甲苯基*)*丙基*)*硫基*)-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-3,5-*二醇*) (2.31.102.)

將二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基*甲基*)-6-((2-*羥基*-2-*甲基*-1-(*鄰甲苯基*)*丙基*)*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*(0.066 g，0.10 mmol)溶解於MeOH (2.0 mL)中，且添加NaOMe (0.5M於MeOH中，0.60 mL，0.29 mmol，3.0當量)。在rt下攪拌反應混合物超過17 h，真空移除溶劑且將殘餘物溶解於MeCN中，隨後藉由製備型HPLC/MS(I)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.024 g，44%)。LC-MS (A) t_R = 0.86 min; [M+H]⁺: 540.04。

【0202】

實例2.31.102R.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*R*)-2-*羥基*-2-*甲基*-1-(*鄰甲苯基*)*丙基*)*硫基*)-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-3,5-*二醇*

藉由對掌性製備型HPLC (III)分離**實例2.31.102.**之差向異構體(0.02 g)，得到呈白色固體之標題化合物(0.09 g)。對掌性分析型HPLC (J): t_R = 1.8 min。

【0203】

實例2.31.102S.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-(鄰甲苯基)丙基)硫基)-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-3,5-二醇

藉由對掌性製備型HPLC (III)分離**實例2.31.102.**之差向異構體(0.02 g)，得到呈白色固體之標題化合物(0.05 g)。對掌性分析型HPLC (J): t_R = 1.23 min。

【0204】

實例2.31.118R.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*R*)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)硫基)-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-3,5-二醇

標題化合物係由中間物3及中間物6R，根據針對**實例2.31.102.**所描述之程序(步驟1.及步驟2.)來製備，其呈白色固體(0.145 g)。LC-MS (A) t_R = 0.79 min; $[M+H]^+$: 595.05。

【0205】

實例2.31.118S.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*S*)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)硫基)-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-3,5-二醇

標題化合物係由中間物3及中間物6S，根據針對**實例2.31.102.**所描述之程序(步驟1.及步驟2.)來製備，其呈白色固體(0.135 g)。LC-MS (A) t_R = 0.8 min; $[M+H]^+$: 595.21。

【0206】 以下實例係以經鄰取代之苺基溴、對應的二甲基酮或二乙基酮及**中間物3**為起始物質，根據針對**實例2.31.102.**所描述之程序製備。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] ⁺	HPLC 條件	t _R 對掌性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.31.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -2-甲基-1-(鄰甲苺基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苺基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.86	540.04			0.17
2.31.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 羥基-2-甲基-1-(鄰甲苺基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苺基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.85	540.02	Chiralpak IB B: 35% EtOH 運行3 min	1.8	0.12
2.31.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2- 羥基-2-甲基-1-(鄰甲苺基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苺基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.87	540.03	Chiralpak IB B: 35% EtOH 運行3 min	1.23	4.43
2.31.100.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -2-甲基-1-苺基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苺基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.82	526.01			1.9
2.31.103.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2- 乙基苺基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苺基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.90	554.31			0.30

2.31.104.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 經基 - 2-甲基-1-(2-丙基苯基) 丙基) 硫 基)-6-(經 基 甲 基)-4-(4- (3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.93	568.03			0.17
2.31.105.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 經基 - 1-(2-異丙基苯基)-2-甲基丙基) 硫 基)-6-(經 基 甲 基)-4-(4- (3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.92	568.31			0.18
2.31.105R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 經 基-1-(2-異丙基苯基)-2-甲基丙 基)硫基)-6-(經 基 甲 基)-4-(4- (3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.93	568.26	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.74	0.06
2.31.105S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2- 經 基-1-(2-異丙基苯基)-2-甲基丙 基)硫基)-6-(經 基 甲 基)-4-(4- (3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.94	568.27	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.33	8.3
2.31.106.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2- 環 丙基苯基)-2-經基-2-甲基丙基) 硫 基)-6-(經 基 甲 基)-4-(4- (3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.90	566.34			0.20
2.31.106R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2- 環丙基苯基)-2-經基-2-甲基丙 基)硫基)-6-(經 基 甲 基)-4-(4- (3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.9	566.35	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	2.3	0.14
2.31.106S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(2- 環丙基苯基)-2-經基-2-甲基丙 基)硫基)-6-(經 基 甲 基)-4-(4- (3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.91	566.36	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.46	15.9

2.31.107.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -1-(2-異丁基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.96	582.02			0.26
2.31.107R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 羥基-1-(2-異丁基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.96	582.01	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.73	0.2
2.31.107S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2- 羥基-1-(2-異丁基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.98	582.03	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.24	0.95
2.31.108.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -1-(2-(2-羥基乙基)苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟 苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.78	570.19			0.38
2.31.108R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 羥基-1-(2-(2-羥基乙基)苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.79	570.17	Chiralpak IB B: 20% MeOH , 0.1% DEA 運行5 min	3.89	0.27
2.31.108S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2- 羥基-1-(2-(2-羥基乙基)苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.8	570.17	Chiralpak IB B: 20% MeOH 0.1% DEA 運行5 min	3.25	8.1
2.31.109.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -2-甲基-1-(2-戊基苯基) 丙基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	1.01	595.98			0.54

2.31.110.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-([1,1'-聯苯基]-2-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟 苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.96	602.07			0.18
2.31.110R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-([1,1'-聯苯基]-2-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.96	601.93	Chiralpak IB B: 35% EtOH 運行3 min	1.92	0.22
2.31.110S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-([1,1'-聯苯基]-2-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.97	601.96	Chiralpak IB B: 35% EtOH 運行3 min	1.25	4.9
2.31.111.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2- 氯 苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.86	560.02			0.41
2.31.111R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.85	559.91	Chiralpak IB B: 25% EtOH 運行3 min	3.36	0.38
2.31.111S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.86	559.89	Chiralpak IB B: 25% EtOH 運行3 min	2.13	4.3
2.31.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥 基 -2-甲基-1-(2-(三氟 甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	593.69			0.25
2.31.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 羥 基 -2-甲基-1-(2-(三氟 甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	594.12	Chiralpak IB B: 40% EtOH 運行5 min	1.52	0.29

2.31.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2- 羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	594.11	Chiralpak IB B: 40% EtOH 運行5 min	1.09	7.07
2.31.113.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2,3-二氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟 苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.90	593.64			0.46
2.31.114.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3- 氟 -2-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.87	557.99			0.13
2.31.114R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.87	557.98	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.94	0.18
2.31.114S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.88	557.96	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.34	5.4
2.31.115.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -2-甲基-1-(萘-1-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	576.2			0.18
2.31.115R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 羥基-2-甲基-1-(萘-1-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	576.26	Chiralpak IC B: 25% EtOH 運行5 min	2.42	0.17
2.31.115S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2- 羥基-2-甲基-1-(萘-1-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.91	576.25	Chiralpak IC B: 25% EtOH 運行5 min	3.51	10.3

2.31.116.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -2-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二醇	0.62	540.96			0.30
2.31.117.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -2-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二醇	0.62	541.05			0.53
2.31.118R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二醇	0.79	595.05	Chiralpak IB B: 30% iPrOH 運行5 min	2.53	0.21
2.31.118S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2- 羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二醇	0.8	595.21	Chiralpak IB B: 30% iPrOH 運行5 min	2.19	6.21
2.31.119.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -2-甲基-1-(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二醇	0.75	570.06			0.23
2.31.119R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 羥基-2-甲基-1-(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二醇	0.76	570.34	Chiralpak IC B: 25% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	3.57	0.27
2.31.119S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2- 羥基-2-甲基-1-(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二醇	0.75	570.35	Chiralpak IC B: 25% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	1.26	2.63

2.31.120.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2- 羥基 -2-甲基-1-(4-甲基異噁唑-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.75	530.98			0.73
2.31.120R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2- 羥基-2-甲基-1-(4-甲基異噁唑-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.75	531.00	Chiralpak ID B: 35% 2-ProOH 運行5 min	2.76	0.32
2.31.120S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2- 羥基-2-甲基-1-(4-甲基異噁唑-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.76	531.01	Chiralpak ID B: 35% 2-ProOH 運行5 min	1.67	12.4
2.31.121.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3,5- 二 甲基異噁唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.75	544.9			0.71
2.31.122.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2,5- 二 甲基噁唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基) -1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.72	545.05			0.88
2.31.122R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.73	545.09	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.92	0.37
2.31.122S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5- 二 醇	0.72	545.04	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行5 min	1.27	4.12

2.31.123.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.71	562.02			0.55
2.31.123R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.71	562.05	Chiralcel OD-H B: 35% MeOH 0.1% DEA 運行5 min	2.34	0.28
2.31.123S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.71	562.07	Chiralcel OD-H B: 35% MeOH 0.1% DEA 運行5 min	1.24	4.7
2.31.124.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-羥基-2-甲基-1-(4-甲基噻吩-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.84	545.67			0.50
2.32.120R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-乙基-2-羥基-1-(3-甲基異噁唑-4-基)丁基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.84	559.24	Chiralpak IC B: 25% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	2.52	1.22
2.32.120S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-2-乙基-2-羥基-1-(3-甲基異噁唑-4-基)丁基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.84	559.24	Chiralpak IC B: 25% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	3.23	11.3

*差向異構體係類似於針對**實例2.31.118R.**及**實例2.31.118S.**所描述之程序由對應硫代喹啉中間物之對掌性分離獲得。

【0207】 以下實例係以1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯、對應醛及**中間物3**為起始物質，根據針對**2.31.102.**所描述之程序製備。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)。

表4

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [uM]
2.60.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-羟基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丁基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.91	594.17	0.23
2.61.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-羟基-2-苯基-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.95	642.00	1.1
2.62.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-羟基-2-(鄰甲苯基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.97	656.18	1.22

【0208】

實例2.33.112.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3,3-二氟-1-羟基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇

1. 2-((2-(三氟甲基)苄基)硫基)喹啉

在rt下將DBU (1.8 mL，11.8 mmol，1.0當量)添加至2-喹啉硫醇(2.0 g，11.8mmol，1.0當量)於甲苯(40.0 mL)中之溶液中。在rt下攪拌反應混合物30 min。添加2-(三氟甲基)苄基溴(2.8 g，11.8 mmol)且在rt下攪拌溶液48 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到黃色固體。自庚烷濕磨得到固體，其藉由過濾移除該固體，且真空濃縮剩餘庚烷，得到呈2-((2-(三氟甲基)苄基)硫基)喹啉(3.61 g，96%)之橙色固體。LC-MS (A) t_R = 1.16 min; [M+H]⁺: 320.08。

【0209】

2. 3,3-二氟-1-((喹啉-2-基硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)環丁-1-醇

在-78℃向2-((2-(三氟甲基)苄基)硫基)喹啉(1.0 g, 3.1 mmol)於THF (30.0 mL)中之經冷卻(-78℃)溶液中添加n-BuLi (1.6M於己烷中, 4.7 mmol, 1.5當量)且在-78℃下攪拌反應混合物60 min。添加含3,3-二氟-環丁酮(0.41 g, 3.7 mmol, 1.2當量)之THF (15.0 mL)且使反應混合物升溫至-50℃, 持續2 h, 接著冷卻至-78℃且再次添加n-BuLi (1.6 M於己烷中, 3.0 mL, 4.68 mmol, 1.5當量), 隨後添加3,3-二氟-環丁酮(0.41 g, 3.76 mmol, 1.2當量)。使反應混合物升溫至rt, 持續17 h, 用NH₄Cl飽和水溶液淬滅, 用EA萃取, 分離各層且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到棕色油狀物。藉由製備型HPLC-MS (I)純化粗物質, 得到呈標題化合物之棕色固體(0.23 g, 18%)。LC-MS (A): t_R = 1.12 min; [M+H]⁺: 426.1。

【0210】

3. 3,3-二氟-1-(巰基(2-(三氟甲基)苯基)甲基)環丁-1-醇

向3,3-二氟-1-((喹啉-2-基硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)環丁-1-醇(0.24 g, 0.55 mmol, 1.0當量)於冰醋酸(10.0 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(0.22 g, 3.33 mmol, 6.0當量)且在rt下繼續攪拌17 h。藉由添加水(5.0 mL)來淬滅反應混合物且在rt下保持攪拌1 h, 用DCM稀釋, 分離各層且用DCM萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 且真空移除溶劑, 得到黃色油狀物。藉由Flash Master (Büchi, 在分離柱上添加之乾燥產物, 10g管柱, 15mL/min, 10mL溶離份, Hept/EA 100/0至1/1, R_f(Hept/EA 1/1)=0.38)純化粗物質, 得到呈黃色油狀物之3,3-二氟-1-(巰基(2-(三氟甲基)苯基)甲基)環丁-1-醇(0.13 g, 77%)。LC-MS (A):

$t_R = 0.97 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 無質量可見。

【0211】

4. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((3,3-二氟-1-羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)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

向中間物3 (0.20 g, 0.36 mmol)於EA (6.0 mL)中之溶液中添加3,3-二氟-1-(巯基(2-(三氟甲基)苯基)甲基)環丁-1-醇(0.13 g, 0.43 mmol, 1.2當量)及TBAB (0.03 g, 0.09 mmol, 0.25當量), 隨後添加1M Na₂CO₃水溶液(3.0 mL)。在rt下攪拌反應混合物超過72 h, 接著用EA稀釋, 隨後水及鹽水稀釋。分離各相且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到棕色油狀物, 藉由製備型HPLC/MS (I)純化, 得到呈米色油狀物之標題化合物(0.27 g, 96%)。LC-MS (A): $t_R = 1.12 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 768.19。

【0212】

5. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((3,3-二氟-1-羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-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-3,5-二基酯(2.33.112.)

將二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((3,3-二氟-1-羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)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(0.27 g, 0.35 mmol, 1.0當量)溶解於MeOH (4.0 mL)中, 且在rt下添加K₂CO₃ (0.09 g, 0.07 mmol, 0.2當量)。在rt下攪拌反應混合物48h, 接著用MeCN稀釋, 隨後用水稀釋, 且藉由製備型HPLC/MS (I)直接純化混合物, 得到呈白色固體之標題化合物

(0.12 g, 52%)。LC-MS (A): $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+$: 642.04。

【0213】

實例2.33.112R.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*R*)-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-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-3,5-二醇[1,3-二-去氧-1-((3,3-二氟-1-羥基-環丁-1-基)-(2-(三氟甲基)苯基)甲基-(*R*)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]- β -*D*-吡喃半乳糖苷]

藉由對掌性製備型HPLC (IV)分離實例2.33.112. (0.116 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.038 g)。對掌性分析型HPLC (K): $t_R = 1.7$ min。

【0214】

實例2.33.112S.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*S*)-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-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-3,5-二醇

藉由對掌性製備型HPLC(IV)分離實例2.33.112. (0.116 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.041 g)。對掌性分析型HPLC (K): $t_R = 1.25$ min。

【0215】 以下實例係以經鄰取代之苺基溴、對應的環狀酮及中間物3為起始物質，根據針對實例2.33.112.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 (條件及滯留時間)及抑制

資料。

表5

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] +	HPLC 條件	t _R 對 掌 性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.33.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3,3- 二 氟 - 1- 羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.94	642.04			0.25
2.33.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3- 二 氟 - 1- 羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.94	642.04	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行2.5 min	1.69	0.14
2.33.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3,3- 二 氟 - 1- 羥基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.94	642.08	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行2.5 min	1.24	11.3
2.34.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1- 羥基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.9	551.98			1.00
2.35.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1- 羥基 - 3,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.96	579.99			0.35
2.36.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1- 羥基 - 3-甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.91	565.96			0.46
2.36.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-(1- 羥基 - 3-甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.91	565.99	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行2.5 min	2.44	0.44

2.36.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1S)-(1- 羥基-3-甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基) 硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.94	565.99	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行2.5 min	1.44	7.2
2.37.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1- 羥 基 -2,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基) 硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.96	580			0.56
2.38.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1- 羥基 環戊基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基)四 氫 -2H-吡喃-3,5-二醇	0.92	565.97			0.18
2.38.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1- 羥基環戊基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基)四 氫 -2H-吡喃-3,5-二醇	0.90	566.02	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行4 min	2.18	0.11
2.38.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-羥基環戊基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基)四 氫 -2H-吡喃-3,5-二醇	0.92	566.1	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行4 min	1.65	2.75
2.39.128.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((5-環丙基-3-甲基異噁唑-4-基)(1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基)四 氫 -2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	611.2			0.21
2.39.128R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5- 環丙基-3-甲基異噁唑-4-基)(1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基)四 氫 -2H-吡喃-3,5-二醇	0.88	611.2	Chiralcel OJ-H B: 15% (1/1) MeCN/ EtOH 運行3 min	1.41	0.19
2.39.128S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(5-環丙基-3-甲基異噁唑-4-基)(1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基 甲基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基)四 氫 -2H-吡喃-3,5-二 醇	0.88	611.2	Chiralcel OJ-H B: 15% (1/1) MeCN/ EtOH 運行3 min	1.28	3.21

2.39.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1- 羥基環己基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.96	579.99			0.09
2.39.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1- 羥基環己基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.95	580.01	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行3 min	2.18	0.09
2.39.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-羥基環己基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.97	579.99	Chiralpak IB B: 30% EtOH 運行3 min	1.74	4.54
2.40.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4- 羥基-1-甲基哌啶-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.69	594.92			0.09
2.41.102.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-((4- 羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)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	0.81	581.99			0.09
2.41.102R.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-4- 羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)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	0.81	582.07	Chiralpak IF B: 35% 2-ProOH 運行5 min	2.42	0.04
2.41.102S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((S)-4- 羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)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	0.83	582.09	Chiralpak IF B: 35% 2-ProOH 運行5 min	1.61	7.36
2.42.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4- 羥基-2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.95	638.13			0.38

2.42.102R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4- 羥基-2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.93	638.16	Chiralpak IA B: 3% EtOH 運行5 min	1.91	0.09
2.42.102S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4-羥基-2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.95	638.16	Chiralpak IA B: 3% EtOH 運行5 min	1.53	7.82
2.43.102.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4- 羥基 -2,2- 二 甲 基 四 氫 -2H- 吡 喃 -4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	610.12			0.12
2.43.102RS.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.87	609.93	Chiralpak AD-H B: 30% 2-ProOH 運行5 min	2.39	0.04
2.43.102RR.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.86	609.92	Chiralpak AD-H B: 30% 2-ProOH 運行5 min	3.36	0.29
2.43.102SS.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	609.94	Chiralpak AD-H B: 30% 2-ProOH 運行5 min	1.85	3.92
2.43.102SR.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.88	609.87	Chiralpak AD-H B: 30% 2-ProOH 運行5 min	1.16	3.9

2.43.112RS.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4- 羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃- 4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6- (羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫- 2H-吡喃-3,5-二醇	0.91	664.13	Chiralpak IA B: 30% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	1.21	0.13
2.43.112RR.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4- 羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃- 4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6- (羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫- 2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	664.05	Chiralcel OJ-H B: 20% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	1.14	1.5
2.43.112SR.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-((R)-4- 羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃- 4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6- (羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫- 2H-吡喃-3,5-二醇	0.92	664.13	Chiralpak IA B: 30% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	3.3	4.9
2.43.112SS.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-((S)-4- 羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃- 4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6- (羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫- 2H-吡喃-3,5-二醇	0.9	664.05	Chiralcel OJ-H B: 20% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	1.95	7.3
2.35.125.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3,3-二氟- 1-羥基環丁基)(3-(三氟甲基)吡 啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲 基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃- 3,5-二醇	0.96	635.15			0.32
2.35.125R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-二 氟-1-羥基環丁基)(3-(三氟甲基) 吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲 基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃- 3,5-二醇	0.96	635.15	Chiralpak ID B: 40% EtOH 運行5 min	1.03	0.1

2.35.125S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3,3- 二 氟-1-羟基环丁基)(3-(三氟甲基) 吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑 -1-基)四氢-2H-吡喃- 3,5-二醇	0.95	635.18	Chiralpak ID B: 40% EtOH 運行5 min	1.39	3.0
2.39.125R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1- 羟 基环己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2- 基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4- (4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.94	635.33	Chiralpak ID B: 40% MeOH 運行5 min	1.14	0.1
2.39.125S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-羟基 环己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基) 甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.93	635.32	Chiralpak ID B: 40% MeOH 運行5 min	1.84	3.0
2.39.119R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1- 羟 基环己基)(3,5,6- 三 甲 基 吡 嗪 -2- 基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4- (4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.86	610.28	Chiralpak IB B:35% MeOH 運行5 min	1.74	0.07
2.39.119S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-羟基 环己基)(3,5,6- 三 甲 基 吡 嗪 -2-基) 甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.85	610.28	Chiralpak IB B:35% MeOH 運行5 min	1.3	3.96
2.39.120R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1- 羟 基环己基)(4- 甲 基 異 噁 唑 -3-基) 甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.85	571.16	Chiralpak IC B: 30% MeOH 運行5 min	2.23	0.2
2.39.120S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(1-羟基 环己基)(4- 甲 基 異 噁 唑 -3-基)甲 基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇			Chiralpak IC B: 30% MeOH 運行5 min	2.75	14.8
2.44.120R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4- 二 氟-1-羟基环己基)(4- 甲 基 異 噁 唑 -3-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)- 4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.86	607.32	Chiralpak AD-H B: 40% MeOH 運行5 min	1.68	0.11

2.44.120S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(4-甲基异噁唑-3-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.86	607.32	Chiralpak AD-H B: 40% MeOH 運行5 min	1.02	8.27
2.44.105.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4-二氟-1-羟基环己基)(2-异丙基苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇 [1,3-二-去氧-1-((4,4-二氟-1-羟基环己-1-基)-(2-(-异丙基)苯基)甲基-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]	1.01	644.3			0.14
2.44.105R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(2-异丙基苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇 [1,3-二-去氧-1-((4,4-二氟-1-羟基环己-1-基)-(2-(-异丙基)苯基)甲基-(R)-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]	1.00	644.2	Chiralpak AD-H B: 35% EtOH 運行5 min	1.73	0.06
2.44.105S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(2-异丙基苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	1.01	644.21	Chiralpak AD-H B: 35% EtOH 運行5 min	1.1	0.95
2.44.119R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.88	646.19	Chiralpak ID B: 25% MeOH 運行4 min	1.5	0.03
2.44.119S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.87	646.2	Chiralpak ID B: 25% MeOH 運行4 min	1.86	0.7

2.44.125R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4- 二 氟-1-羟基环己基)(3-(三氟甲基) 吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃- 3,5-二醇	0.94	671.18	Chiralpak ID B: 30% (1/1) (MeCN/ MeOH) 運行3.5 min	1.18	0.05
2.44.125S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4- 二 氟-1-羟基环己基)(3-(三氟甲基) 吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃- 3,5-二醇	0.94	671.18	Chiralpak ID B: 30% (1/1) (MeCN/ MeOH) 運行3.5 min	1.64	0.82
2.44.111R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2- 氯 苯基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲 基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.94	636.17	Chiralpak IB B: 25% EtOH 運行3.5 min	2.42	0.09
2.44.111S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(2-氯苯 基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲 基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.96	636.15	Chiralpak IB B: 25% EtOH 運行3.5 min	2.17	18.4
2.44.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4- 二 氟 - 1-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苯 基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4- (4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.97	670.12			0.3
2.44.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4- 二 氟-1-羟基环己基)(2-(三氟甲基) 苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)- 4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.97	670.12	Chiralpak IG B: 35% MeCN/ EtOH/ DEA (50:50:0.1) 運行5 min	1.33	0.08

2.44.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4- 二 氟-1-羟基环己基)(2-(三氟甲基) 苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)- 4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二 醇			Chiralpak IG B: 35% MeCN/ EtOH/ DEA (50:50:0.1) 運行5 min	2.06	19.5
2.44.113.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((2,3- 二 氯 苯基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲 基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	670.07	0.98			0.36
2.44.113R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2,3- 二 氯苯基)(4,4-二氟-1-羟基环己基) 甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	670.04	0.97	Chiralpak AY-H B: 30% MeCN/2- PrOH/ DEA 50:50:0.1 運行5 min	1.23	0.80
2.44.113S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(2,3- 二 氯苯基)(4,4-二氟-1-羟基环己基) 甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	670.05	0.98	Chiralpak AY-H B: 30% MeCN/2- PrOH/ DEA 50:50:0.1 運行5 min	1.30	57.5
2.44.106R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2- 環 丙基苯基)(4,4-二氟-1-羟基环己 基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4- (4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三 唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	641.87	0.97	Chiralpak IA B: 30% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	3.04	0.06
2.44.106S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(2-環丙 基苯基)(4,4-二氟-1-羟基环己基) 甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	641.88	0.98	Chiralpak IA B: 30% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5 min	2.18	0.93

2.41.112.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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	0.85	636.08			0.11
2.41.112R.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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	0.85	636.09	Chiralpak IG B: 35% 2-ProOH 運行5 min	1.57	0.08
2.41.112S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((S)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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	0.86	636.08	Chiralpak IG B: 35% 2-ProOH 運行5 min	2.63	6
2.41.125.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)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	0.82	636.95			0.25
2.41.125R.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)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	0.83	636.97	Chiralpak IF B: 35% (1/1) MeCN/ EtOH 運行4 min	1.55	0.03
2.41.125S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((S)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)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	0.81	636.95	Chiralpak IF B: 35% (1/1) MeCN/ EtOH 運行4 min	2.48	1.83
2.41.119.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)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	0.74	611.90			0.16

2.41.119R.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(α -羟基甲基)-6-(((R)-4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.75	612.13	Chiralpak IC B: 35% (1/1) MeCN/ EtOH 運行4 min	1.72	0.06
2.41.119S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(α -羟基甲基)-6-(((S)-4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.74	612.13	Chiralpak IC B: 35% (1/1) MeCN/ EtOH 運行4 min	2.49	2.99
2.40.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-羟基-1-甲基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(α -羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.71	649.11			0.13
2.40.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-4-羟基-1-甲基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(α -羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.72	648.99	Chiralpak ID B: 30% (1/1/0.1) (DCM/ MeOH/ DEA) 運行5 min	2.17	0.06
2.40.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-4-羟基-1-甲基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(α -羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.70	649.02	Chiralpak ID B: 30% (1/1/0.1) (DCM/ MeOH/ DEA) 運行5 min	2.87	3.95
2.40.125.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-羟基-1-甲基哌啶-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(α -羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.65	649.96			0.2

2.40.125R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4- 羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.67	650.32	Chiralpak IB B: 35% EtOH, 0.1% DEA 運行5 min	2.61	0.02
2.40.125S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.65	650.32	Chiralpak IB B: 35% EtOH, 0.1% DEA 運行5 min	1.94	3.65

*差向異構體係根據針對**實例2.31.118R.**及**實例2.31.118S.**所描述之程序由對應硫代喹啉中間物之對掌性分離獲得。

【0216】

實例2.40.119.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇[1,3-二-去氧-1-((1-甲基-4-羥基-哌啶-4-基)-(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基-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]

實例2.40.119係由**中間物3**及**中間物5**合成。

【0217】

1. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)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

在rt下向**中間物3** (0.80 g , 1.45 mmol)於EA (20.0 mL)中之溶液中添加**中間物5** (0.480 g , 1.71 mmol , 1.17 當量)、TBAB (0.12 g , 0.36

mmol，0.25當量)及1M Na₂CO₃水溶液(10.0 mL)。在rt下攪拌反應混合物48 h，用EA稀釋，隨後用水、接著用鹽水稀釋。分離各相且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到米色固體，其藉由製備型HPLC/MS(I)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.33 g，30%)。LC-MS (A): t_R = 0.82 min; [M+H]⁺: 751.27。

【0218】

2. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-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-3,5-二醇(**2.40.119.**)

在rt下將K₂CO₃ (0.012 g，0.09 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-(((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)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(0.33 g，0.44 mmol)於MeOH (3.0 mL)中之溶液中。在rt下攪拌反應混合物1 h，藉由添加MeCN及水淬滅，且藉由製備型HPLC/MS(I)直接純化混合物，得到呈白色固體之標題化合物(0.21 g，75%)。LC-MS (A): t_R = 0.63 min; [M+H]⁺: 625.06. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.53 (s, 1 H), 7.65 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 2 H), 4.79 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 10.7 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.47 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 4.24 (t, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.11 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 3.68 (m, 3 H), 2.71 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.57-2.61 (m, 1 H), 2.53 (s, 6 H), 2.38-2.46 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.25 (bd, J = 13.8 Hz, 1H), 1.85-1.94 (m, 1 H), 1.71-1.81 (m, 1 H), 1.45 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 13.7 Hz, 1 H)。

【0219】

實例2.40.119R.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*R*)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-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-3,5-二醇[1,3-二-去氧-1-((1-甲基-4-羥基-哌啶-4-基)-(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基-(*R*)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]-β-*D*-吡喃半乳糖苷]

藉由對掌性製備型HPLC (V)分離實例2.40.119. (0.017 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.006 g)。對掌性分析型HPLC (L): t_R = 1.7 min。

【0220】

實例2.40.119S.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*S*)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-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-3,5-二醇[1,3-二-去氧-1-((1-甲基-4-羥基-哌啶-4-基)-(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基-(*S*)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]-β-*D*-吡喃半乳糖苷]

藉由對掌性製備型HPLC (V)分離實例2.40.119. (0.017 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.006 g)。對掌性分析型HPLC (L): t_R = 2.4 min。

【0221】 以下實例係以經鄰取代之溴甲基雜芳基、對應的環狀酮及中間物3為起始物質，根據針對實例2.40.119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] ⁺	HPLC 條件	t _R 對 掌 性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.40.119.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4- 經 基 -1- 甲 基 哌 啶 -4- 基)(3,5,6- 三 甲 基 吡 嗪 -2- 基)甲基)硫基)-6-(經基甲 基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫- 2H-吡喃-3,5-二醇	0.65	625.07			0.10
2.40.119R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)- (4- 經 基 -1- 甲 基 哌 啶 -4- 基)(3,5,6- 三 甲 基 吡 嗪 -2- 基)甲基)硫基)-6-(經基甲 基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫- 2H-吡喃-3,5-二醇	0.64	625.07	Chiralpak IB B: 25% MeOH, 0.1% DEA 運行5 min	2.41	0.05
2.40.119S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)- (4- 經 基 -1- 甲 基 哌 啶 -4- 基)(3,5,6- 三 甲 基 吡 嗪 -2- 基)甲基)硫基)-6-(經基甲 基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫- 2H-吡喃-3,5-二醇	0.63	625.06	Chiralpak IB B: 25% MeOH, 0.1% DEA 運行5 min	1.9	3.04
2.38.125.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1- 經 基環戊基)(3-(三氟甲基)吡 啶-2-基)甲基)硫基)-6-(經 基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	621.15			0.13
2.38.125R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)- (1-經基環戊基)(3-(三氟甲 基)吡啶-2-基)甲基)硫基)- 6-(經基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.91	621.16	Chiralpak IC B: 25% MeOH 運行5 min	2.4	0.08

2.38.125S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)- (1-羟基环戊基)(3-(三氟甲 基)吡啶-2-基)甲基)硫基)- 6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.90	621.17	Chiralpak IC B: 25% MeOH 运行5 min	1.2	5.62
2.44.126.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4- 二氟-1-羟基环己基)(3-甲 基吡啶-2-基)甲基)硫基)- 6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.71	617.18			0.06
2.44.126R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)- (4,4- 二 氟 -1- 羟 基 环 己 基)(3- 甲基吡啶-2- 基)甲 基)硫基)-6-(羟基甲基)-4- (4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑-1-基)四氢-2H- 吡喃-3,5-二醇	0.72	617.19	Chiralcel OJ-H B: 20% (1/1) MeCN/EtOH 运行5 min	1.97	0.04
2.44.126S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)- (4,4- 二 氟 -1- 羟 基 环 己 基)(3- 甲基吡啶-2- 基)甲 基)硫基)-6-(羟基甲基)-4- (4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑-1-基)四氢-2H- 吡喃-3,5-二醇	0.72	617.21	Chiralcel OJ-H B: 20% (1/1) MeCN/EtOH 运行5 min	1.42	3.35
2.44.129.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4- 二氟-1-羟基环己基)(3-甲 基吡啶-2-基)甲基)硫基)- 6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5- 三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.83	618.19			0.09
2.44.129R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)- (4,4- 二 氟 -1- 羟 基 环 己 基)(3- 甲基吡啶-2- 基)甲 基)硫基)-6-(羟基甲基)-4- (4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑-1-基)四氢-2H- 吡喃-3,5-二醇	0.83	618.16	Chiracel OJ-H B: 18% EtOH 运行3.5 min	2.23	0.03

2.44.129S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)- (4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)(3- 甲 基 吡 嗪 -2- 基)甲 基)硫基)-6-(羥基甲基)-4- (4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑 -1-基)四氫-2H- 吡喃-3,5-二 醇	0.83	618.16	Chiracel OJ-H B: 18% EtOH 運行3.5 min	1.53	1.48
2.44.130.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((5- 環 丙 基 -4- 乙 基 異 噁 唑 -3- 基)(4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)甲 基)硫 基)-6-(羥 基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)- 1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)四氫- 2H-吡喃-3,5-二 醇	0.96	661.19			0.06
2.44.130R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)- (5-環 丙 基 -4- 乙 基 異 噁 唑 - 3- 基)(4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)甲 基)硫 基)-6-(羥 基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)四 氫-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.96	661.19	Chiracel OJ-H B: 15% (1/1) MeCN/MeOH 運行5 min	2.91	0.02
2.44.130S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)- (5-環 丙 基 -4- 乙 基 異 噁 唑 - 3- 基)(4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)甲 基)硫 基)-6-(羥 基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)四 氫-2H-吡喃-3,5-二 醇	0.96	661.19	Chiracel OJ-H B: 15% (1/1) MeCN/MeOH 運行5 min	1.92	1.85
2.44.131.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((5- 環 丙 基 -4- 異 丁 基 異 噁 唑 - 3- 基)(4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)甲 基)硫 基)-6-(羥 基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)四 氫-2H-吡喃-3,5-二 醇	1.02	690.11			0.11
2.44.131R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)- (5-環 丙 基 -4- 異 丁 基 異 噁 唑 -3- 基)(4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)甲 基)硫 基)-6-(羥 基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基) 四氫-2H-吡喃-3,5-二 醇	1.01	689	Chiracel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.98	0.05

2.44.131S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(5-環丙基-4-異丁基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	1.02	688.99	Chiracel OJ-H B: 15% MeOH 運行5 min	1.35	9.74
2.44.132.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-異丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.77	645.21			0.1
2.44.132R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-異丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.77	645.21	Chiracel OD-H B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	1.85	0.05
2.44.132S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-異丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.78	645.21	Chiracel OD-H B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 1:1 運行5 min	1.29	2.27
2.44.133.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3-氯吡嗪-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.85	638.14			0.04
2.44.133R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-氯吡嗪-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.86	638.14	Regis (R,R) Whelk-O1 B: 25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.2	0.02

2.44.133S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3-氯吡嗪-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.86	638.15	Regis (R,R) Whelk-O1 B: 25% (1/1) MeCN/EtOH 1:1 运行5 min	1.79	1.83
2.44.134.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3-环丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.75	643.21			0.07
2.44.134R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-环丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.75	643.21	Chiralpak ID B: 20% (1/1) MeCN/EtOH 运行5 min	2.85	0.01
2.44.134S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3-环丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.74	643.3	Chiralpak ID B: 20% (1/1) MeCN/EtOH 运行5 min	3.55	0.7
2.44.135.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4,4-二氟-1-羟基环己基)(4-甲基噻嗪-3-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.77	618.21			0.07
2.44.135R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(4-甲基噻嗪-3-基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.79	618.2	Chiralpak ID B: 35% (1/1) MeCN/EtOH 运行5 min	1.63	0.04

2.44.135S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)- (4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)(4- 甲 基 噻 吩 -3- 基)甲 基)硫基)-6-(羥基甲基)-4- (4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑 -1-基)四氫 -2H- 吡喃-3,5- 二 醇	0.77	618.22	Chiralpak ID B: 35% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	1.19	2.79
2.66.120.	4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5- 二 羥 基 -6-(羥基甲基)-4-(4- (3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1-基)四氫 -2H-吡喃- 2-基)硫基)(4- 甲 基 異 噁 唑 - 3- 基) 甲 基)-4- 羥 基 四 氫 - 2H- 硫 代 吡 喃 1,1- 二 氧 化 物	0.72	621.08			0.14
2.66.120R.	4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5- 二 羥 基 -6-(羥基甲基)- 4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑 -1-基)四氫 -2H- 吡喃-2-基)硫基)(4- 甲 基 異 噁 唑 -3- 基) 甲 基)-4- 羥 基 四 氫 -2H- 硫 代 吡 喃 1,1- 二 氧 化 物	0.72	621.12	Chiracel OJ-H B: 20% EtOH 運行5 min	1.23	0.03
2.66.120S.	4-((S)-(((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5- 二 羥 基 -6-(羥基甲基)- 4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑 -1-基)四氫 -2H- 吡喃-2-基)硫基)(4- 甲 基 異 噁 唑 -3- 基) 甲 基)-4- 羥 基 四 氫 -2H- 硫 代 吡 喃 1,1- 二 氧 化 物	0.73	621.11	Chiracel OJ-H B: 20% EtOH 運行5 min	2.17	4.57
2.66.126R.	4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)- 3,5- 二 羥 基 -6-(羥基甲基)- 4-(4-(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 吡 啶 -2- 基) 甲 基)-4- 羥 基 四 氫 -2H- 硫 代 吡 喃 1,1- 二 氧 化 物	0.63	631.14	Chiracel OJ-H B: 20% EtOH 運行5 min	1.26	0.02

2.66.126S.	4-((S)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)-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)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)-4-羟基四氢-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物	0.62	631.16	Chiracel OJ-H B: 20% EtOH 運行5 min	1.99	2.0
2.41.126.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羟基甲基)-6-(((4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.6	583.2			0.08
2.41.126R.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羟基甲基)-6-(((R)-4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.61	583.19	Chiralpak IC B: 50% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	1.2	0.03
2.41.126S.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羟基甲基)-6-(((S)-4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.6	583.2	Chiralpak IC B: 50% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	1.66	2.25

【0222】

實例2.45.112.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羟基甲基)-6-(((4-羟基吡啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇

將中間物8 (0.023 g，0.03 mmol)溶解於MeOH (1.0 mL)中且添加K₂CO₃ (0.004 g，0.03 mmol，1.0當量)。在rt下攪拌反應混合物17 h。藉由製備型HPLC/MS(I)直接純化粗物質，得到呈白色固體之標題產物

(0.003 g, 17%)。LC-MS (A): $t_R = 0.69$ min; $[M+H]^+$: 635.3。

【0223】

實例2.46.112.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-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-3,5-二醇

1. 二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(((4-羥基-1-(*N*-甲基胺磺醯基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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

【0224】在rt下將甲基胺磺醯氯(0.007, 0.06 mmol, 1.0當量)及DIPEA (0.03 mL, 0.17 mmol, 3.0當量)添加至中間物8 (0.044 g, 0.06 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中。在rt下攪拌反應混合物48 h, 分配於DCM與水之間, 分離各層且用DCM (3×)萃取水層。將合併之有機層經MgSO₄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(I)純化粗物質, 得到呈白色固體之標題化合物(0.007 g, 14%)。LC-MS (A): $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+$: 853.98。

【0225】

2. 4-((((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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基-*N*-甲基哌啶-1-磺醯胺(2.46.112.)

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-(((4-羥基-1-(*N*-甲基胺磺醯基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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(0.007 g, 0.008

mmol) 於 MeOH (1.0 mL) 中之溶液中添加 K₂CO₃ (0.002 g, 0.0002 mmol, 0.2 當量)。在 rt 下攪拌反應混合物 17 h, 用 MeCN 稀釋, 隨後用水稀釋, 且藉由製備型 HPLC/MS(I) 直接純化混合物。獲得呈白色固體之標題化合物 (0.003 g, 52%)。LC-MS (A): t_R = 0.86 min; [M+H]⁺: 727.94。

【0226】

實例 2.47.112.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-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-3,5-二醇

實例 2.47.112. 係類似於實例 2.46.112. 由中間物 8 及甲磺醯氯合成。

LC-MS (A): t_R = 0.86 min; [M+H]⁺: 712.9。

【0227】

實例 2.47.112R.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*R*)-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-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-3,5-二醇[1,3-二-去氧-1-((1-甲基磺醯基-4-羥基-哌啶-4-基)-(2-(三氟甲基)苯基)甲基-(*R*)-硫基)-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]-β-*D*-吡喃半乳糖苷]

實例 2.47.112R. 係類似於實例 2.47.112. 由中間物 8R 及甲磺醯氯合成。LC-MS (A): t_R = 0.86 min; [M+H]⁺: 713.19. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.49 (s, 1 H), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.64 (m, 3 H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.71 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 10.5 Hz, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.37 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 4.21 (t, *J* = 10.3

Hz, 1 H), 4.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.78-3.80 (m, 2 H), 3.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 3.58-3.64 (m, 1 H), 3.42-3.47 (m, 1 H), 3.05 (td, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 12.5$ Hz, 1 H), 2.94 (td, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 2.54 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 14.1$ Hz, 1 H), 1.2 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 13.7$ Hz, 1 H), 1.64-1.79 (m, 2 H). 對掌性分析型HPLC (L): $t_R = 1.7$ min。

【0228】

實例2.48.112.

1-(4-((((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙-1-酮

在製備實例2.47.112.期間獲得呈副產物形式之實例2.48.112.。LC-MS (A): $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+$: 676.96。

【0229】

實例2.49.112R.

N-環丙基-4-((R)-((((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺

實例2.49.112R.係類似於實例2.46.112.由中間物8R及異氰酸酯基環丙烷製備，其呈白色粉末。LC-MS (A): $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+$: 693.23. LC-MS (A): $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+$: 718.0。對掌性分析型HPLC (G): $t_R = 1.84$ min。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.49 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.70-7.59 (m, 4 H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 4.70 (dd, $J_1 =$

10.5 Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.2 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 4.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.92-3.85 (m, 1 H), 3.78-3.75 (m, 1 H), 3.74-3.68 (m, 1 H), 3.65 (t, $J = 3.65$ Hz, 1 H), 3.08 (td, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1 H), 2.96 (td, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 2.38 (dd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.06 (dd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1 H), 0.65 (m, 2 H), 0.44 (m, 2 H)。

【0230】

實例2.50.112R.

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯

實例2.50.112.係類似於**實例2.46.112.**由中間物**8R**及氯甲酸甲酯製備，其呈白色粉末。LC-MS (A): $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+$: 693.23。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.49 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.62-7.66 (m, 3 H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 4.70 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.20 (t, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 4.01 (bd, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.85 (bd, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 3.75-3.80 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 2.92-3.23 (m, 2 H), 2.43 (d, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 1.47-1.62 (m, 2 H), 1.08 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H)。

【0231】 以下實例係以中間物**8**、中間物**8R**或中間物**8A**為起始物質，類似於上文所描述之程序來製備。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)。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7

實例	名稱	t _R [min]	[M+H] ⁺	HPLC 條件	t _R 對 掌 性 [min]	IC ₅₀ [uM]
2.45.112.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-((羥 基 甲 基)-6-(((4- 羥 基 哌 啶 -4- 基)(2- (三 氟 甲 基)苯 基)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	0.69	635.3			0.13
2.46.112.	4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二 羥 基 -6-(羥 基 甲 基)-4-(4-(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- (三 氟 甲 基)苯 基)甲 基)-4-羥 基 - N-甲 基 哌 啶 -1-磺 醯 胺	0.86	727.94			0.05
2.47.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((4- 羥 基 - 1-(甲 基 磺 醯 基)哌 啶 -4- 基)(2- (三 氟 甲 基)苯 基)甲 基)硫 基)-6- (羥 基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基)四 氫 - 2H-吡 喃 -3,5-二 醇	0.86	712.9			0.07
2.47.112R.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4- 羥 基 -1-(甲 基 磺 醯 基)哌 啶 -4- 基)(2-(三 氟 甲 基)苯 基)甲 基)硫 基)-6-(羥 基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基)四 氫 -2H-吡 喃 -3,5-二 醇	0.86	713.19	Chiralpak IB B: 25% EtOH 運行5 min	3.07	0.03
2.47.112S.*	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(4- 羥 基 -1-(甲 基 磺 醯 基)哌 啶 -4- 基)(2-(三 氟 甲 基)苯 基)甲 基)硫 基)-6-(羥 基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基)四 氫 -2H-吡 喃 -3,5-二 醇	0.86	713.19	Chiralpak IB B: 25% EtOH 運行5 min	2.62	2.82
2.48.112.	1-(4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5- 二 羥 基 -6-(羥 基 甲 基)-4-(4- (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-(三 氟 甲 基)苯 基)甲 基)-4- 羥 基 哌 啶 -1- 基)乙 -1-酮	0.84	676.96			0.22

2.49.112R.*	N-環丙基-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺	0.84	718.0	Chiralpak IE B: 45% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	3.18	0.05
2.49.112S.*	N-環丙基-4-((S)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺	0.84	718.0	Chiralpak IE B: 45% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.53	3.06
2.50.112R.*	4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯	0.89	693.23	Chiralcel OD-H B: 30% MeOH 運行3 min	1.7	0.08
2.50.112S.*	4-((S)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯	0.89	693.23	Chiralcel OD-H B: 30% MeOH 運行3 min	2.2	7.7
2..57.112.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((3-羥基-1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇	0.85	685.12			0.22
2..57.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-羥基-1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇			Chiralpak IB B: 35% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	1.6	0.17

2..57.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((S)-(3- 羥基-1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基 甲 基)-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇			Chiralpak IB B: 35% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	1.21	5.8
2..58.112.	3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯	0.86	665.15			0.4
2..59.11.2	N- 環 丙 基 -3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5- 二 羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺	0.81	690.05			0.29

*差向異構體獲自中間物8R及中間物8S。

【0232】

實例3.31.112.

(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5- 二 氟 -4- 甲 基 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1- 基)-2-((2-羥基-2- 甲 基 -1-(2-(三 氟 甲 基) 苯 基) 丙 基) 硫 基)-6-(羥 基 甲 基) 四 氫 -2H-吡喃-3,5-二 醇

1. 二乙酸(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(乙 醯 氧 基 甲 基)-4-(4-(3,5- 二 氟 -4- 甲 基 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1- 基)-6-((2-羥基-2- 甲 基 -1-(2-(三 氟 甲 基) 苯 基) 丙 基) 硫 基) 四 氫 -2H-吡喃-3,5-二 基 酯

使用銅線圈(10.0 mL內部體積)及背壓調節器(6.0巴)在商用連續反應器(Vapourtec)上進行三唑合成。將中間物9 (0.062 g，0.11 mmol)溶解於THF (2.0 mL)中，隨後添加5-乙炔基-1,3-二氟-2-甲苯(4.41 mg，0.11 mmol，1 當量)及DIPEA (0.056 mL，0.33 mmol，3.0 當量)。在0.4

mL/min之流動速率下經由線圈泵抽混合物，該線圈保持在90℃之溫度下。收集反應器出口且在GeneVac EZ-2 Elite上在減壓下(40℃，0毫巴，隔夜)濃縮以獲得粗產物，其藉由製備型HPLC/MS (I)純化以得到標題化合物(0.033 g，42%)。LC-MS (A): $t_R = 1.1$ min; $[M+H]^+$: 716.16。

【0233】

2. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-(((*R*)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二醇(3.31.112.)

將二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-6-((2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯(0.033 g，0.0461 mmol)溶解於MeOH (2.0 mL)中，且在rt下添加K₂CO₃ (0.001 g，0.009 mmol，0.2當量)。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，得到呈標題化合物之白色固體(0.022 g，82%)。LC-MS (A): $t_R = 0.9$ min; $[M+H]^+$: 590.24。

【0234】

實例3.31.112R.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-(((*R*)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二醇

藉由對掌性製備型HPLC (VI)，隨後藉由製備型HPLC/MS (I)分離實例3.31.112. (0.022 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.006 g)。對掌性分析型HPLC (M): $t_R = 1.67$ min。¹H NMR (400 MHz,

MeOD) δ : 8.45 (s, 1 H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.39-7.46 (m, 3 H), 4.7- 4.66 (m, 2 H), 4.18-4.27 (m, 2 H), 4.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.77 (m, 2 H), 3.63 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H)。

【0235】

實例3.31.112S.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-(4-(3,5- 二氟-4- 甲基苯基)-1*H*-1,2,3- 三唑-1- 基)-2-(((*S*)-2- 羥基-2- 甲基-1-(2-(三氟甲基) 苯基) 丙基) 硫基)-6-(羥基甲基) 四氫-2*H*-吡喃-3,5- 二醇

藉由對掌性製備型HPLC (VI)，隨後藉由製備型HPLC/MS (I)分離實例3.31.112. (0.022 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.004 g)。對掌性分析型HPLC (M): $t_R = 1.34$ min。

【0236】 以下實例係以中間物9及對應炔為起始物質，類似於實例3.31.112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] ⁺	HPLC 條件	t_R 對掌性 [min]	IC ₅₀ [uM]
3.31.112.	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)-2-((2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)四氫-2 <i>H</i> -吡喃-3,5-二醇	0.9	590.24			0.21

3.31.112R.	(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(((R)-2-羟基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.9	590.28	Chiralpak IB B: 30% MeOH, 0.1% DEA 運行5 min	1.67	0.15
3.31.112S.	(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(((S)-2-羟基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.9	590.28	Chiralpak IB B: 30% MeOH, 0.1% DEA 運行5 min	1.34	4.85
4.31.112	(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2-羟基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(萘-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇	0.89	590.27			2.24
5.31.112.	4-(1-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-2-((2-羟基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-氟苯甲腈	0.85	583.24			1.5

【0237】

實例2.44.126R.I.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇[1,3-二-去氧-1-((4,4-二氟-1-羟基-環己-1-基)-(3-(3-甲基)吡啶-2-基)甲基-(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]

實例2.44.126R.I.係由實例2.44.126R.合成，如下文所描述。

【0238】

1. (4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六

氫吡喃并[3,2-*d*][1,3]二氧雜環己烯-7-醇

在60℃下將**實例2.44.126R.**(0.26 g, 0.43 mmol)、2,2-二甲氧基丙烷(0.3 mL, 2.35 mmol, 5.5當量)、丙酮(0.7 mL)及CSA (0.05 g, 0.21 mmol, 0.5當量)於THF (4.0 mL)中之混合物攪拌6 h, 接著在rt下加熱15 h且在60℃下再加熱6 h。將反應混合物分配於EA與NaHCO₃飽和水溶液之間, 分離各層且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到呈白色固體之標題化合物(0.28 g, >99%), 其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): *t*_R = 0.88 min; [M+H]⁺: 657.92。

【0239】

2. 4,4-二氟-1-((*R*)-(((4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-甲氧基-2,2-二甲基-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-6-基)硫基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)環己-1-醇

向(4*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6-(((*R*)-(4,4-二氟-1-羟基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基-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(0.26 g, 0.4 mmol)於DMF (3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加MeI (0.05 mL, 0.8 mmol, 2.0當量), 5 min之後添加CsCO₃ (0.14 g, 0.4 mmol, 1.1當量)。在rt下攪拌反應混合物48 h, 分配於水與EA之間, 分離各層且用DCM (3×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到黃色油狀物。藉由製備型HPLC/MS (I)純化, 得到呈白色固體之標題化合物(0.20 g, 74%)。LC-MS (A): *t*_R = 0.95 min; [M+H]⁺: 671.1。

【0240】

3. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(((*R*)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-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-3-醇(**2.44.126R.I.**)

向4,4-二氟-1-((*R*)-(((4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-甲氧基-2,2-二甲基-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-6-基)硫基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)環己-1-醇(0.20 g, 0.3 mmol)於水(2.0 mL)中之混合物中添加AcOH (2.0 mL)，在60℃下攪拌所得溶液8 h，接著在rt下攪拌24 h。將反應混合物冷卻至0℃，用(H₂O/MeCN=1/1)(1.0 mL)淬滅，且添加NH₄OH水溶液(直至pH為5至6為止)。藉由製備型HPLC/MS(I)純化所得溶液，得到呈白色固體之標題化合物(0.14 g, 76%)。LC-MS (A): *t_R* = 0.79 min; [M+H]⁺: 631.1。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.63 (s, 1 H), 8.42 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.63-7.70 (m, 3 H), 7.26 (dd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1 H), 4.85 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz, *J*₂ = 10.5 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 4.06 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 3.95 (t, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 3.88-3.64 (m, 7 H) 3.15 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.24 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 1.25-1.20 (m, 1 H)

【0241】 以下2-OMe-Gal抑制劑係由作為單一差向異構體或作為差向異構體之混合物的對應2-OH-Gal抑制劑，根據針對**實例2.44.126R.I.**所描述之程序製備。LC-MS、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**之對掌性分析型HPLC (I) (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]
2.44.126R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基) 硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧 基-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)- 1H-1,2,3- 三 唑-1- 基)四氫- 2H-吡喃-3-醇	0.79	631.24	ChiralCel OZ-H B: 40% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.50	0.07
2.44.125R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己 基)(3-(三氟甲基)吡啶-2- 基)甲基)硫基)-2-(羥基甲 基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1- 基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.02	685.05	Chiralpak IB B: 20% MeCN/EtOH/ DEA 1/1/0.1 運行5min	1.89	0.06
2.39.125R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (1-羥基環己基)(3-(三氟甲 基)吡啶-2-基)甲基)硫基)- 2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4- (4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑-1- 基)四氫-2H- 吡喃-3-醇	1.03	649.07	Chiralpak IB B: 25% MeCN/EtOH/ DEA 1/1/0.1 運行5min	2.35	0.09
2.44.137.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3- 氯 吡啶-2- 基)(4,4- 二 氟 -1- 羥 基環己基)甲基)硫基)-2-(羥 基 甲 基)-5- 甲 氧 基-4-(4- (3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1- 基)四氫-2H-吡喃- 3-醇	0.98	651.02			0.14
2.44.137R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (3-氯吡啶-2-基)(4,4- 二 氟 - 1-羥基環己基)甲基)硫基)- 2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4- (4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑-1- 基)四氫-2H- 吡喃-3-醇	0.99	651.05	Chiralpak IB B: 25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	2.4	0.07

2.43.112RS.I	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4- 羥基-2,2- 二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.99	678.10	Chiralpak IB B: 25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.45	0.14
2.66.126R.I.	4- 羥 基 -4-((R)-(((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)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)四氫-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物	0.71	645.17	Chiralpak IB B: 25% MeCN/EtOH/ DEA 1/1/0.1 運行5min	2.46	0.06
2.41.126R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥 基 甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)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-3-醇	0.67	597.20	Chiralpak IH B: 20% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.4	0.06
2.43.102RS.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4- 羥基-2,2- 二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.96	624.22	Chiralpak IB B: 20% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	2.40	0.06
2.44.132R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4- 二 氟 -1- 羥 基 環 己基)(3-異丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.85	659.24	Chiralpak IB B: 20% MeCN/EtOH/ DEA 1/1/0.1 運行5 min	1.85	0.12

2.44.134R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-環丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 [1,3-二-去氧-1-((4,4-二氟-1-羥基-環己-1-基)-(3-(-環丙基)吡啶-2-基)甲基-(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]	0.82	658.04	Chiralcel OZH B: 35% MeCN/EtOH/ DEA (1/1/0.1) 運行4 min	1.15	0.06
2.44.135R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基噻嗪-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.89	632.39	Chiralpak ID B: 35% (1/1) MeCN/EtOH 運行5 min	2.45	0.07
2.44.129R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 [1,3-二-去氧-1-((4,4-二氟-1-羥基-環己-1-基)-(3-(-甲基)吡嗪-2-基)甲基-(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]	0.93	632.16	Chiralpak IG B: 35% (1/1) MeCN/MeOH 運行5 min	2.21	0.05

【0242】

實例2.39.120R.I.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇(2.39.120R.I.).

實例2.39.120R.I.係由實例2.39.120R.合成，如下文所描述。

【0243】

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

在50℃下將**實例2.39.120R.** (0.14 g, 0.24 mmol)、2,2-二甲氧基丙烷(0.16 mL, 1.3 mmol, 5.5當量)、丙酮(0.5 mL)及CSA (0.03 g, 0.12 mmol, 0.5當量)於THF(1.5 mL)中之混合物加熱2 h。將反應混合物分配於EA與NaHCO₃飽和水溶液之間，分離各層且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到無色油狀物，其藉由製備型HPLC/MS (I)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.11 g, 76%)。LC-MS (A): t_R = 1.03 min; [M+H]⁺:611.22。

【0244】

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

向(4aR,6S,7R,8R,8aR)-6-(((R)-(1-羥基環己基)(4-甲基異喹啉-3-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-7-醇(0.11 g, 0.18 mmol)於THF (2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加MeI (0.02 mL, 0.4 mmol, 2.0當量)，5 min之後添加NaH (0.01 g, 0.2 mmol, 1.1當量)，且在rt下繼續攪拌2 h。將反應混合物分配於水與EA之間，分離各層且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到棕色油狀物。藉由製備型HPLC/MS(I)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.07

g, 63%)。LC-MS (A): $t_R = 1.10$ min; $[M+H]^+$: 625.25

【0245】

3. (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(((*R*)-(1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-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-3-醇(2.39.120*R*.I.)

向1-((*R*)-(((4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-甲氧基-2,2-二甲基-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-6-基)硫基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)環己-1-醇(0.07 g, 0.11 mmol)於水(2.0 mL)中之混合物中添加AcOH (2.0 mL)。將溶液在55℃下攪拌2.5 h, 冷卻(0℃), 用(H₂O/MeCN 1/1, 1.0 mL)淬滅, 且在0℃下添加NH₄OH水溶液(直至pH為5至6為止)。藉由製備型HPLC/MS(I)純化所得溶液, 得到呈白色固體之標題化合物(0.05 g, 68%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.63 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.62-7.74 (m, 2 H), 4.84 (dd, $J = 2.9$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1 H), 4.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 4.01 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.83-3.68 (m, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.87-2.03 (m, 1 H), 1.5-1.8 (m, 8 H), 1.28-1.38 (m, 1 H). LC-MS (A): $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+$: 585.23。

【0246】

實例2.39.120*S*.I.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(((*S*)-(1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-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-3-醇(2.39.120*S*.I.).

實例2.39.120*S*.I.係由實例2.39.120*S*.，類似於實例2.39.120*R*.I.合

成，其呈白色固體。LC-MS (A): $t_R = 0.95\text{ min}$; $[M+H]^+$:585.2。

【0247】 以下2-OMe-Gal抑制劑係由對應2-OMe-Gal抑制劑，根據針對實例**2.39.120R.I.**所描述之程序製備。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之對掌性分析型HPLC (I) (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]
2.39.120R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-羟基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.94	585.23	Chiralpak IA B:30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	4.06	0.25
2.39.120S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(1-羟基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.95	585.2	Chiralpak IA B:30% (1/1) MECN/EtOH 運行5min	2.52	12.5
2.44.105R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基環己基)(2-異丙基苯基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.08	657.99	Chiralpak IF B:15% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	3.84	0.32
2.44.105S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-二氟-1-羟基環己基)(2-異丙基苯基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.10	658	Chiralpak IF B:15% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	3.28	70.5

2.44.120R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (4,4- 二 氟 -1- 羟 基 環 己 基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲 基)硫基)-2-(羟基甲基)-5- 甲氧基-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四 氫-2H-吡喃-3-醇	0.95	621.11	Chiralpak IB B:25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.46	0.21
2.44.106R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (2-環丙基苯基)(4,4- 二 氟 - 1-羟基環己基)甲基)硫基)- 2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4- (4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H- 1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H- 吡喃-3-醇	1.06	656.1	Chiralpak IB B:25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.58	0.18
2.44.136.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4- 二 氟 -1-羟基環己基)(1,4-二 甲基-1H-吡唑-5-基)甲基) 硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧 基-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)- 1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫- 2H-吡喃-3-醇	0.92	634.11			0.42
2.44.136R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (4,4- 二 氟 -1- 羟 基 環 己 基)(1,4-二甲基-1H-吡唑-5- 基)甲基)硫基)-2-(羟基甲 基)-5- 甲 氧 基 -4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑- 1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.92	634.08	Chiralpak IG B: 35% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	2.56	0.26
2.44.136S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)- (4,4- 二 氟 -1- 羟 基 環 己 基)(1,4-二甲基-1H-吡唑-5- 基)甲基)硫基)-2-(羟基甲 基)-5- 甲 氧 基 -4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑- 1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.92	634.1	Chiralpak IG B: 35% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.23	15.6
2.44.138.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4- 二 氟 -1-羟基環己基)(1-乙 基-4-甲基-1H-1,2,3- 三 唑- 5-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲 基)-5- 甲 氧 基 -4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑- 1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.90	649.14			0.30

2.44.138R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(1-乙基-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	0.91	649.09	Chiralpak IH B:25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	2.05	0.15
2.44.138S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(1-乙基-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	0.90	649.10	Chiralpak IH B:25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.46	13.2
2.44.139.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	0.99	668.02			0.62
2.44.139R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	0.98	668.04	Chiralpak ID B: 20% (1/1) MeCN/2-ProOH 運行5min	3.063	0.32
2.44.139S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	0.99	668.05	Chiralpak ID B:20% (1/1) MeCN/2-ProOH 1/1 運行5min	2.1	37.9
2.44.140R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(5-乙基-4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	1.00	649.11	Chiralpak IB B:25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.37	0.12

2.41.120R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基 甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫- 2H-吡喃-4-基)(4-甲基異噁 唑-3-基)甲基)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-3-醇	0.82	587.12	Chiralpak IB B:25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.81	0.19
2.66.120R.I.	4- 羥 基 -4-((R)- (((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)(4-甲基異 噁唑-3-基)甲基)四氫-2H- 硫代吡喃 1,1-二氧化物	0.81	635.15	Chiralpak IG B:35% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	2.23	0.07
2.39.128R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (5-環丙基-3-甲基異噁唑- 4-基)(1-羥基環己基)甲基) 硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧 基-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)- 1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫- 2H-吡喃-3-醇	0.98	626.09	Chiralpak IB B:25% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.78	0.30
2.44.130R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (5-環丙基-4-乙基異噁唑- 3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己 基)甲基)硫基)-2-(羥基甲 基)-5- 甲 氧 基-4-(4-(3,4,5- 三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑- 1-基)四氫-2H- 吡 喃-3- 醇 [1,3-二-去氧-1-((4,4-二氟- 1-羥基-環己-1-基)-(5-(環 丙基)-4-(乙基)異噁唑-3- 基)甲基-(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]	1.03	675.22	Chiralpak IB B:20% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	2.12	0.06
2.44.131R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (5-環丙基-4-異丁基異噁唑 -3-基)(4,4- 二 氟-1-羥基環 己基)甲基)硫基)-2-(羥基 甲 基)-5- 甲 氧 基-4-(4- (3,4,5-三 氟 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)四氫-2H-吡喃- 3-醇	1.11	703.27	Chiralpak IH B:20% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.83	0.13

2.44.133.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3- 氯吡嗪-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	0.94	652.13			0.17
2.44.133R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯吡嗪-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇[1,3-二-去氧-1-((4,4-二氟-1-羟基-环己-1-基)-(3-(氯)吡嗪-2-基)甲基-(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]	0.94	652.15	REGIS (R,R) Whelk-O1 35% EtOH 2.5 min	1.42	0.04
2.44.133S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(3-氯吡嗪-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	0.93	652.17	REGIS (R,R) Whelk-O1 35% EtOH 2.5 min	1.77	2.71

【0248】

實例2.44.141.I.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇

實例2.44.141.I.係由1-((4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(硫基)甲基)-4,4-二氟環己-1-醇(類似於中間物7製備)及中間物10，類似於實例2.40.119.來製備，其呈米色固體。LC-MS (A): t_R = 0.98 min; [M+H]⁺: 665.16。

【0249】

實例2.44.141R.I.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇

藉由對掌性製備型HPLC (VII)分離**實例2.44.141.I.** (0.026 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.010 g)。對掌性分析型HPLC (N): $t_R = 1.9$ min。LC-MS (A): $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+$: 665.1。

【0250】

實例2.44.141S.I.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇

藉由對掌性製備型HPLC (VII)分離**實例2.44.141.I.** (0.026 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.008 g)。對掌性分析型HPLC (N): $t_R = 2.98$ min。LC-MS (A): $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+$: 665.11。

【0251】 以下實例係由**中間物10**及對應的巯基醇(類似於**中間物7**製備)，類似於**實例2.44.141.I.**來製備。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之對掌性分析型HPLC (I) (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]
2.44.141.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基環己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.98	665.16			0.15
2.44.141R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基環己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.98	665.1	ChiralCel OZ-H B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.88	0.07
2.44.141S.I	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基環己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.97	665.11	ChiralCel OZ-H B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	2.98	3.5
2.44.142.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二氟-1-羟基環己基)(3-乙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.82	645.42			0.05
2.44.142R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基環己基)(3-乙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 [1,3-二-去氧-1-((4,4-二氟-1-羟基環己-1-基)-(3-(-乙基)吡啶-2-基)甲基-(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]	0.81	645.19	Chiralpak IC B: 20% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	2.32	0.03

2.44.142S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-乙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.81	645.21	Chiralpak IC B: 20% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	3.32	8.11
2.44.143.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3,4-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.02	685.07			0.14
2.44.143R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(3,4-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.02	685.07	Chiralpak ID B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.23	0.07
2.44.143S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(3,4-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.02	685.05	Chiralpak ID B: 30% (1/1) MeCN/EtOH 運行5min	1.65	9.97
2.44.144.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((3,6-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.03	685.07			0.25
2.43.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.71	626.01			0.16
2.43.126RR.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.72	625.93	Chiralpak IC B: 30% (1/1/0.1) MeCN/2-PrOH/DEA 運行4 min	1.7	0.73

2.43.126RS.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.73	626.04	Chiralpak IC B: 30% (1/1/0.1) MeCN/2- PrOH/DEA 運行4min	1.97	0.04
2.43.126SR.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.72	625.97	Chiralpak IC B: 30% (1/1/0.1) MeCN/2- PrOH/DEA 運行4min	2.6	3.5
2.43.126SS.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.72	625.96	Chiralpak IC B: 30% (1/1/0.1) MeCN/2- PrOH/DEA 運行4 min	2.2	1.9
2.44.145.I.	((2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((5-環丙基-4-甲基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.01	661.14			0.71
2.44.145R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-甲基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.04	661.09	Chiralpak IC B: 25% MeOH 運行3 min	1.95	0.25
2.44.145S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(5-環丙基-4-甲基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	1.03	661.09	Chiralpak IC B: 25% MeOH 運行3 min	1.45	11.2

2.44.146.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二 氟-1-羟基环己基)(4-乙基-5- 丙基异噁唑-3-基)甲基)硫 基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基- 4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡 喃-3-醇	1.07	677.18			0.12
2.44.147.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二 氟-1-羟基环己基)(3-甲基-4- (三氟甲基)吡啶-2-基)甲基) 硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基 -4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡 喃-3-醇	1.07	699.08			0.24
2.44.147R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (4,4-二氟-1-羟基环己基)(3- 甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基) 甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5- 甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢 -2H-吡喃-3-醇	1.05	699.29	Chiralpak IB B: 15% EtOH/0.1% DEA 運行3.5 min	2.15	0.19
2.44.147S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)- (4,4-二氟-1-羟基环己基)(3- 甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基) 甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5- 甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢 -2H-吡喃-3-醇	1.05	699.28	Chiralpak IB B: 15% EtOH/0.1% DEA 運行3.5 min	2.55	5.3
2.44.148R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3- 氯-6-甲基吡啶-2-基)(4,4-二 氟-1-羟基环己基)甲基)硫 基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基- 4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡 喃-3-醇	1.05	665.06	Chiralpak IC B: 20% (1/1) EtOH/MeCN 運行4 min	1.8	0.24
2.44.148S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(3- 氯-6-甲基吡啶-2-基)(4,4-二 氟-1-羟基环己基)甲基)硫 基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基- 4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡 喃-3-醇	1.05	665.03	Chiralpak IC B: 20% (1/1) EtOH/MeCN 運行4 min	2.3	6.99

2.44.119.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二 氟-1-羟基环己基)(3,5,6-三甲 基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-2- (羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三 唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	0.98	660.12			0.26
2.44.119R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (4,4-二氟-1-羟基环己 基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基) 甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5- 甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢 -2H-吡喃-3-醇	0.99	660.08	Chiralcel OJ-H B: 50% EtOH/0.1% DEA 運行3 min	1.1	0.09
2.44.119S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)- (4,4-二氟-1-羟基环己 基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基) 甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5- 甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯 基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢 -2H-吡喃-3-醇	0.98	660.11	Chiralcel OJ-H B: 50% EtOH/0.1% DEA 運行3 min	2.0	5.11
2.44.149.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二 氟-1-羟基环己基)(3,6-二甲 基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2- (羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4- (3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三 唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇	0.8	645.13			0.4
2.72.126.I	9-((((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)(3-甲基吡啶-2-基)甲 基)-3-氧螺[5.5]十一-9-醇	0.74	665.18			0.13

【0252】

實例2.44.126.II.

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二
氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫
基)-5-乙氧基-2-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三
氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四
氢-2H-吡喃-3-醇

實例2.44.126.II.係由1-((4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(巯基)甲基)-4,4-二
氟环己-1-醇(類似於中間物7製備)及中間物11，根據針對實例2.40.119.所

描述之程序來製備，其呈米色固體。LC-MS (A): $t_R = 0.81\text{ min}$; $[M+H]^+$: 645.42。

【0253】 來自實例2.44.126.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12

實例	名稱	t_R	$[M+H]^+$	HPLC 條件	t_R 對掌性	IC ₅₀ [uM]
2.44.126.II.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-5-乙氧基-2-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.81	645.42			0.16
2.44.126R.II.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)- (4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-5-乙氧基-2-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.81	645.13	Chiralpak IC B: 20% EtOH/0.1% DEA 運行4 min	1.59	0.11
2.44.126S.II.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)- (4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-5-乙氧基-2-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇	0.82	645.12	Chiralpak IC B: 20% EtOH/0.1% DEA 運行4 min	2.03	0.98

【0254】

實例2.51.112.I.

1-(環丙基磺醯基)-4-((((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇

1. 1-(環丙基磺醯基)-4-((((4aR,6S,7R,8S,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-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-6-基)硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇

在rt下向中間物**12** (0.06 g, 0.087 mmol)於DCM (3.0 mL)中之溶液中添加環丙基磺醯氯(0.01 mL, 0.105 mmol, 1.2當量)及DIPEA (33.9 μ L, 0.26 mmol, 3.0當量)。在rt下攪拌反應混合物15 h, 分配於DCM與水之間, 分離各層且用DCM (3 $\times$)萃取水層。將合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到棕色油狀物, 其藉由製備型HPLC/MS (I)純化, 得到呈白色固體之標題化合物(0.011 g, 16%)。LC-MS (A): t_R = 1.11 min; [M+H]⁺: 793.22。

【0255】

2. 1-(環丙基磺醯基)-4-((((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇(**2.51.112.I**)

向1-(環丙基磺醯基)-4-((((4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7-甲氧基-2,2-二甲基-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-6-基)硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇(0.011 g, 0.014 mmol)於水中之混合物中添加AcOH (0.5 mL), 且在60℃下將溶液攪拌2 h, 接著在rt下攪拌超過15 h。添加水/MeCN 1/1 (1.0 mL)之混合物及NH₄OH (直至pH為5至6為止), 同時冷卻(0℃), 且藉由製備型HPLC/MS (I)來純化溶液以獲得白色固體(0.006 g)。LC-MS (A): t_R = 0.98 min; [M+H]⁺: 753.11。

【0256】

實例**2.48.112.I**.

1-(4- 羥基-4-(((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮

在步驟1.之**實例2.51.112.I.**的合成期間獲得呈副產物形式之**實例2.48.112.I.**，且類似於同一**實例**之步驟2.使其脫除保護基，其呈白色固體。LC-MS (A): *t_R* = 0.92 min; [M+H]⁺: 691.12。

【0257】

實例2.49.112.I.

(*N*-環丙基-4-羥基-4-(((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲醯胺

實例2.49.112.I.係類似於**實例2.51.112.I.**獲自中間物**12**及異氰酸酯基環丙烷，其呈白色固體。LC-MS (A): *t_R* = 0.91 min; [M+H]⁺: 732.2。

【0258】來自**實例2.51.112.I.**至**實例2.49.112.I.**之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)。

表13

實例	名稱	<i>t_R</i>	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [uM]
2.51.112.I.	1-(環丙基磺醯基)-4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-羥基-6-(羥基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇	0.98	753.11	0.08
2.48.112.I.	1-(4-羥基-4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-羥基-6-(羥基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮	0.92	691.12	0.19
2.49.112.I.	(<i>N</i> -環丙基-4-羥基-4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-羥基-6-(羥基甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)硫基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲醯胺	0.91	732.2	0.21

【0259】

實例16.44.126.I.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2*H*-吡喃-3-醇

1. 4,4-二氟-1-(巯基(3-甲基吡啶-2-基)甲基)環己-1-醇

【0260】 4,4-二氟-1-(巯基(3-甲基吡啶-2-基)甲基)環己-1-醇係由S-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)硫乙酸酯、2-(溴甲基)-3-甲基吡啶及4,4-二氟環己-1-酮，類似於中間物7製備，其呈黃色油狀物。LC-MS (A): $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+$: 273.91

【0261】

2. 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-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯

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-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二基酯係由4,4-二氟-1-(巯基(3-甲基吡啶-2-基)甲基)環己-1-醇及中間物2，類似於中間物9製備，其呈白色粉末。LC-MS (A): $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+$: 587.20。

【0262】

3. (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Azido-2-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,5-二醇

在rt下向二乙酸(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)四氫-2*H*-吡喃-

3,5-二基酯(1.04 g, 1.77 mmol)於MeOH (21.0 mL)中之懸浮液中添加NaOMe (0.14 g, 2.66 mmol, 1.5當量)。在rt下攪拌混合物15 h, 用DOWEX 50WX2中和, 過濾且真空移除溶劑, 得到呈橙色油狀物之標題化合物(0.87 g, >99%), 其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): t_R = 0.48 min; $[M+H]^+$: 461.12。

【0263】

4. (4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-疊氮基-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-7-醇

將(2S,3R,4S,5R,6R)-4-疊氮基-2-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇(0.75 g, 1.62 mmol)於THF (11.5 mL)及丙酮(11.5 mL)中之溶液用2,2-二甲氧基丙烷(2.03 mL, 16.2 mmol, 10.0當量)及p-TsOH H₂O (0.04 g, 0.18 mmol, 0.1當量)處理, 且在50℃下攪拌9 h。將反應混合物在減壓下濃縮, 用EA稀釋, 用NaHCO₃飽和水溶液洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且真空移除溶劑, 得到白色固體(0.72 g, 89%), 其不經進一步純化即使用。LC-MS (A): t_R = 0.65-0.68 min; $[M+H]^+$: 501.16

【0264】

5. 1-((((4aR,6S,7R,8S,8aR)-8-疊氮基-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-基)硫基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,4-二氟環己-1-醇

在rt下向(4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-疊氮基-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-7-醇(0.57 g, 1.14 mmol)於DMF (12.0 mL)中之溶液中添加MeI

(0.43 mL, 6.87 mmol, 6.0當量)。5 min之後，添加CsCO₃ (1.23 g, 3.78 mmol, 3.3當量)且在rt下攪拌反應混合物15 h，接著分配於水與EA之間。分離各層且用EA (3×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到棕色油狀物，其藉由combi flash (ISCO系統，在分離柱上添加之乾燥產物，12g管柱，Hept/EA 100/0至20/80，Rf(Hept/EA 1/1)=0.33及0.42)純化，得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.59 g, >99%)。LC-MS (A): t_R = 0.76-0.78 min; [M+H]⁺: 515.18

【0265】

6. 1-((((4aR,6S,7R,8S,8aR)-8-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-基)硫基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,4-二氟環己-1-醇

在rt下向1-((((4aR,6S,7R,8S,8aR)-8-疊氮基-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-基)硫基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,4-二氟環己-1-醇(0.058 g, 0.11 mmol)於DMF (1.0 mL)中之溶液中添加4-乙炔基-1,2-二氟苯(0.0202 mL, 0.16 mmol, 1.5當量)、CuI (0.07 g, 0.01 mmol, 0.1當量)及DIPEA (0.05 mL, 0.32 mmol, 3.0當量)。在rt下攪拌反應混合物3h，用EA稀釋。將有機層用NH₄Cl飽和水溶液、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮溶劑，得到米色固體。藉由製備型prepHPLC/MS (I)純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物(0.05 g, 77%)。LC-MS (A): t_R = 0.92 min; [M+H]⁺: 653.21

【0266】

7. (2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)

硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2*H*-吡喃-3-醇(16.44.126.I.)

向 1-((((4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aR*)-8-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-*d*][1,3]二氧雜環己烯-6-基)硫基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,4-二氟環己-1-醇(0.05 g, 0.08 mmol)於水(2.0 mL)中之混合物中添加AcOH (2.0 mL)，在80℃下加熱溶液15h。將反應混合物冷卻(0℃)，用(H₂O/MeCN 1/1, 1.0 mL)淬滅，且在0℃下添加NH₄OH水溶液(直至pH為5至6為止)。藉由製備型HPLC/MS(I)純化所得溶液，得到呈白色固體之標題化合物(0.03 g, 64%)。LC-MS (A): *t_R* = 0.75 min; [M+H]⁺:613.36。

【0267】

實例16.44.126R.I.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(((*R*)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2*H*-吡喃-3-醇

藉由對掌性製備型HPLC (VIII)分離實例16.44.126.I. (0.032 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.009 g)。對掌性分析型HPLC (O): *t_R* = 1.4 min。LC-MS (A): *t_R* = 0.75 min; [M+H]⁺:613.13。

【0268】

實例16.44.126S.I.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(((*S*)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2*H*-吡喃-3-醇

藉由對掌性製備型HPLC (VIII)分離**實例16.44.126.I.** (0.032 g)之差向異構體，得到呈白色固體之標題化合物(0.008 g)。對掌性分析型HPLC (O): t_R = 2.0 min。LC-MS (A): t_R = 0.75 min; [M+H]⁺:613.13。

【0269】以下實例係以**實例 16.44.126.I.**的步驟5.之1-((((4aR,6S,7R,8S,8aR)-8-疊氨基-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二氧雜環己烯-6-基)硫基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)-4,4-二氟環己-1-醇及對應炔烴為起始物質，類似於**實例16.44.126.I.**的步驟6-7.來製備。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)。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14

實例	名稱	t _R	[M+H] ⁺	HPLC 條件	t _R 對掌性	IC ₅₀ [uM]
16.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二氟-1-羟基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇	0.75	613.36			0.09
16.44.126R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇	0.75	613.13	ChiralCel OZ-H B: 40% (1/1) MeCN/ EtOH 運行5min	1.42	0.08
16.44.126S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-二氟-1-羟基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇	0.75	613.13	ChiralCel OZ-H B: 40(1/1) MeCN/ EtOH 運行5min	2.01	1.87

21.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4- 二 氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶 -2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲 基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟 苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1-基)四 氢-2H-吡喃-3-醇	0.76	631.24			0.06
22.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4- 氯 - 2,3- 二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)-6-(((4,4- 二氟-1-羟基环 己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基) 硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基 四氢-2H-吡喃-3-醇	0.79	647.16			0.07
23.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4- 二 氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶 -2-基)甲基)硫基)-4-(4-(2,3-二 氟-4- 甲基苯基)-1H-1,2,3- 三 唑-1-基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧 基四氢-2H-吡喃-3-醇	0.77	627.22			0.05
18.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4- 溴 - 3,5- 二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)-6-(((4,4- 二氟-1-羟基环 己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基) 硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基 四氢-2H-吡喃-3-醇	0.79	691.08			0.12
17.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(3,4- 二 氯-5- 氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑- 1-基)-6-(((4,4- 二氟-1-羟基环 己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基) 硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基 四氢-2H-吡喃-3-醇	0.82	663.1			0.14
12.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4- 溴 - 3- 氟苯基)-1H-1,2,3- 三唑-1- 基)-6-(((4,4- 二氟-1-羟基环己 基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫 基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四 氢-2H-吡喃-3-醇	0.78	675.08			0.19
11.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4- 氯 - 3,5- 二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑- 1-基)-6-(((4,4- 二氟-1-羟基环 己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基) 硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基 四氢-2H-吡喃-3-醇	0.8	647.14			0.09

3.44.126R.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇	0.79	627.15	Chiralpak IB B:20% MeOH, 0.1% DEA 運行5min	1.98	0.04
3.44.126S.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((S)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇	0.8	627.14	Chiralpak IB B:20% MeOH, 0.1% DEA 運行5min	2.23	1.16
24.44.126.I.	(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇	0.69	609.99			0.33

【0270】 半乳糖凝集素-1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]	實例	IC ₅₀ [uM]
2.30.100.OMe	56.3	2.31.110.	0.4	2.31.120R.	1.8	2.37.102.	5.36
2.54.100.	61.2	2.31.110R.	0.28	2.31.120S.	61.3	2.38.102.	2.9
1.30.101.	5.77	2.31.110S.	16.7	2.31.121.	5.03	2.38.102R.	1.8
2.30.105.	1.73	2.31.111R.	3.19	2.31.122.	2.14	2.38.102S.	17
2.31.102.	2.14	2.31.111S.	30.9	2.31.122R	0.67	2.39.128.	1.11
2.31.102R.	1.42	2.31.112.	5.23	2.31.122S.	11.2	2.39.128R.	1.03
2.31.102S.	6.98	2.31.112R.	2.61	2.31.123.	1.74	2.39.128S.	23.2
2.31.100.	3.71	2.31.112S.	26.4	2.31.123R.	1.19	2.39.102.	1.6
2.31.103.	1.23	2.31.113.	3.75	2.31.123S.	29.4	2.39.102R.	1.14
2.31.104.	0.6	2.31.114.	2.27	2.31.124.	5.15	2.39.102S.	24
2.31.105.	0.3	2.31.114R.	7.24	2.32.120R.	2.83	2.40.102.	0.73
2.31.105R.	0.16	2.31.114S.	40.9	2.32.120S.	77.4	2.41.102.	1.61
2.31.105S.	65.1	2.31.115.	1.39	2.60.112.	3.5	2.41.102R.	0.21
2.31.106.	0.34	2.31.115R.	0.58	2.61.112.	7.88	2.41.102S.	65.4
2.31.106R.	0.21	2.31.115S.	47.9	2.62.112.	11.7	2.42.102.	18.5
2.31.106S.	65	2.31.116.	3.78	2.33.112.	1.8	2.42.102R.	6.4
2.31.107.	0.24	2.31.117.	4.95	2.33.112R.	0.67	2.42.102S.	>100
2.31.107R.	0.3	2.31.118R.	0.64	2.33.112S.	21.7	2.43.102.	1.9

2.31.107S.	56.6	2.31.118S.	8.2	2.34.102.	11.0	2.43.102RS.	0.8
2.31.108.	21.2	2.31.119.	1.75	2.35.102.	6.22	2.43.102RR.	8.8
2.31.108R.	0.39	2.31.119R.	1.15	2.36.102.	13.2	2.43.102SS.	69.5
2.31.108S.	25.8	2.31.119S.	18.35	2.36.102R.	3.5	2.43.102SR.	55
2.31.109.	3.23	2.31.120.	3.0	2.36.102S.	54.2	2.43.112RS.	0.4
2.43.112RR.	6.8	2.44.113.	2.35	2.44.126.	0.06	2.66.126R.	0.17
2.43.112SR.	10.9	2.44.113R.	1.73	2.44.126R.	0.3	2.66.126S.	16.5
2.43.112SS.	19.4	2.44.113S.	56.8	2.44.126S.	26.5	2.41.126.	0.8
2.35.125.	1.46	2.44.106R.	0.02	2.44.129.	0.35	2.41.126R.	0.7
2.35.125R.	0.81	2.44.106S.	1.9	2.44.129R.	0.2	2.41.126S.	70.4
2.35.125S.	21.8	2.41.112.	0.9	2.44.129S.	6.3	2.45.112.	0.46
2.39.125R.	0.28	2.41.112R.	0.9	2.44.130.	0.13	2.46.112.	0.27
2.39.125S.	21.8	2.41.112S.	59.4	2.44.130R.	0.16	2.47.112R.	0.12
2.39.119R.	0.73	2.41.125.	5.7	2.44.130S.	5.65	2.47.112S.	17.5
2.39.119S.	18.9	2.41.125R.	0.13	2.44.131.	0.22	2.48.112.	0.75
2.39.120R.	0.61	2.41.125S.	7.47	2.44.131R.	0.09	2.49.112R.	0.16
2.39.120S.	70	2.41.119.	20	2.44.131S.	13.7	2.49.112S.	12.1
2.44.120R.	0.38	2.41.119R.	0.49	2.44.132.	0.16	2.50.112R.	0.37
2.44.120S.	22.6	2.41.119S.	19.9	2.44.132R.	0.05	2.50.112S.	15.8
2.44.105.	0.08	2.40.112.	0.42	2.44.132S.	4.7	2.57.112.	0.58
2.44.105R.	0.04	2.40.112R.	0.15	2.44.133.	0.45	2.57.112R.	1.2
2.44.105S.	0.52	2.40.112S.	21.7	2.44.133R.	0.16	2.57.112S.	76.5
2.44.119R.	0.23	2.40.125.	0.53	2.44.133S.	15.8	2.58.112.	1.47
2.44.119S.	7.21	2.40.125R.	0.04	2.44.134.	0.14	2.59.112.	1.28
2.44.125R.	0.2	2.40.125S.	11.2	2.44.134R.	0.05	3.31.112.	4.9
2.44.125S.	3.41	2.40.119.	0.27	2.44.134S.	2.7	3.31.112R.	2.84
2.44.111R.	1.06	2.40.119R.	0.11	2.44.135R.	0.22	3.31.112S.	54.2
2.44.111S.	47.5	2.40.119S.	10.8	2.44.135S.	5.43	4.31.112.	2.27
2.44.112.	0.95	2.38.125.	0.76	2.66.120.	0.33	5.31.112.	3.58
2.44.112R.	0.77	2.38.125R.	0.48	2.66.120R.	0.07	2.44.126R.I.	0.68
2.44.112S.	17.6	2.38.125S.	15.1	2.66.120S.	24.1	2.44.125R.I.	0.26
2.39.125R.I.	0.46	2.44.139S.I.	>100	2.43.125SS.I.	12.6	21.44.126I.	0.38
2.44.137.I.	4.36	2.44.140R.I.	0.7	2.44.145.I.	1.26	22.44.126.I.	0.92
2.44.137R.I.	0.72	2.41.120R.I.	0.5	2.44.145R.I.	1.2	23.44.126.I.	0.55
2.43.112RS.I.	1.3	2.66.120R.I.	0.58	2.44.145S.I.	31	18.44.126.I.	3.47
2.66.126R.I.	0.09	2.39.128R.I.	2.36	2.44.146.I.	0.17	17.44.126.I.	1.68
2.41.126R.I.	0.8	2.44.130R.I.	0.16	2.44.147.I.	1.24	12.44.126.I.	3.24
2.43.102RS.I.	1.9	2.44.131R.I.	0.1	2.44.147R.I.	0.76	11.44.126.I.	2.43
2.44.132R.I.	0.1	2.44.133.I.	1.22	2.44.147S.I.	31.8	3.44.126R.I.	2.43
2.44.134R.I.	0.11	2.44.133R.I.	0.66	2.44.148R.I.	3.04	3.44.126S.I.	20
2.44.135R.I.	0.2	2.44.133S.I.	7.54	2.44.148S.I.	31	24.44.126.I	0.16
2.44.129R.I.	0.3	2.44.141.I.	0.86	2.44.119.I.	1.3	2.44.135.	0.45
2.39.120R.I.	0.56	2.44.141R.I.	0.35	2.44.119R.I.	0.45	2.39.120S.I.	27.3
2.44.105R.I.	0.15	2.44.141S.I.	10.5	2.44.119S.I.	28.6		
2.44.105S.I.	53.3	2.44.142.I.	0.19	2.44.149.I.	2.8		
2.44.120R.I.	0.61	2.44.142R.I.	0.1	2.72.126.I.	0.73		

2.44.106R.I.	0.21	2.44.142S.I.	8.31	2.44.126.II.	1.32		
2.44.136.I.	2.53	2.44.143.I.	0.85	2.44.126R.II.	0.87		
2.44.136R.I.	1.9	2.44.143R.I.	0.86	2.44.126S.II.	24.3		
2.44.136S.I.	>100	2.44.143S.I.	9.77	2.51.112.I.	0.35		
2.44.138.I.	0.84	2.44.144.I.	4.16	2.48.112.I.	0.4		
2.44.138R.I.	0.4	2.43.125.I.	2.2	2.49.112.I.	0.49		
2.44.138S.I.	>100	2.43.125RR.I.	4.63	16.44.126.I.	0.73		
2.44.139.I.	3.9	2.43.125RS.I.	0.7	16.44.126R.I.	0.57		
2.44.139R.I.	0.54	2.43.125SR.I.	27.1	16.44.126S.I.	54.2		

【0271】

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.)。

【0272】 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。

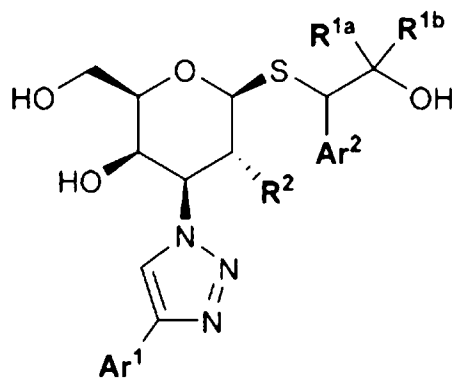
【0273】 將培養盤在4℃下培育3小時，接著用冷分析緩衝液(3×50μL)洗滌，在4℃下與25 μL/孔之抗生蛋白鏈菌素-過氧化酶溶液(在分析緩衝液中稀釋至80 ng/mL)一起培育1小時，隨後再用分析緩衝液(3×50 μL)進行洗滌步驟。最後，添加25 μL/孔之ABTS受質。在30至45 min之後記錄OD (410 nm)且計算IC₅₀值。

【0274】 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

Ar¹表示

芳基，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，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；

Ar²表示

苯基或5員或6員雜芳基，其中該苯基或5員或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中取代基獨立地為C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃氟烷氧基、鹵素、羥基-C₁₋₃烷基或苯基；或

萘基；

R^{1a}表示氫；且**R^{1b}**表示

-C₂₋₄烷基；或

-C₀₋₁伸烷基-**Ar**^{1b}，其中**Ar**^{1b}表示苯基或5員或6員雜芳基，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**^{1a}及**R**^{1b}兩者皆表示氫、甲基、乙基或正丙基；

或**R**^{1a}及**R**^{1b}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；

四氫-2*H*-硫代吡喃-1,1-二氧化物-4,4-二基；或

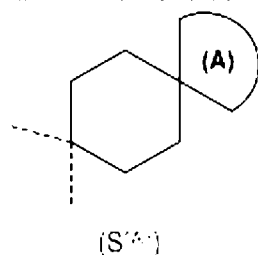
哌啶-4,4-二基、吡咯啶-3,3-二基或氮雜環丁烷-3,3-二基，其中該哌啶、吡咯啶或氮雜環丁烷之氮獨立地未經取代或經-C₁₋₃烷基、-C₀₋₂伸烷基-C₃₋₆環烷基或-L-**R**^{N1}取代，其中

-L-表示-CO-、-SO₂-、*-CO-NH-、*-CO-O-或*-SO₂-NH-，及

R^{N1}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^{1a}及**R**^{1b}與其所連接之碳原子一起形成結構(**S**^{1AB})之螺-雙環環系統

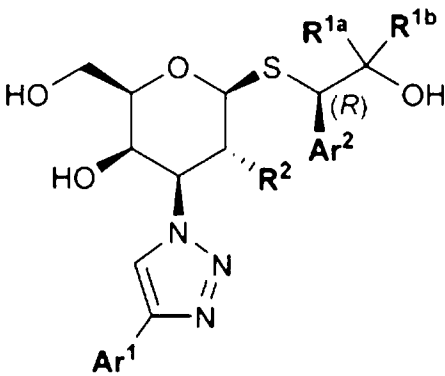


其中環(A)表示3員至6員非芳族碳環，其中該3員至6員非芳族碳環視情況含有一個環氧原子且其中該3員至6員非芳族碳環未經取代或經氟二取代；且

R²表示羥基或C₁₋₃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(I_R)化合物，



式(I_R)

其中與該基團Ar²連接之碳原子呈如式(I_R)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；

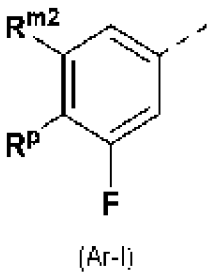
其中該等取代基中之至少一者連接在該苯基之間位或對位，

其中，若存在，則處於對位之該取代基較佳選自鹵素、甲基、氰基及甲氧基；及

其中，若存在，則處於間位之該取代基較佳為鹵素。

【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Ar¹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 Ar^2 表示經單取代、二取代或三取代之苯基；其中

一個取代基連接在相對於 Ar^2 與分子之其餘部分之連接點的鄰位；其中該取代基為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-3} 氟烷氧基、鹵素、羥基- C_{1-3} 烷基或苯基；

且其他取代基(若存在)連接在相對於 Ar^2 與分子之其餘部分之連接點的間位及/或對位；其中該等取代基獨立地為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 氟烷基或鹵素；或

5員或6員雜芳基，其中該5員或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代；其中

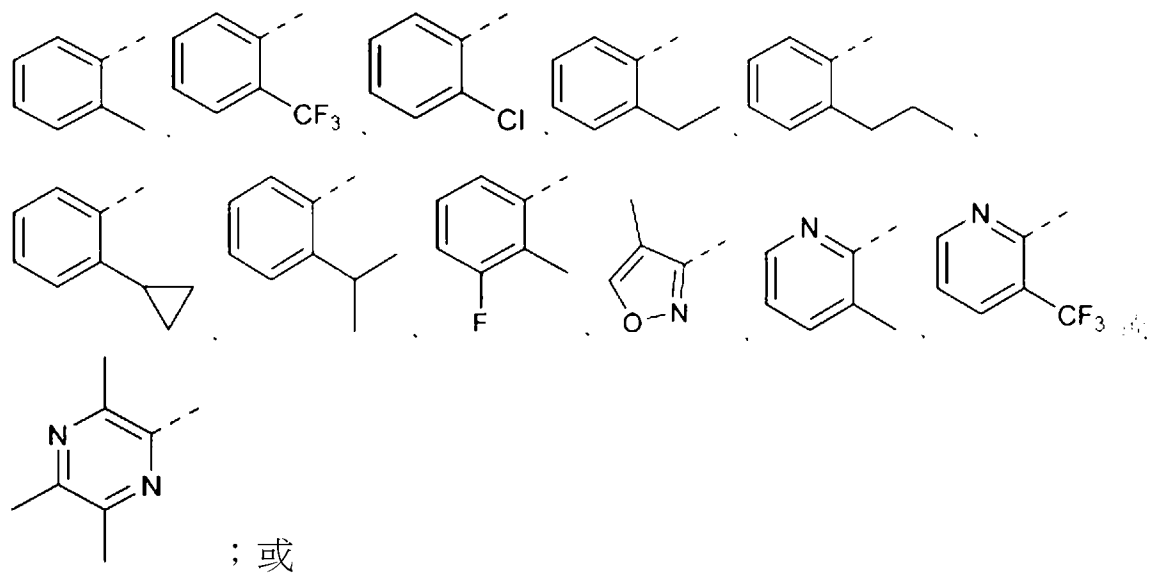
一個取代基連接在相對於 Ar^2 與分子之其餘部分之連接點的鄰位；其中該取代基為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-3} 氟烷基；

且其他取代基(若存在)獨立地為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 氟烷基或鹵素。

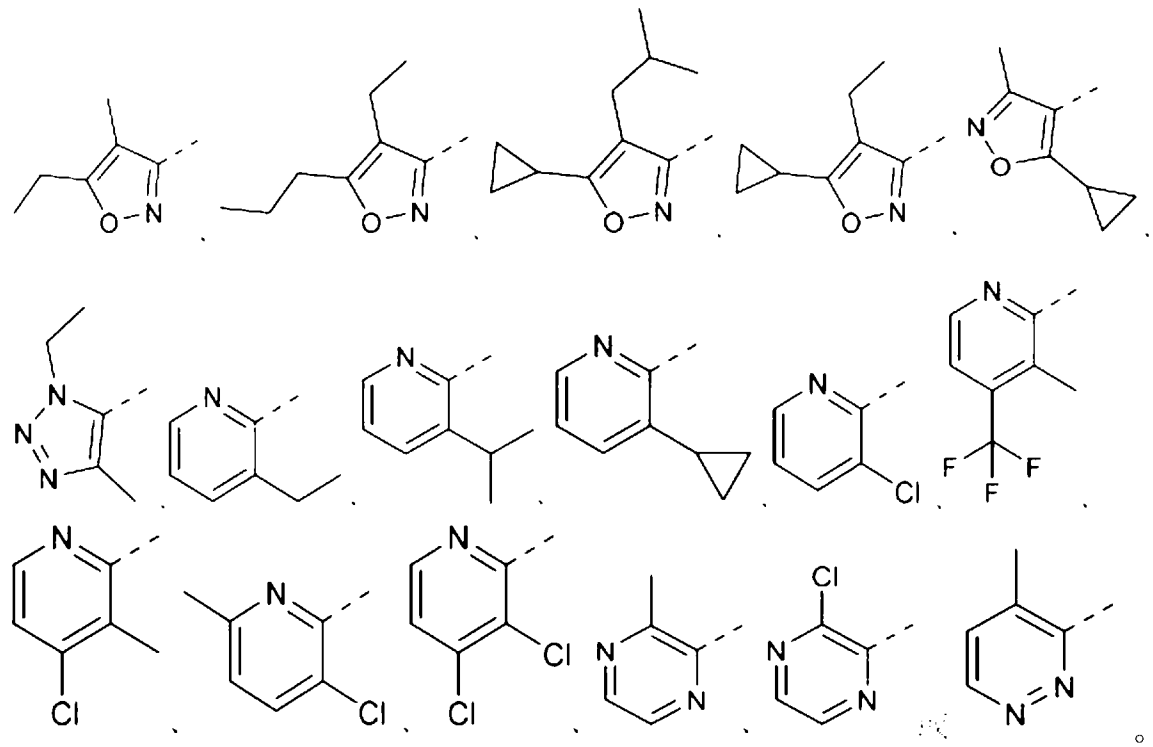
【請求項6】

如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Ar^2 表示

A)



B)



【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^{1a}表示氫；且**R^{1b}**表示

-C₂₋₄烷基；

苯基，其未經取代、經甲基單取代或二取代；或

或**R^{1a}**及**R^{1b}**兩者皆表示甲基、乙基或正丙基；

或 R^{1a} 及 R^{1b} 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；

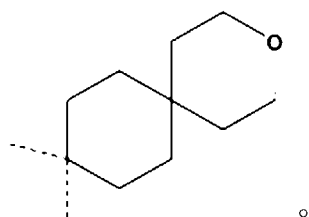
四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基；2,2-二甲基四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基或2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4,4-二基；

四氫-2*H*-硫代吡喃-1,1-二氧化物-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、 $-\text{CO}-C_{1-3}$ 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未經取代或經以下取代： $-\text{SO}_2-C_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CO}-\text{O}-C_{1-3}$ 烷基或 $-\text{CO}-\text{NH}$ -環丙基；

或 R^{1a} 及 R^{1b} 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^2 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：

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((*R*)-2-羥基-1-苯基乙基)硫基)-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-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-溴苯基)-2-羥基乙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-異丙基苯基)乙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(鄰甲苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-乙基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-異丁基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-戊基苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-([1,1'-聯苯基]-2-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-

2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,3-二氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)

丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(4-甲基異噁唑-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(4-甲基噻吩-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-乙基-2-羥基-1-(3-甲基異噁唑-4-基)丁基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

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

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-二氟-1-羟基環丁基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(3R,4R,5R,6R)-2-((R)-2-(1-羟基環丁基)-2-(鄰甲苯基)乙基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羟基-3,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-(1-羟基-3-甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2R,3R)-1-羟基-2,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2R,3S)-1-羟基-2,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2S,3R)-1-羟基-2,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R)-((2S,3S)-1-羟基-2,3-二甲基環丁基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-

基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環戊基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環己基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)(3-(三氟甲基)吡

啖-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環己基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(2-異丙基苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-氯苯基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)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；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(1-羥基環戊基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)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；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基-N-甲基哌啶-1-磺醯胺；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4-羥基-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

1-(4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙-1-酮；

N-環丙基-4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸甲酯；

(2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙

基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(萘-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

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

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-異丙基苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2-環丙基苯基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-1-(2-(2-羥基乙基)苯基)-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-2-羥基-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-1-(2,5-二甲基嘔唑-4-基)-2-羥基-2-甲基丙基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-2-羟基-2-苯基-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2S)-2-羟基-2-苯基-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2R)-2-羟基-2-(邻甲苯基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((1R,2S)-2-羟基-2-(邻甲苯基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)丙基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-环丙基-3-甲基异呋唑-4-基)(1-羟基环己基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-羟基-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(邻甲苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-羟基-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(邻甲苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羟基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)

四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2,3-二氯苯基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(2-環丙基苯基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-環丙基-4-乙基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(5-環丙基-4-異丁基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-異丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-氯吡嗪-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-環丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環

己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基噻嗪-3-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)硫基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)-4-羥基四氫-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物；

4-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-甲基吡啶-2-基)甲基)-4-羥基四氫-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)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；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3-羥基-1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

3-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯；

N-環丙基-3-((R)-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羥基-6-(羥基甲基)-4-(4-(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-(三氟甲基)苯基)甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-羟基环己基)(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-羟基-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-羟基-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

4-羟基-4-((R)-(((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)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)四氢-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羟基甲基)-6-(((R)-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)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-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(鄰甲苯基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-異丙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-環丙基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基噻吩-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡嗪-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(2-異丙基苯基)

甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(2-環丙基苯基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(1-乙基-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(5-乙基-4-甲基異噁唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-(((R)-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)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-3-醇；

4-羥基-4-((R)-(((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)(4-甲基異噁唑-3-基)甲基)四氫-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-3-甲基異噁唑-4-基)(1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-乙基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-異丁基異噁唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯吡嗪-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4-氯-3-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-乙基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3,4-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-

三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-(3,6-二氯吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((R)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((R)-((S)-4-羥基-2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-6-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(5-環丙基-4-甲基異呔唑-3-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(4-乙基-5-丙基異呔唑-3-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3,5,6-三甲基吡

噻-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

9-((R)-(((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)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)-3-氧螺[5.5]十一-9-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-5-乙氧基-2-(羥基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

1-(環丙基磺醯基)-4-((R)-(((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(4-羥基-4-((R)-(((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮；

N-環丙基-4-羥基-4-((R)-(((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-(三氟甲基)苯基)甲基)哌啶-1-甲醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-吡喃-3-醇；

((2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-2-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羟基环己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基

甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；或

(2R,3R,4S,5R,6S)-6-(((R)-(4,4-二氟-1-羥基環己基)(3-甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-4-(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥基甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇。

【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。