



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114269737 A

(43) 申请公布日 2022.04.01

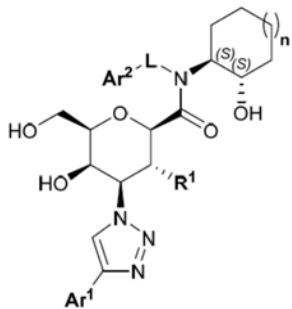
(21) 申请号 202080057325.7	C07D 417/14 (2006.01)
(22) 申请日 2020.08.14	C07D 409/14 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 31/4192 (2006.01)
PCT/EP2019/071921 2019.08.15 EP	A61K 31/427 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A61K 31/428 (2006.01)
2022.02.14	A61K 31/4439 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A61K 31/506 (2006.01)
PCT/EP2020/072865 2020.08.14	A61K 31/5377 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	A61K 31/498 (2006.01)
W02021/028570 EN 2021.02.18	A61K 31/4709 (2006.01)
(71) 申请人 爱杜西亚药品有限公司	A61P 1/16 (2006.01)
地址 瑞士阿施维尔	A61P 9/00 (2006.01)
(72) 发明人 马丁·博利 约翰·加特菲尔德	A61P 35/00 (2006.01)
考里纳·格里索斯托米	A61P 29/00 (2006.01)
卢波斯·雷门	A61P 37/02 (2006.01)
克里斯托夫·萨格尔	A61P 1/00 (2006.01)
科妮莉亚·朱姆布鲁恩	A61P 13/12 (2006.01)
(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263	A61P 11/00 (2006.01)
代理人 李献忠 张华	A61P 25/04 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 25/00 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)
	A61P 13/02 (2006.01)
	A61P 1/18 (2006.01)

权利要求书19页 说明书93页

(54) 发明名称  
2-羟环烷-1-胺甲酰基衍生物

(57) 摘要  
本发明系关于式(I)化合物

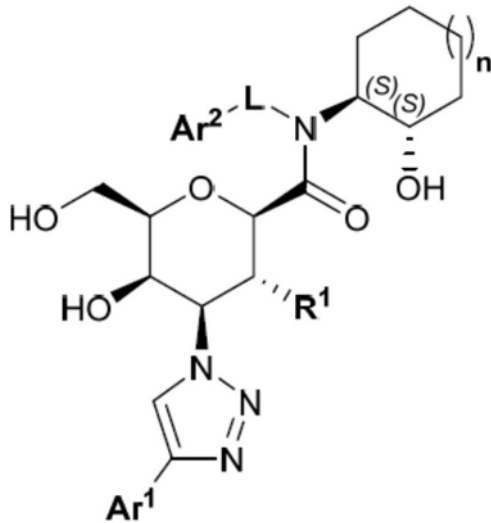
如描述中所述;其制法、其医药上可接受的盐、及其作为医药的用途、含有一或多种式(I)化合物的医药组合物,及尤其其作为半乳凝素-3抑制剂的用途。



其中Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、L、n及R<sup>1</sup>系

式(I)

## 1. 一种式 (I) 化合物



式 (I)

其中

$n$ 表示整数1或2;

$Ar^1$ 表示

经单取代、二取代、三取代、四取代或五取代的芳基,其中该等取代基系独立地选自卤素;甲基;氰基;甲氧基;三氟甲基;三氟甲氧基; $NR^{N11}R^{N12}$ ,其中 $R^{N11}$ 表示氢且 $R^{N12}$ 表示羟基- $C_{2-3}$ -烷基,或 $R^{N11}$ 及 $R^{N12}$ 与其所连接的氮原子一起形成选自吗啉-4-基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啶-1-基的4-至6-员杂环基,其中该4-至6-员杂环基未经取代或经羟基单取代;

5-或6-员杂芳基,其中该5-或6-员杂芳基独立地未经取代、经单取代或经二取代,其中该等取代基系独立地选自卤素、甲基、氰基及甲氧基;或

9-或10-员杂芳基,其中该9-或10-员杂芳基独立地未经取代,或经甲基单取代;

$R^1$ 表示

羟基;

$C_{1-3}$ -烷氧基;

-O-CO- $C_{1-3}$ -烷基;

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH;或

-O-CH<sub>2</sub>-CO- $R^{IX}$ ,其中 $R^{IX}$ 表示

-羟基;

吗啉-4-基;或

- $NR^{N21}R^{N22}$ ,其中 $R^{N21}$ 及 $R^{N22}$ 与其所连接的氮原子一起形成选自氮杂环丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啶-1-基的4-至6-员杂环基,其中该4-至6-员杂环基经羟基单取代;

$L$ 表示直接键、亚甲基或仲乙基;且

$Ar^2$ 表示

苯基或5-或6-员杂芳基,其中该苯基或5-或6-员杂芳基独立地未经取代,或经单取代、二取代或三取代;其中该等取代基独立地选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、-CH<sub>2</sub>- $C_{3-6}$ -环烷基、

$C_{1-3}$ -氟烷基、 $C_{1-3}$ -氟烷氧基、 $C_{1-3}$ -烷氧基、卤素、吗啉-4-基、胺基、乙炔基及氰基；

9-员双环杂芳基或10-员双环杂芳基，其中该9-或10-员双环杂芳基独立地未经取代、经单取代或经二取代，其中该等取代基独立地选自甲基、甲氧基及卤素；或

萘基；

或其医药上可接受的盐。

2. 如权利要求1的化合物，其中 $Ar^1$ 表示苯基，该苯基经单取代、二取代或三取代，其中该等取代基系独立地选自卤素、甲基、氰基及甲氧基；

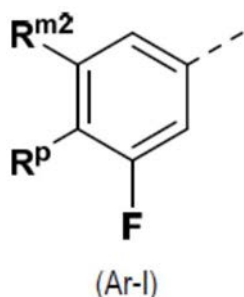
其中该等取代基中的至少一者系于该苯基的间位或对位连接，

其中，若存在，则对位取代基系较佳地选自卤素、甲基、氰基及甲氧基；且

其中，若存在，则间位取代基较佳地为卤素；

或其医药上可接受的盐。

3. 如权利要求1的化合物，其中 $Ar^1$ 表示以下结构的苯基



其中

$R^{m2}$ 表示卤素；且

$R^p$ 表示氢、卤素、甲基、氰基或甲氧基；

或其医药上可接受的盐。

4. 如权利要求1至3中任一项的化合物，其中 $R^1$ 表示甲氧基；

或其医药上可接受的盐。

5. 如权利要求1至4中任一项的化合物，其中L表示直接键；

或其医药上可接受的盐。

6. 如权利要求1至5中任一项的化合物，其中 $Ar^2$ 表示

未经取代、经单取代或经二取代的苯基，其中该等取代基系独立地选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -氟烷基、 $C_{1-3}$ -烷氧基、卤素、乙炔基及氰基；或

5-或6-员杂芳基，其中该5-或6-员杂芳基独立地未经取代、经单取代或经二取代，其中该等取代基系独立地选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-3}$ -氟烷基、 $C_{1-3}$ -烷氧基、卤素、吗啉-4-基及胺基；

或其医药上可接受的盐。

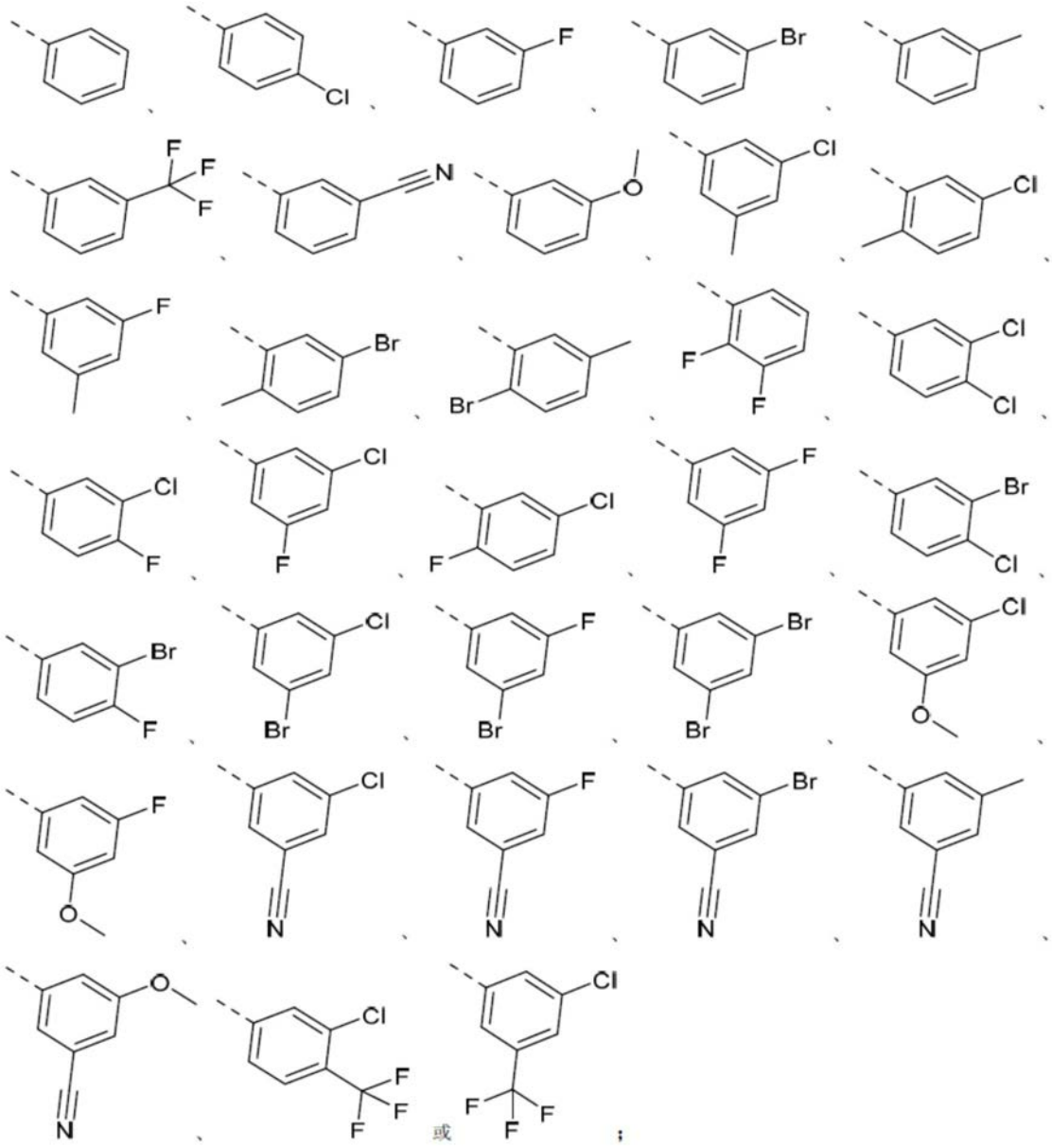
7. 如权利要求1至5中任一项的化合物，其中 $Ar^2$ 表示

经单取代或经二取代的苯基，其中该等取代基系独立地选自 $C_{1-3}$ -氟烷基及卤素；或

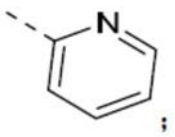
5-或6-员杂芳基，其中该5-或6-员杂芳基独立地经单取代或经二取代，其中该等取代基系独立地选自 $C_{1-4}$ -烷基及 $C_{1-3}$ -氟烷基；

或其医药上可接受的盐。

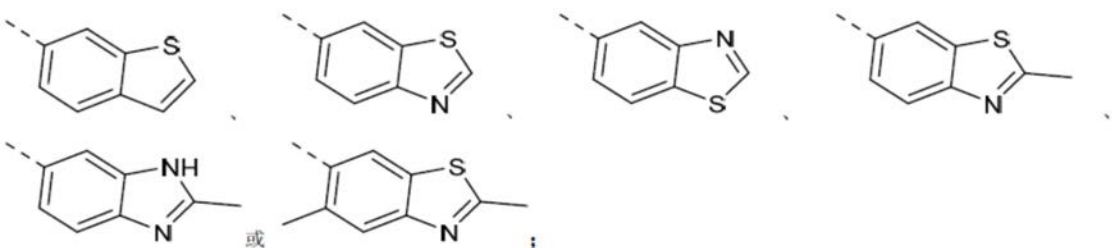




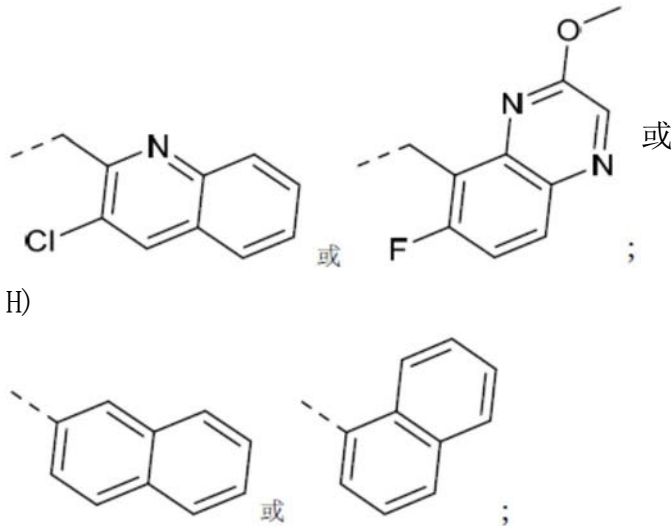
E)



F)



G)



或其医药上可接受的盐。

9. 如权利要求1至8中任一项的化合物,其中n表示整数1;

或其医药上可接受的盐。

10. 如权利要求1的化合物,其中该化合物为:

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R) -N-(3-乙炔基苄基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R) -N-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R) -5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-

(2-(三氟甲基)苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(异唑-4-基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯呋喃-2-基)甲基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((2-吗啉基噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-

((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((4-甲基嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-

((2-甲基噻吩-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,6-二甲氧基苄基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺);

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺);

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺);

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苄基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苄基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苄基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-甲基苄基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苄基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苄基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(甲氧基-d3)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-吗啉基-2-侧氧基乙氧基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺

胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氟-5-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,3-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环庚基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-吗啉基-2-侧氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯啉-1-基)-2-侧氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯啉-1-基)-2-侧氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -N- (3,5-二氯苯基) -5-羟基-N- ((1S, 2S) -2-羟基环己基) -6- (羟甲基) -3- (2- (4-羟基哌啶-1-基) -2-侧氧基乙氧基) -4- (4- (3,4,5-三氟苯基) -1H-1, 2,3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -N- (3,5-二氯苯基) -5-羟基-3- (2- (3-羟基氮杂环丁烷-1-基) -2-侧氧基乙氧基) -N- ((1S, 2S) -2-羟基环己基) -6- (羟甲基) -4- (4- (3,4,5-三氟苯基) -1H-1, 2,3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

2- (((2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -2- ((3,5-二氯苯基) ((1S, 2S) -2-羟基环己基) 胺甲酰基) -5-羟基-6- (羟甲基) -4- (4- (3,4,5-三氟苯基) -1H-1, 2,3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-3-基) 氧基) 乙酸;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -N- (3,5-二氯苯基) -5-羟基-N- ((1S, 2S) -2-羟基环己基) -3- (2-羟基乙氧基) -6- (羟甲基) -4- (4- (3,4,5-三氟苯基) -1H-1, 2,3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -N- (3,5-二氯苯基) -4- (4- (3,5-二氟-4-吗啉基苯基) -1H-1, 2,3-三唑-1-基) -5-羟基-N- ((1S, 2S) -2-羟基环己基) -6- (羟甲基) -3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;或

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -N- (3,5-二氯苯基) -4- (4- (3,5-二氟-4- ((3-羟基丙基) 胺基) 苯基) -1H-1, 2,3-三唑-1-基) -5-羟基-N- ((1S, 2S) -2-羟基环己基) -6- (羟甲基) -3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

或其医药上可接受的盐。

11. 一种医药组合物,其包含如权利要求1至10中任一项的化合物,或其医药上可接受的盐,及医药上可接受的载剂。

12. 如权利要求1至10中任一项的化合物,或其医药上可接受的盐,其用作药剂。

13. 如权利要求1至10中任一项的化合物,或其医药上可接受的盐,其用于预防或治疗器官纤维化、肝疾病及病症、心血管疾病及病症、细胞增生疾病及癌症、炎症性及自体免疫疾病及病症、胃肠道疾病及病症、尿道疾病及病症、胰疾病及病症、异常血管生成相关疾病及病症、脑相关疾病及病症、神经病变性疼痛及外周神经病、眼部疾病及病症、急性肾损伤及慢性肾病、间质肺疾病及病症、或移植排斥。

14. 一种如权利要求1至10中任一项的化合物或其医药上可接受的盐的用途,其用于制备用于预防或治疗器官纤维化、肝疾病及病症、心血管疾病及病症、细胞增生疾病及癌症、炎症性及自体免疫疾病及病症、胃肠道疾病及病症、胰疾病及病症、异常血管生成相关疾病及病症、脑相关疾病及病症、神经病变性疼痛及外周神经病、眼部疾病及病症、急性肾损伤及慢性肾疾病、间质肺疾病及病症、或移植排斥的药剂。

15. 一种预防或治疗器官纤维化、肝疾病及病症、心血管疾病及病症、细胞增生疾病及癌症、炎症性及自体免疫疾病及病症、胃肠道疾病及病症、胰疾病及病症、异常血管生成相关疾病及病症、脑相关疾病及病症、神经病变性疼痛及外周神经病、眼部疾病及病症、急性肾损伤及慢性肾疾病、间质肺疾病及病症、或移植排斥的方法;其包括向有需要个体施用有效量的如权利要求1至10中任一项中所定义的化合物,或其医药上可接受的盐。

## 2-羟环烷-1-胺甲酰基衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明系关于式(I)化合物,其为半乳凝素-3抑制剂及其于预防(prevention/prophylaxis)或治疗与半乳凝素-3结合至天然配位体相关的疾病及病症的用途。本发明亦关注相关构型,包括制备化合物的方法、含有一或多种式(I)化合物的医药组合物、及其作为半乳凝素-3抑制剂的医疗用途。式(I)化合物可尤其呈单一药剂或与一或多种治疗剂组合使用。

### 背景技术

[0002] 半乳凝素经定义为基于保守 $\beta$ -半乳糖苷-结合位点的蛋白质家族,该结合位点发现于其特征~130个氨基酸(aa)碳水化合物识别域(CRD)内(Barondes SH等人,Cell 1994; 76,597-598)。人类、小鼠及大鼠基因组序列揭示,于一个哺乳动物基因组中存在至少16种保守半乳凝素及类半乳凝素蛋白(Leffler H.等人,Glycoconj.J.2002,19,433-440)。迄今为止,识别三种半乳凝素子类:含有一个碳水化合物识别域(CRD)的原型半乳凝素;由融合至CRD的富含脯氨酸及富含甘氨酸的短链的非寻常串联重复序列组成的嵌合体半乳凝素;及含有藉由连接符串联连接的两个不同CRD的串联重复序列型半乳凝素(Zhong X.,Clin Exp Pharmacol Physiol.2019;46:197-03)。因为半乳凝素可二价或多价地键结,其可(例如)交联细胞表面糖结合物以触发细胞信号传导事件。通过此机理,半乳凝素调节广泛各种生物过程(Sundblad V.等人,Histol Histopathol 2011;26:247-265)。

[0003] 半乳凝素-3(Gal-3)(半乳凝素家族中的唯一嵌合体类型)具有32至35kDa的分子量且在人类中由250个氨基酸残基、高度保守的CRD及非典型N-端域(ND)组成。半乳凝素-3为多至高浓度(100 $\mu$ M)的单体,但是可在低得多浓度下与配位体聚集,该聚集藉由其N端非CRD区经由尚未完全了解的低聚机理促进(Johannes,L.等人,Journal of Cell Science 2018;131,jcs208884)。

[0004] Gal-3广泛分布于身体中,但是表现程度在不同器官中变化。取决于其细胞外或细胞内定位,其可显示宽广多样的生物功能,包括免疫调节、宿主-病原体相互作用、血管生成、细胞迁移、伤口愈合及细胞凋亡(Sundblad V.等人,Histol Histopathol 2011;26:247-265)。Gal-3于许多人类肿瘤及细胞类型,诸如骨髓细胞、发炎性细胞(巨噬细胞、肥大细胞、嗜中性白血球、T细胞、嗜伊红血球等)、纤维母细胞及心肌细胞中高度表现(Zhong X.等人,Clin Exp Pharmacol Physiol.2019;46:197-203),这指示Gal-3涉及调节发炎及纤维化过程(Henderson NC.等人,Immunological Reviews 2009;230:160-171;Sano H.等人,J Immunol.2000;165(4):2156-64)。此外,Gal-3蛋白质表现程度在某些病理条件(诸如赘生物及发炎)下会上调(Chiariotti L.等人,Glycoconjugate Journal 2004 19,441-449;Farhad M.等人,OncoImmunology 2018,7:6,e1434467)。

[0005] 存在支持Gal-3功能参与发炎性/自体免疫疾病的多条证据,该等发炎性/自体免疫疾病诸如哮喘(Gao P.等人,Respir Res.2013,14:136;Rao SP等人,Front Med (Lausanne) 2017;4:68)、类风湿性关节炎、多发性硬化症、糖尿病、斑块状牛皮癣(Lacina

L. 等人, *Folia Biol (Praha)* 2006;52 (1-2) :10-5)、异位性皮肤炎 (Saegusa J. 等人, *Am J Pathol.* 2009,174 (3) :922-31)、子宫内膜异位 (Noel JC 等人, *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011;119 (3) :253-7) 或病毒性脑炎 (Liu FT 等人, *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1253:80-91; Henderson NC 等人, *Immunol Rev.* 2009;230 (1) :160-71; Li P 等人, *Cell* 2016;167:973-984)。最近, Gal-3 已作为慢性发炎及器官纤维生成发展中的重要角色出现, 例如, 肝 (Henderson NC 等人, *PNAS* 2006;103:5060-5065; Hsu DK 等人, *Int J Cancer.* 1999,81 (4) :519-26)、肾 (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)、心脏 (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) 以及神经系统 (Burguillos MA 等人, *Cell Rep.* 2015,10 (9) :1626-1638) 及角膜新血管生成 (Chen WS. 等人, *Investigative Ophthalmology&Visual Science* 2017,第58卷,9-20)。此外,发现 Gal-3 与瘢痕瘤组织的真皮增厚 (Arciniegas E. 等人, *The American Journal of dermatopathology* 2019;41 (3) :193-204) 及全身性硬化症 (SSc), 尤其与此病状中观察到的皮肤纤维化及增生性血管病变 (Taniguchi T. 等人, *J Rheumatol.* 2012,39 (3) :539-44) 相关联。发现 Gal-3 于患有慢性肾病 (CKD) 相关的肾衰竭的患者中, 及尤其于患有糖尿病的彼等患者中上调。有趣的是, 自此患者群体获得的数据显示, 肾小球中的 Gal-3 上调与观察到的尿蛋白排泄之间的相关性 (Kikuchi Y. 等人, *Nephrol Dial Transplant.* 2004,19 (3) :602-7)。此外, 自2018年的最近前瞻性研究证实, 较高 Gal-3 血浆含量系与发展偶发 CKD 的升高的风险相关联, 特别在患高血压群体中 (Rebholz CM. 等人, *Kidney Int.* 2018年1月;93 (1) :252-259)。Gal-3 系于以下疾病中高度升高: 心血管疾病 (Zhong X. 等人, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019,46 (3) :197-203), 诸如动脉粥样硬化 (Nachtigal M. 等人, *Am J Pathol.* 1998;152 (5) :1199-208)、冠状动脉疾病 (Falcone C. 等人, *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011,24 (4) :905-13)、心脏衰竭及血栓形成 (Nachtigal M. 等人, *Am J Pathol.* 1998;152 (5) :1199-208; Gehlken C. 等人, *Heart Fail Clin.* 2018,14 (1) :75-92; DeRoo EP. 等人, *Blood.* 2015,125 (11) :1813-21)。Gal-3 血液浓度于肥胖及糖尿病患者中升高且与微血管及大血管并发症 (诸如心脏衰竭、肾病变/视网膜病变、外周动脉疾病、脑血管事件、或心肌梗塞) 的更高风险相关联 (Qi-hui-Jin 等人, *Chin Med J (Engl)* .2013,126 (11) :2109-15)。Gal-3 影响肿瘤形成、癌症进展及转移 (Vuong L. 等人, *Cancer Res* 2019 (79) (7) 1480-1492), 及显示作为促肿瘤因子藉由于微肿瘤环境中用以抑制免疫监督来发挥作用 (Ruvolo PP. 等人, *Biochim Biophys Acta.* 2016年3月,1863 (3) :427-437; Farhad M. 等人, *Oncoimmunology* 2018年2月20日;7 (6) :e1434467)。在发现表现高水平的 Gal-3 的癌症中, 影响甲状腺、中枢神经系统、舌、乳房、胃癌、头颈鳞状细胞、胰、膀胱、肾、肝、副甲状腺、唾液腺的彼等, 还有淋巴瘤、癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤及神经母细胞瘤 (Sciacchitano S. 等人, *Int J Mol Sci* 2018年1月26日,19 (2) :379)。

[0006] 同样, 已提出 Gal-3 抑制有益于治疗 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), 这可能归因于抗发炎效应。

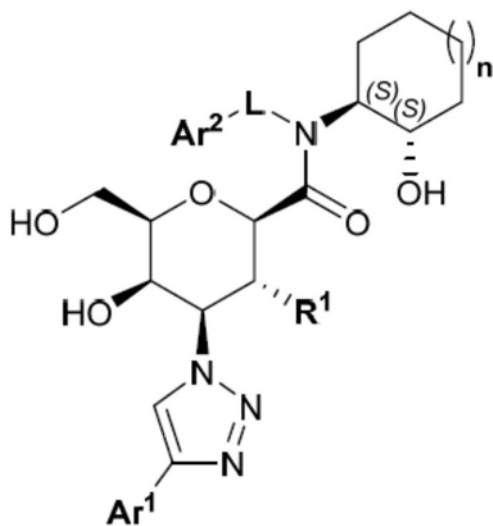
[0007] 最近,已显示Gal-3抑制剂当用于以下时具有积极效果:组合免疫疗法(Galectin Therapeutics.Press Release,2017年2月7日)及特发性肺纤维化(Galecto Biotech.Press Release,2017年3月10日)及NASH肝硬化(2017年12月05日)。W020180209276、W02018209255及W020190890080揭示具有与半乳凝素蛋白的结合亲和力的化合物,其用于治疗全身性胰岛素抵抗病症。因此,Gal-3抑制剂(单独或与其他疗法组合)可用于预防或治疗诸如以下的疾病或病症:器官纤维化、心血管疾病及病症、急性肾损伤及慢性肾病、肝疾病及病症、间质肺疾病及病症、眼部疾病及病症、细胞增生疾病及癌症、炎性及自体免疫疾病及病症、胃肠道疾病及病症、胰疾病及病症、异常血管生成相关疾病及病症、脑相关疾病及病症、神经病变性疼痛及外周神经病、及/或移植排斥。

[0008] 若干公开案及专利申请案描述Gal-3的合成抑制剂,将其开发作为抗纤维化剂(参见,例如,W02005113568、W02005113569、W02014067986、W02016120403、US20140099319、W02019067702、W02019075045、W02014078655、W02020078807及W02020078808)。

### 【发明内容】

[0009] 本发明提供新颖式(I)化合物,其为半乳凝素-3抑制剂。因此,本发明化合物可用于预防或治疗其中指示调节Gal-3结合至其天然碳水化合物配位体的疾病及病症。

1) 于第一实施例中,本发明系关于式(I)化合物,



式(I)

其中

n表示整数1或2(尤其n为1);

Ar<sup>1</sup>表示

• 经单取代、二取代、三取代、四取代或五取代(尤其经单取代、二取代或三取代)的芳基(尤其苯基),其中该等取代基系独立地选自卤素;甲基;氰基;甲氧基;三氟甲基;三氟甲氧基;NR<sup>N11</sup>R<sup>N12</sup>,其中R<sup>N11</sup>表示氢且R<sup>N12</sup>表示羟基-C<sub>2-3</sub>-烷基(尤其3-羟基-丙-1-基),或R<sup>N11</sup>及R<sup>N12</sup>与其所连接的氮原子一起形成选自吗啉-4-基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啶-1-基(尤其吗啉-4-基)的4-至6-员杂环基,其中该4-至6-员杂环基未经取代或经羟基(尤其选自卤素、甲基、氰基及甲氧基)单取代;

[其中特定言的该等取代基中的至少一者系于该苯基的间位或对位连接,其中,若存在,则此对位取代基系较佳地选自卤素、甲基、氰基、及甲氧基;及若存在,则此间位取代较佳地为卤素];

- 5-或6-员杂芳基(尤其噻唑基),其中该5-或6-员杂芳基独立地未经取代、经单取代或经二取代,其中该等取代基系独立地选自卤素、甲基、氰基及甲氧基;或

- 9-或10-员杂芳基(尤其苯并噻唑基),其中该9-或10-员杂芳基独立地未经取代,或经甲基单取代;

$R^1$ 表示

- 羟基;

- $C_{1-3}$ -烷基(尤其甲氧基);

- -O-CO- $C_{1-3}$ -烷基;

- -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH;或

- -O-CH<sub>2</sub>-CO- $R^{1X}$ ,其中 $R^{1X}$ 表示

- -羟基;

- 吗啉-4-基;或

- -NR<sup>N21</sup>R<sup>N22</sup>,其中R<sup>N21</sup>及R<sup>N22</sup>与其所连接的氮原子一起形成选自氮杂环丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-1-基的4-至6-员杂环基,其中该4-至6-员杂环基经羟基单取代;

L表示直接键、亚甲基或伸乙基(尤其直接键或亚甲基);且

$Ar^2$ 表示

- 苯基或5-或6-员杂芳基(尤其呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、异唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基或嘧啶基),其中该苯基或5-或6-员杂芳基独立地未经取代,或经单取代、二取代或三取代(尤其经单取代或经二取代);其中该等取代基独立地选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、-CH<sub>2</sub>- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-3}$ -氟烷基、 $C_{1-3}$ -氟烷氧基、 $C_{1-3}$ -烷氧基、卤素、吗啉-4-基、胺基、乙炔基及氰基;

- 9-员双环杂芳基(尤其吲哚基,或苯并噻吩基、苯并噻唑基或苯并咪唑基)或10-员双环杂芳基(尤其喹啉基或喹恶啉基),其中该9-或10-员双环杂芳基独立地未经取代、经单取代或经二取代,其中该等取代基独立地选自甲基、甲氧基及卤素(尤其氟、氯);或

- 萘基。

[0010] 式(I)化合物含有位于四氢哌喃部分上的五个立体源或不对称中心,及位于环烷烃部分上的两个立体源或不对称中心,其呈如式(I)中所画的绝对(S,S)-构型。此外,式(I)化合物可含有一个,及可能更多个立体源或不对称中心,诸如一或多个另外不对称碳原子。因此,式(I)化合物可呈立体异构体的混合物或较佳地呈纯立体异构体存在。立体异构体的混合物可以熟习此项技术者已知的方式分离。

[0011] 于标识特定化合物(或一般结构)呈某个绝对构型,例如呈(R)-或(S)-对映异构体的情况下,此标识应理解为系指呈富集,尤其基本上纯对映异构体形式的相应化合物(或一般结构)。同样,于标识化合物的特定不对称中心呈(R)-或(S)-构型或呈某个相对构型的情况下,此标识应理解为系指相对于该不对称中心的相应构型,呈富集,尤其基本上纯形式的化合物。类似地,例如环状基团中的两个立体源中心可呈某个相对构型存在。因此,顺式或反式标识(或如例如针对本发明化合物的某些中间体所用的(R\*,R\*)标识)应理解为系指呈

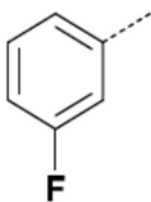
富集形式,尤其基本上纯形式的相应相对构型的相应立体异构体。因此,针对给定分子或基团,若未另有明确指定,则标识(R\*,R\*)包含相应(R,R)-对映异构体、(S,S)-对映异构体及此等两种对映异构体的任何混合物(包含外消旋体)。

[0012] 当用于立体异构体的上下文中时,术语「富集」于本发明的上下文中应理解为意指各自立体异构体相对于各自其他立体异构体/各自其他立体异构体的全部以至少70:30,尤其至少90:10的比率(即,以至少70重量%,尤其至少90重量%的纯度)存在。

[0013] 当用于立体异构体的上下文中时,术语「基本上纯」于本发明的上下文中应理解为意指各自立体异构体相对于各自其他立体异构体/各自其他立体异构体的全部以至少95重量%,尤其至少99重量%的纯度存在。

[0014] 本发明亦包含同位素标记,尤其<sup>2</sup>H(氘)标记的根据实施例1)至20)的式(I)化合物,该等化合物与式(I)化合物相同,不同之处在于一或多个原子已各经具有相同原子数但是不用于自然中通常所见的原子质量的原子质量的原子置换。同位素标记,尤其<sup>2</sup>H(氘)标记的式(I)、(II)及(III)化合物及其盐系于本发明的范围内。将氢用更重同位素<sup>2</sup>H(氘)取代可导致更大代谢稳定性,导致(例如)增加的活体内半衰期或减少的剂量需求,或可导致细胞色素P450酵素的减低抑制,导致(例如)改善的安全性特性。于本发明的一个实施例中,式(I)化合物未经同位素标记,或其仅经一或多个氘原子标记。于子实施例中,式(I)化合物根本未经同位素标记。经同位素标记的式(I)化合物可类似于下文中所述的方法,但是使用适宜试剂或起始物质的适宜同位素变型来制备。

[0015] 于本专利申请案中,以虚线绘制的键显示所绘制的基团的连接点。例如,以下所绘制的基团



为3-氟苯基。

[0016] 在针对化合物、盐、医药组合物、疾病及类似者使用复数形式的情况下,此意欲亦意指单一化合物、盐或类似者。

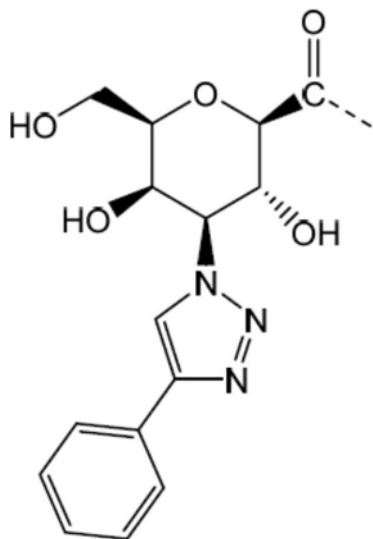
[0017] 根据实施例1)至20)的式(I)化合物的任何提及应理解为亦系指此等化合物的盐(及尤其医药上可接受的盐),视情况及权宜而定。

[0018] 术语「医药上可接受的盐」系指保留目标化合物的所需生物活性且展示最小非所需毒理学效应的盐。此等盐包括无机或有机酸及/或碱加成盐,取决于目标化合物中的碱性及/或酸性基团的存在。关于参考,参见,例如,「Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use.」,P.Heinrich Stahl,Camille G.Wermuth(编辑),Wiley-VCH,2008;及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」,Johan Wouters及 Luc Quéré(编辑),RSC Publishing,2012。

[0019] 整篇描述及申请专利范围中,除非另有明确阐述定义提供广义或狭义定义,否则本文中所提供的定义意欲一致应用于如实施例1)至18)中任一项中所定义的式(I)化合物,及加以必要变通。充分理解术语的定义或较佳定义限定且可替代各自术语,而独立于如本

文中所定义的任何或其他术语的任何定义或更佳定义(及与之组合)。

[0020] 于本专利申请案中,化合物系使用IUPAC命名法命名,但是亦可使用碳水化合物命名法命名。因此,以下部分:



可被命名为(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-6-(羟甲基)-4-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-羰基,或者,1,3-二脱氧-3-[4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-半乳哌喃糖苷-1-羰基,其中携带羰基的碳原子(其为连接至分子其余的连接点)的绝对构型各自呈(2R)-,β-构型。例如,化合物(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺应理解为亦系指:1,3-二脱氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-β-D-半乳-哌喃糖-1-甲酰胺。

[0021] 无论何时将取代基表示为视情况可选,应了解,此取代基可不存在(即,各自残基关于此视情况可选的取代基未经取代),于该情况下具有自由价的所有位置(此视情况可选的取代基可连接至该位置;诸如例如于芳族环中,具有自由价的环碳原子及/或环氮原子)在适宜情况下经氢取代。同样,假使于(环)杂原子的上下文中使用术语「视情况」,则该术语意指各自视情况可选的杂原子或类似者系不存在(即,某个部分不含有杂原子/为碳环/或类似者),或各自视情况可选的杂原子或类似者系如明确定义般存在。若于各自实施例或申请专利范围中未另有明确定义,则本文中定义的基团未经取代。

[0022] 术语「卤素」意指氟、氯、或溴,较佳地氟或氯。

[0023] 单独或组合使用的术语「烷基」系指含有1至6个碳原子的饱和直链或分支链烃基。术语「C<sub>x-y</sub>-烷基」(x及y各为整数)系指含有x至y个碳原子的如上所定义的烷基。例如,C<sub>1-6</sub>-烷基含有1至6个碳原子。烷基的代表性实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、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。较佳为甲基。为免存疑,假使基团被称作(例如)丙基或丁基,则其各自意指正丙基、正丁基。假使Ar<sup>2</sup>(为苯基或5-或6-员杂芳基)的取代基表示「C<sub>1-6</sub>-烷基」,则该术语尤其系指甲基、乙基或异丙基;特定言的甲基。

[0024] 单独或组合使用的术语「-C<sub>x-y</sub>-亚烷基-」系指含有x至y个碳原子的如之前所定义

的二价键结的烷基。术语「 $-C_{0-y}$ -亚烷基-」系指直接键或 $-(C_{1-y})$ 亚烷基-,如之前所定义。较佳地, $-C_{1-y}$ -亚烷基的连接点系呈1,1-二基,或呈1,2-二基,或呈1,3-二基配置。较佳地, $-C_{2-y}$ -亚烷基的连接点系呈1,2-二基或呈1,3-二基配置。于 $C_{0-y}$ -亚烷基与另一取代基组合使用的情况下,该术语意指该取代基通过 $C_{1-y}$ -亚烷基连接至分子的其余,或其直接连接至分子的其余(即, $C_0$ -亚烷基表示将该取代基连接至分子其余的直接键)。若未另有明确指定,则亚烷基- $C_2H_4$ - (或伸乙基) 系指 $-CH_2-CH_2-$ 。

[0025] 单独或组合使用的术语「烯基」系指含有2至5个碳原子及一个碳-碳双键的直链或分支链烃链。术语「 $C_{x-y}$ -烯基」(x及y各为整数) 系指含有x至y个碳原子的如之前所定义的烯基。例如, $C_{2-5}$ -烯基含有2至5个碳原子。

[0026] 单独或组合使用的术语「氟烷基」系指含有1至3个碳原子的如之前所定义的烷基,其中一或多个(及可能所有)氢原子经氟置换。术语「 $C_{x-y}$ -氟烷基」(x及y各为整数) 系指含有x至y个碳原子的如之前所定义的氟烷基。例如, $C_{1-3}$ -氟烷基含有1至3个碳原子,其中1至7个氢原子经氟置换。氟烷基的代表性实例包括三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。较佳为三氟甲基。

[0027] 单独或组合使用的术语「氟烷氧基」系指含有1至3个碳原子的如之前所定义的烷氧基,其中一或多个(及可能所有)氢原子经氟置换。术语「 $C_{x-y}$ -氟烷氧基」(x及y各为整数) 系指含有x至y个碳原子的如之前所定义的氟烷氧基。例如, $C_{1-3}$ -氟烷氧基含有1至3个碳原子,其中1至7个氢原子经氟置换。氟烷氧基的代表性实例包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。

[0028] 单独或组合使用的术语「环烷基」尤其系指含有3至8个碳原子的饱和单环或稠合-、桥接-或螺-双环烃环。术语「 $C_{x-y}$ -环烷基」(x及y各为整数) 系指含有x至y个碳原子的如之前所定义环烷基。例如, $C_{3-6}$ -环烷基含有3至6个碳原子。环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基及环己基。较佳为环丙基。

[0029] 单独或组合使用的术语「烷氧基」系指烷基-0-基团,其中烷基系如之前所定义。术语「 $C_{x-y}$ -烷氧基」(x及y各为整数) 系指含有x至y个碳原子的如之前所定义的烷氧基。较佳为乙氧基及尤其甲氧基。假使 $R^1$ 表示「 $C_{1-3}$ -烷氧基」,则该术语尤其系指甲氧基。假使 $Ar^2$ (为苯基或5-或6-员杂芳基)的取代基表示「 $C_{1-3}$ -烷氧基」,则该术语尤其系指甲氧基。

[0030] 单独或组合使用的术语「杂环基」及若未以更宽或更窄方式明确定义,则系指含有独立地选自氮、硫及氧的1或2个环杂原子(尤其一个氧原子,一个硫原子,一个氮原子,两个氮原子,两个氧原子,一个氮原子及一个氧原子)的饱和或不饱和非芳族单环烃环。术语「 $C_{x-y}$ -杂环基」系指含有x至y个环原子的此杂环。杂环基未经取代或经取代,如明确所定义。

[0031] 单独或组合使用的术语「芳基」意指苯基或萘基,较佳地苯基,其中该芳基未经取代或经取代,如明确所定义。

[0032] 单独或组合使用的术语「杂芳基」及若未以更宽或更窄方式明确定义,则意指含有1至最多4个杂原子(各独立地选自氧、氮及硫)的5-至10-员单环或双环芳族环。此等杂芳基的代表性实例为5-员杂芳基,诸如呋喃基、唑基、异唑基、恶二唑基、噁吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基;6-员杂芳基,诸如吡啶基、嘧啶基、嗒嗒基、吡嗒基;及8-至10-员双环杂芳基,诸如吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噁吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并唑基、苯并异唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、

苯并三唑基、苯并恶二唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、噌啉基、喹啉基、喹恶啉基、酞嗪基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并啉基及咪唑并噻唑基。以上提及的杂芳基未经取代或经取代，如明确所定义。针对取代基 $Ar^2$ 表示「5-或6-员杂芳基」，该术语尤其意指呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、异唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基或嘧啶基；尤其呋喃-2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡咯-2-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、异唑-4-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基或嘧啶-5-基。针对取代基 $Ar^2$ 表示「9员双环杂芳基」，该术语尤其意指吲哚基；或此外苯并噻吩基、苯并噻唑基或苯并咪唑基；尤其1H-吲哚-2-基；或此外，苯并噻吩-6-基、苯并噻唑-6-基、苯并噻唑-5-基或苯并咪唑-6-基；其中该9-员双环杂芳基未经取代或经取代，如明确指定；特定实例为1-甲基-1H-吲哚-2-基。针对表示「10员双环杂芳基」的取代基 $Ar^2$ ，该术语尤其意指喹啉基或喹恶啉基；尤其喹啉-2-基或喹恶啉-5-基。

[0033] 术语「氰基」系指基团-CN。

[0034] 无论何时使用单词「之间」描述数字范围，应了解，指定范围的端点明确包含于该范围内。例如：若描述温度范围系在40°C与80°C之间，则此意指端点40°C及80°C包含于该范围内；或若变量经定义为1与4之间的整数，则此意指该变量为整数1、2、3或4。

[0035] 除非关于温度使用，否则放在数值「X」之前的术语「约」于本申请案中系指自X减去10%X至X加上10%X延伸的间隔，及较佳地系指自X减去5%X至X加上5%X延伸的间隔。于温度的特定情况下，放在温度「Y」之前的术语「约」于本申请案中系指自温度Y减去10°C至Y加上10°C延伸的间隔，及较佳地系指自Y减去5°C至Y加上5°C延伸的间隔。此外，如本文中所示，术语「室温」系指约25°C的温度。

[0036] 下文中呈现本发明的另外实施例：

2) 第二实施例系关于根据实施例1)的化合物，其中 $Ar^1$ 表示苯基，其经单取代、二取代或三取代，其中该等取代基系独立地选自卤素、甲基、氰基及甲氧基；

其中该等取代基中的至少一者于该苯基的间位或对位连接，

➤ 其中，若存在，则对位取代基系较佳地选自卤素、甲基、氰基及甲氧基；及

➤ 其中，若存在，则间位取代较佳地为卤素。

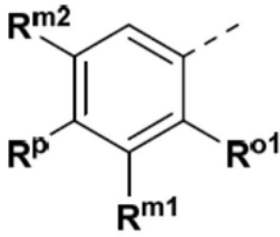
[0037] 3) 另一实施例系关于根据实施例1)的化合物，其中 $Ar^1$ 表示苯基，其经单取代、二取代或三取代，其中

➤ 该等取代基中的一者于该苯基的间位连接，其中该取代基为卤素；及若存在，则该(等)其余取代基为卤素(尤其氟)；或

➤ 该等取代基中的一者于该苯基的对位连接，其中该取代基系独立地选自甲基、氰基及甲氧基；及

若存在，则该(等)其余取代基为卤素(尤其氟)。

[0038] 4) 另一实施例系关于根据实施例1)的化合物，其中 $Ar^1$ 表示以下结构的苯基：

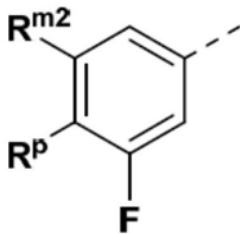


(Ar-0)

其中

- R<sup>o1</sup>表示氢、氟、甲基、甲氧基或三氟甲基；
- R<sup>m1</sup>表示氢或卤素；
- R<sup>p</sup>表示氢、卤素、甲基、氰基、3-羟基丙-1-基或吗啉-4-基；且
- R<sup>m2</sup>表示氢、卤素、甲基、甲氧基或三氟甲氧基。

[0039] 5) 另一实施例系关于根据实施例1)的化合物,其中Ar<sup>1</sup>表示以下结构的苯基:



(Ar-I)

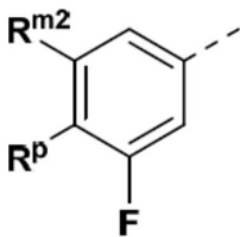
其中

- R<sup>m2</sup>表示氢或氟；且
- R<sup>p</sup>独立地表示卤素(尤其氟或氯)、甲基、氰基或甲氧基(尤其R<sup>p</sup>表示氟、氯或甲基)；

或

- R<sup>m2</sup>表示氢或氟；且
- R<sup>p</sup>表示氢。

[0040] 6) 另一实施例系关于根据实施例1)的化合物,其中Ar<sup>1</sup>表示以下结构的苯基:



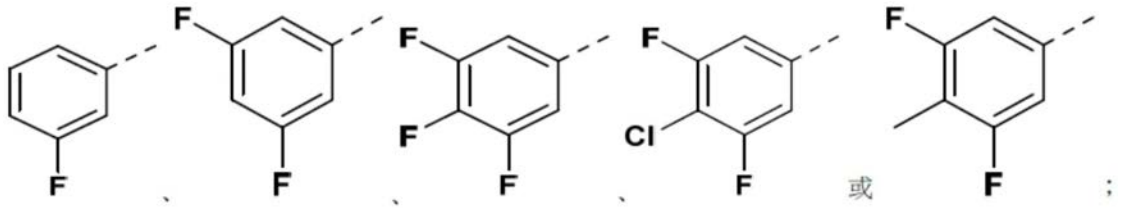
(Ar-I)

其中

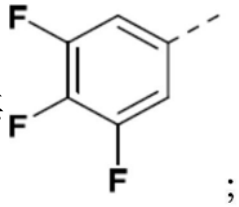
- R<sup>m2</sup>表示卤素(尤其氟)；且
- R<sup>p</sup>表示氢、卤素(尤其氟或氯)、甲基、氰基或甲氧基(尤其R<sup>p</sup>表示氟、氯或甲基)。

[0041] 7) 另一实施例系关于根据实施例1)的化合物,其中Ar<sup>1</sup>表示

A)



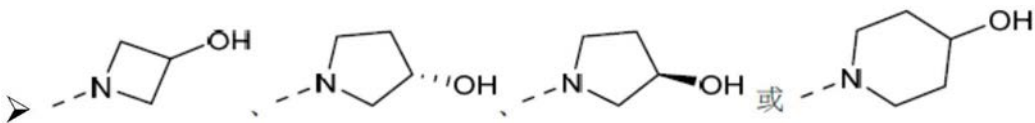
尤其



B)

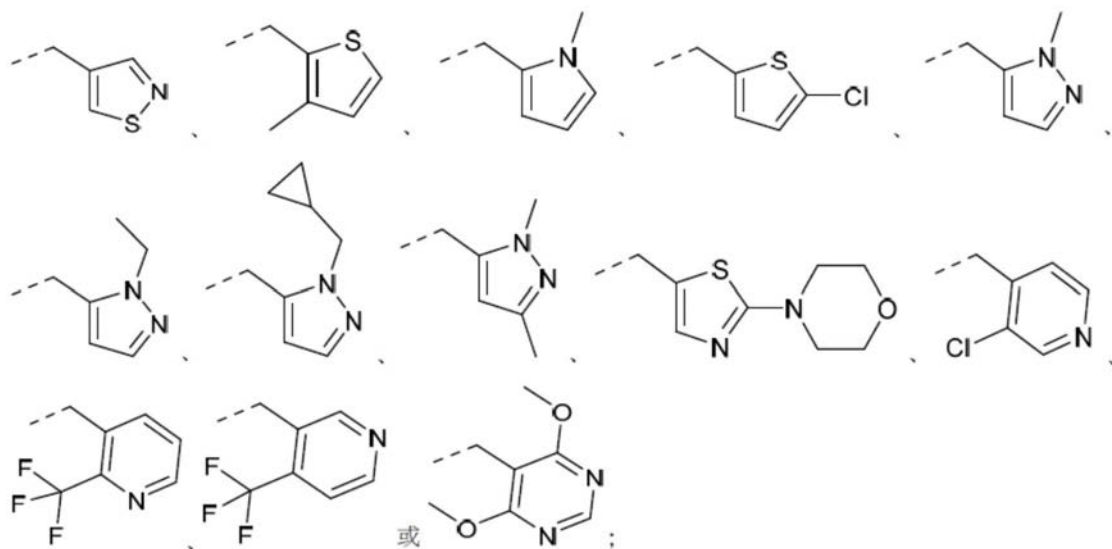


- -羟基;
- 吗啉-4-基;或

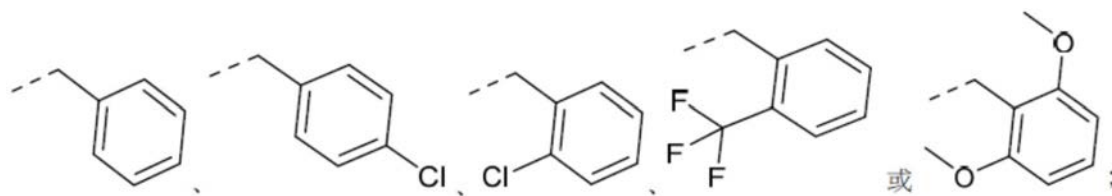


- [0043] 9) 另一实施例系关于根据实施例1)至7)中任一项的化合物,其中 $R^1$ 表示羟基。
- [0044] 10) 另一实施例系关于根据实施例1)至7)中任一项的化合物,其中 $R^1$ 表示甲氧基。
- [0045] 11) 另一实施例系关于根据实施例1)至10)中任一项的化合物,其中L表示亚甲基。
- [0046] 12) 另一实施例系关于根据实施例1)至10)中任一项的化合物,其中L表示直接键。
- [0047] 13) 另一实施例系关于根据实施例1)至12)中任一项的化合物,其中 $Ar^2$ 表示
- 未经取代、经单取代或经二取代的苯基,其中该等取代基独立地选自 $C_{1-4}$ -烷基(尤其甲基)、 $C_{1-3}$ -氟烷基(尤其三氟甲基)、 $C_{1-3}$ -烷氧基(尤其甲氧基)、卤素(尤其氟或氯)、乙炔基及氰基;或
  - 5-或6-员杂芳基(尤其呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、异唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基或嘧啶基),其中该5-或6-员杂芳基独立地未经取代,经单取代或经二取代,其中该等取代基独立地选自 $C_{1-4}$ -烷基(尤其甲基)、 $-CH_2-C_{3-6}$ -环烷基(尤其 $-CH_2-$ 环丙基)、 $C_{1-3}$ -氟烷基(尤其三氟甲基)、 $C_{1-3}$ -烷氧基(尤其甲氧基)、卤素(尤其氟或氯)、吗啉-4-基及胺基。
- [0048] 14) 另一实施例系关于根据实施例1)至12)中任一项的化合物,其中 $Ar^2$ 表示:
- 未经取代、经单取代或经二取代的苯基,其中该等取代基独立地选自 $C_{1-4}$ -烷基(尤其甲基)、 $C_{1-3}$ -氟烷基(尤其三氟甲基)、 $C_{1-3}$ -烷氧基(尤其甲氧基)、卤素(尤其氟或氯)及氰基;或
  - 5-或6-员杂芳基(尤其噻吩基、吡咯基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基),其中该5-或6-员杂芳基独立地未经取代,经单取代或经二取代,其中该等取代基独立地选自 $C_{1-4}$ -烷基(尤其甲基)、 $-CH_2-C_{3-6}$ -环烷基(尤其 $-CH_2-$ 环丙基)、 $C_{1-3}$ -氟烷基(尤其三氟甲基)、 $C_{1-3}$ -烷氧基(尤其甲氧基)、卤素(尤其氟或氯)及吗啉-4-基。
- [0049] 15) 另一实施例系关于如实施例1)至12)中任一项的化合物,其中 $Ar^2$ 表示:
- 经单取代或经二取代的苯基,其中该等取代基独立地选自 $C_{1-3}$ -氟烷基(尤其三氟甲基)及卤素;或
  - 5-或6-员杂芳基(尤其噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基),其中该5-或6-员杂芳基独立地经单取代或经二取代,其中该等取代基独立地选自 $C_{1-4}$ -烷基(尤其甲基)及 $C_{1-3}$ -氟烷基(尤其三氟甲基)。
- [0050] 16) 另一实施例系关于根据实施例1)至10)中任一项的化合物,其中片段-L- $Ar^2$ 表示:

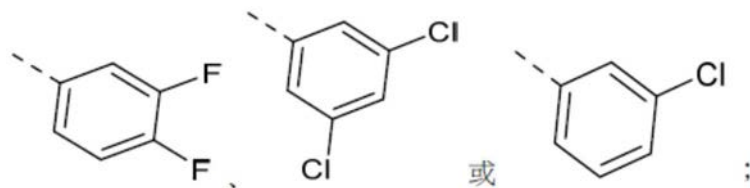
A)



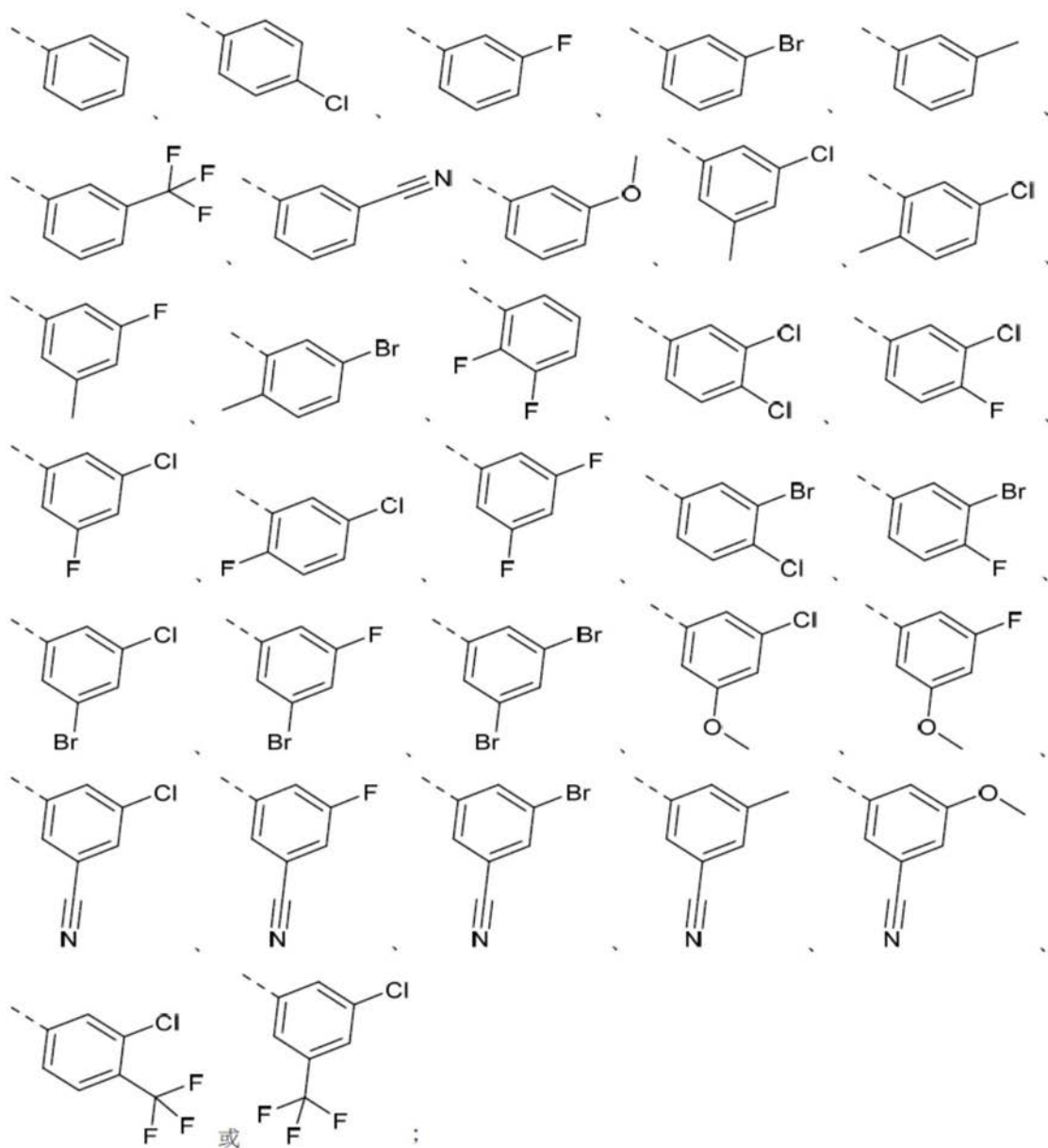
B)



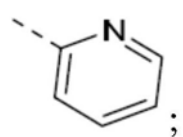
C)



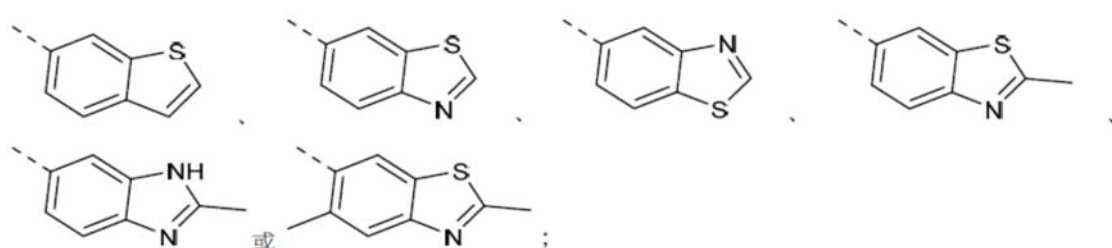
D)



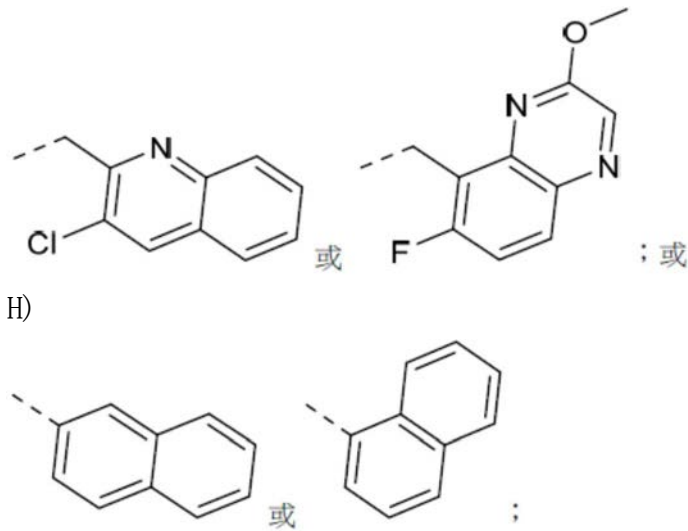
E)



F)



G)



其中基团A)至H)各者形成特定子实施例;且其中另一子实施例系指基团A)、B)及/或C)。

[0051] 17) 另一实施例系关于根据实施例1)至16)中任一项的化合物,其中n表示整数1。

[0052] 18) 因此,本发明系关于如实施例1)中所定义的式(I)化合物,或在考虑其各自相依性下进一步由实施例2)至17)中任一项的特征限制的此等化合物;其医药上可接受的盐;及此等化合物的用途,如下文中进一步描述。为免存疑,尤其与式(I)化合物相关的下列实施例因此系可能及预期及在此以个别化形式明确揭示:

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

+6+1,14+8+7+1,14+9+1,14+9+2+1,14+9+3+1,14+9+4+1,14+9+5+1,14+9+6+1,14+9+7+1,14+10+1,14+10+2+1,14+10+3+1,14+10+4+1,14+10+5+1,14+10+6+1,14+10+7+1,14+11+1,14+11+2+1,14+11+3+1,14+11+4+1,14+11+5+1,14+11+6+1,14+11+7+1,14+11+8+1,14+11+8+2+1,14+11+8+3+1,14+11+8+4+1,14+11+8+5+1,14+11+8+6+1,14+11+8+7+1,14+11+9+1,14+11+9+2+1,14+11+9+3+1,14+11+9+4+1,14+11+9+5+1,14+11+9+6+1,14+11+9+7+1,14+11+10+1,14+11+10+2+1,14+11+10+3+1,14+11+10+4+1,14+11+10+5+1,14+11+10+6+1,14+11+10+7+1,14+12+1,14+12+2+1,14+12+3+1,14+12+4+1,14+12+5+1,14+12+6+1,14+12+7+1,14+12+8+1,14+12+8+2+1,14+12+8+3+1,14+12+8+4+1,14+12+8+5+1,14+12+8+6+1,14+12+8+7+1,14+12+9+1,14+12+9+2+1,14+12+9+3+1,14+12+9+4+1,14+12+9+5+1,14+12+9+6+1,14+12+9+7+1,14+12+10+1,14+12+10+2+1,14+12+10+3+1,14+12+10+4+1,14+12+10+5+1,14+12+10+6+1,14+12+10+7+1,15+1,15+2+1,15+3+1,15+4+1,15+5+1,15+6+1,15+7+1,15+8+1,15+8+2+1,15+8+3+1,15+8+4+1,15+8+5+1,15+8+6+1,15+8+7+1,15+9+1,15+9+2+1,15+9+3+1,15+9+4+1,15+9+5+1,15+9+6+1,15+9+7+1,15+10+1,15+10+2+1,15+10+3+1,15+10+4+1,15+10+5+1,15+10+6+1,15+10+7+1,15+11+1,15+11+2+1,15+11+3+1,15+11+4+1,15+11+5+1,15+11+6+1,15+11+7+1,15+11+8+1,15+11+8+2+1,15+11+8+3+1,15+11+8+4+1,15+11+8+5+1,15+11+8+6+1,15+11+8+7+1,15+11+9+1,15+11+9+2+1,15+11+9+3+1,15+11+9+4+1,15+11+9+5+1,15+11+9+6+1,15+11+9+7+1,15+11+10+1,15+11+10+2+1,15+11+10+3+1,15+11+10+4+1,15+11+10+5+1,15+11+10+6+1,15+11+10+7+1,15+12+1,15+12+2+1,15+12+3+1,15+12+4+1,15+12+5+1,15+12+6+1,15+12+7+1,15+12+8+1,15+12+8+2+1,15+12+8+3+1,15+12+8+4+1,15+12+8+5+1,15+12+8+6+1,15+12+8+7+1,15+12+9+1,15+12+9+2+1,15+12+9+3+1,15+12+9+4+1,15+12+9+5+1,15+12+9+6+1,15+12+9+7+1,15+12+10+1,15+12+10+2+1,15+12+10+3+1,15+12+10+4+1,15+12+10+5+1,15+12+10+6+1,15+12+10+7+1,16+1,16+2+1,16+3+1,16+4+1,16+5+1,16+6+1,16+7+1,16+8+1,16+8+2+1,16+8+3+1,16+8+4+1,16+8+5+1,16+8+6+1,16+8+7+1,16+9+1,16+9+2+1,16+9+3+1,16+9+4+1,16+9+5+1,16+9+6+1,16+9+7+1,16+10+1,16+10+2+1,16+10+3+1,16+10+4+1,16+10+5+1,16+10+6+1,16+10+7+1,17+1,17+2+1,17+3+1,17+4+1,17+5+1,17+6+1,17+7+1,17+8+1,17+8+2+1,17+8+3+1,17+8+4+1,17+8+5+1,17+8+6+1,17+8+7+1,17+9+1,17+9+2+1,17+9+3+1,17+9+4+1,17+9+5+1,17+9+6+1,17+9+7+1,17+10+1,17+10+2+1,17+10+3+1,17+10+4+1,17+10+5+1,17+10+6+1,17+10+7+1,17+11+1,17+11+2+1,17+11+3+1,17+11+4+1,17+11+5+1,17+11+6+1,17+11+7+1,17+11+8+1,17+11+8+2+1,17+11+8+3+1,17+11+8+4+1,17+11+8+5+1,17+11+8+6+1,17+11+8+7+1,17+11+9+1,17+11+9+2+1,17+11+9+3+1,17+11+9+4+1,17+11+9+5+1,17+11+9+6+1,17+11+9+7+1,17+11+10+1,17+11+10+2+1,17+11+10+3+1,17+11+10+4+1,17+11+10+5+1,17+11+10+6+1,17+11+10+7+1,17+12+1,17+12+2+1,17+12+3+1,17+12+4+1,17+12+5+1,17+12+6+1,17+12+7+1,17+12+8+1,17+12+8+2+1,17+12+8+3+1,17+12+8+4+1,17+12+8+5+1,17+12+8+6+1,17+12+8+7+1,17+12+9+1,17+12+9+2+1,17+12+9+3+1,17+12+9+4+1,17+12+9+5+1,17+12+9+6+1,17+12+9+7+1,17+12+10+1,17+12+10+2+1,17+12+10+3+1,17+12+10+4+1,17+12+10+5+1,17+12+10+6+1,17+12+10+7+1,17+13+1,17+13+2+1,17+13+3+1,17+13+4+1,17+13+5+1,17+13+6+1,17+13+7+1,17+13+8+1,17+13+8+2+1,17+13+8+3+1,17+13+8+4+1,17+13+8+5+1,17+13+8+6+1,17+13+8+7+1,17+13+9+1,17+13+9+2+1,17+13+9+3+1,17+13+9+4+1,17+13+9+5+1,17+13

+9+6+1,17+13+9+7+1,17+13+10+1,17+13+10+2+1,17+13+10+3+1,17+13+10+4+1,17+13+10+5+1,17+13+10+6+1,17+13+10+7+1,17+13+11+1,17+13+11+2+1,17+13+11+3+1,17+13+11+4+1,17+13+11+5+1,17+13+11+6+1,17+13+11+7+1,17+13+11+8+1,17+13+11+8+2+1,17+13+11+8+3+1,17+13+11+8+4+1,17+13+11+8+5+1,17+13+11+8+6+1,17+13+11+8+7+1,17+13+11+9+1,17+13+11+9+2+1,17+13+11+9+3+1,17+13+11+9+4+1,17+13+11+9+5+1,17+13+11+9+6+1,17+13+11+9+7+1,17+13+11+10+1,17+13+11+10+2+1,17+13+11+10+3+1,17+13+11+10+4+1,17+13+11+10+5+1,17+13+11+10+6+1,17+13+11+10+7+1,17+13+12+1,17+13+12+2+1,17+13+12+3+1,17+13+12+4+1,17+13+12+5+1,17+13+12+6+1,17+13+12+7+1,17+13+12+8+1,17+13+12+8+2+1,17+13+12+8+3+1,17+13+12+8+4+1,17+13+12+8+5+1,17+13+12+8+6+1,17+13+12+8+7+1,17+13+12+9+1,17+13+12+9+2+1,17+13+12+9+3+1,17+13+12+9+4+1,17+13+12+9+5+1,17+13+12+9+6+1,17+13+12+9+7+1,17+13+12+10+1,17+13+12+10+2+1,17+13+12+10+3+1,17+13+12+10+4+1,17+13+12+10+5+1,17+13+12+10+6+1,17+13+12+10+7+1,17+14+1,17+14+2+1,17+14+3+1,17+14+4+1,17+14+5+1,17+14+6+1,17+14+7+1,17+14+8+1,17+14+8+2+1,17+14+8+3+1,17+14+8+4+1,17+14+8+5+1,17+14+8+6+1,17+14+8+7+1,17+14+9+1,17+14+9+2+1,17+14+9+3+1,17+14+9+4+1,17+14+9+5+1,17+14+9+6+1,17+14+9+7+1,17+14+10+1,17+14+10+2+1,17+14+10+3+1,17+14+10+4+1,17+14+10+5+1,17+14+10+6+1,17+14+10+7+1,17+14+11+1,17+14+11+2+1,17+14+11+3+1,17+14+11+4+1,17+14+11+5+1,17+14+11+6+1,17+14+11+7+1,17+14+11+8+1,17+14+11+8+2+1,17+14+11+8+3+1,17+14+11+8+4+1,17+14+11+8+5+1,17+14+11+8+6+1,17+14+11+8+7+1,17+14+11+9+1,17+14+11+9+2+1,17+14+11+9+3+1,17+14+11+9+4+1,17+14+11+9+5+1,17+14+11+9+6+1,17+14+11+9+7+1,17+14+11+10+1,17+14+11+10+2+1,17+14+11+10+3+1,17+14+11+10+4+1,17+14+11+10+5+1,17+14+11+10+6+1,17+14+11+10+7+1,17+14+12+1,17+14+12+2+1,17+14+12+3+1,17+14+12+4+1,17+14+12+5+1,17+14+12+6+1,17+14+12+7+1,17+14+12+8+1,17+14+12+8+2+1,17+14+12+8+3+1,17+14+12+8+4+1,17+14+12+8+5+1,17+14+12+8+6+1,17+14+12+8+7+1,17+14+12+9+1,17+14+12+9+2+1,17+14+12+9+3+1,17+14+12+9+4+1,17+14+12+9+5+1,17+14+12+9+6+1,17+14+12+9+7+1,17+14+12+10+1,17+14+12+10+2+1,17+14+12+10+3+1,17+14+12+10+4+1,17+14+12+10+5+1,17+14+12+10+6+1,17+14+12+10+7+1,17+15+1,17+15+2+1,17+15+3+1,17+15+4+1,17+15+5+1,17+15+6+1,17+15+7+1,17+15+8+1,17+15+8+2+1,17+15+8+3+1,17+15+8+4+1,17+15+8+5+1,17+15+8+6+1,17+15+8+7+1,17+15+9+1,17+15+9+2+1,17+15+9+3+1,17+15+9+4+1,17+15+9+5+1,17+15+9+6+1,17+15+9+7+1,17+15+10+1,17+15+10+2+1,17+15+10+3+1,17+15+10+4+1,17+15+10+5+1,17+15+10+6+1,17+15+10+7+1,17+15+11+1,17+15+11+2+1,17+15+11+3+1,17+15+11+4+1,17+15+11+5+1,17+15+11+6+1,17+15+11+7+1,17+15+11+8+1,17+15+11+8+2+1,17+15+11+8+3+1,17+15+11+8+4+1,17+15+11+8+5+1,17+15+11+8+6+1,17+15+11+8+7+1,17+15+11+9+1,17+15+11+9+2+1,17+15+11+9+3+1,17+15+11+9+4+1,17+15+11+9+5+1,17+15+11+9+6+1,17+15+11+9+7+1,17+15+11+10+1,17+15+11+10+2+1,17+15+11+10+3+1,17+15+11+10+4+1,17+15+11+10+5+1,17+15+11+10+6+1,17+15+11+10+7+1,17+15+12+1,17+15+12+2+1,17+15+12+3+1,17+15+12+4+1,17+15+12+5+1,17+15+12+6+1,17+15+12+7+1,17+15+12+8+1,17+15+12+8+2+1,17+15+12+8+3+1,17+15+12+8+4+1,17+15+12+8+5+1,17+15+12+8+6+1,17+15+12+8+7+1,17+15+12+9+1,17+15+12+9+2

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

[0053] 于以上列表中,数字系指根据上文所提供的其编号的实施例,然而「+」指示与另一实施例的相依性。不同个别化实施例系由逗号分开。换言之,例如,「17+16+7+1」系指依从于实施例16),依从于实施例7),依从于实施例1)的实施例17),即,实施例「17+16+7+1」对应于根据实施例1)的式(I)化合物,其进一步由实施例7)、16)及17)的所有特征限制。

[0054] 19) 另一实施例系关于根据实施例1)的式(I)化合物,其系选自下列化合物:

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-乙炔基苄基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-苄乙基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

甲酰胺；

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(异唑-4-基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯呋喃-2-基)甲基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((2-吗啉基噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-

N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((4-甲基嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-

N-((2-甲基噻吩-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,6-二甲氧基苄基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺。

20)除了列于实施例19)的化合物,根据实施例1)的化合物系选自下列化合物:

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-

甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-甲氧基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-甲基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(甲氧基-d3)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

喃-2-甲酰胺；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二溴苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺；

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(5-溴-2-甲基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-

6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-二氯-5-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-吗啉基-2-侧氧基乙氧基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-4-(4-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氰基-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,4-二氟-5-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2,3-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基

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

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

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

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

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

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

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环庚基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-吗啉基-2-侧氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯啉-1-基)-2-侧氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯啉-1-基)-2-侧氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-侧氧基乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-3-(2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-侧氧基乙氧基)-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((3,5-二氯苯基)((1S,2S)-2-羟基环己基)胺甲酰基)-5-羟基-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-3-基)氧基)乙酸;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-3-

(2-羟基乙氧基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-吗啉基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺;及

(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-((3-羟基丙基)胺基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺。

[0055] 根据实施例1)至20)的式(I)化合物及其医药上可接受的盐可用作药剂,例如,呈针对经肠(诸如尤其口服,例如,呈锭剂或胶囊的形式)或非经肠施用(包括局部施用或吸入)的医药组合物的形式。

[0056] 医药组合物的制备可以任何熟习此项技术者熟悉的方式(参见,例如,Remington, The Science and Practice of Pharmacy,第21版,(2005),第5部分,[Pharmaceutical Manufacturing][由Lippincott Williams&Wilkins出版])藉由以下来实现:将所述式(I)化合物或其医药上可接受的盐,视情况与其他治疗上有价值物质组合,与适宜无毒惰性治疗上兼容固体或液体载剂物质及若所需,则寻常医药佐剂一起成为盖仑制剂投药形式。

[0057] 本发明亦系关于一种预防或治疗本文中所提及的疾病或病症的方法,其包括向个体施用医药活性量的根据实施例1)至20)的式(I)化合物。于本发明的子实施例中,所施用的量包括1mg/天与1000mg/天之间。

[0058] 为免存疑,若化合物经描述为可用于预防或治疗某些疾病,则此等化合物同样适用于制备用于预防或治疗该等疾病的药剂。同样,此等化合物亦适用于预防或治疗此等疾病的方法中,该方法包括向有需要个体(哺乳动物,尤其人类)施用有效量的此化合物。

[0059] 21)另一实施例系关于如实施例1)至20)中任一项中所定义的式(I)化合物,其可用于预防或治疗与半乳凝素-3结合至天然配位体相关的疾病及病症。

[0060] 与半乳凝素-3结合至天然配位体相关的此等疾病及病症尤其为其中抑制Gal-3的生理活性系有用的疾病及病症,诸如其中Gal-3受体参与,涉及疾病的病因学或病理学,或以其他方式与疾病的至少一种症状相关联的疾病。

[0061] 特定言的,与半乳凝素-3结合至天然配位体相关的疾病或病症可经定义为包括以下:

- 器官纤维化,包括:

- 肺(lung/pulmonary)纤维化的所有形式,包括纤维化间质性肺病的所有形式,尤其特发性肺纤维化(或者称作隐源性纤维化肺泡炎);继发于全身性发炎性疾病,诸如类风湿性关节炎、硬皮病(全身性硬化,SSc)、狼疮(全身性红斑狼疮,SLE)、多肌炎或混合型结缔组织病(MCTD)的肺纤维化;继发于结节病的肺纤维化;医源性肺纤维化,包括放射诱导的纤维化、硅肺病诱导的肺纤维化、石棉诱导的肺纤维化及胸膜纤维化;

- 肾(renal/kidney)纤维化,包括由以下引起/与以下相关联的肾纤维化:慢性肾病(CKD)、(急性或慢性)肾衰竭、小管间质性肾炎、及/或慢性肾病变,诸如(原发性)肾小球性肾炎及继发于全身性发炎性疾病(诸如SLE或SSc、糖尿病、局灶节段性肾小球硬化、IgA肾病、高血压、肾同种异体移植及奥尔伯特症候群(Alport syndrome))的肾小球性肾炎;

➤ 肝 (liver/hepatic) 纤维化的所有形式 (与门静脉高压相关或不相关), 包括肝硬化、酒精诱导的肝纤维化、非酒精性脂肪肝炎、胆管损伤、原发性胆汁性肝硬化 (亦称作原发性胆汁性胆管炎)、感染或病毒诱导的肝纤维化 (例如, 慢性HCV感染) 及自体免疫肝炎;

➤ 心脏 (heart/cardiac) 纤维化的所有形式, 包括与心血管疾病、心脏衰竭、法布瑞氏病 (Fabry disease)、CKD、糖尿病、高血压或高胆固醇血症相关的心脏纤维化;

➤ 肠纤维化, 包括继发于SSc的肠纤维化及放射诱导的肠纤维化;

➤ 皮肤纤维化, 包括SSc及皮肤疤痕;

➤ 头颈纤维化, 包括放射诱导的头颈纤维化;

➤ 眼/角膜纤维化, 包括疤痕 (例如, 雷射辅助原位角膜重塑术或小梁切除术的后遗症);

➤ 肥厚性疤痕及瘢痕瘤, 包括烧伤诱导或手术肥厚性疤痕及瘢痕瘤;

➤ 器官移植 (包括角膜移植) 的纤维化后遗症;

➤ 及其他纤维化疾病, 包括子宫内膜异位、脊髓纤维化、骨髓纤维化、血管周围及动脉纤维化; 以及瘢痕组织的形成、佩罗尼氏病 (Peyronie's disease)、腹部或肠黏连、膀胱纤维化、鼻通道纤维化及由纤维母细胞介导的纤维化;

• (急性或慢性) 肝疾病及病症, 包括急性及慢性病毒性肝炎; 由关节炎及血管炎引起/与的相关的肝硬化; 由关节炎、心肌炎、糖尿病或神经病症状引起/与的相关的代谢性肝病; 由高脂血症、发炎性肠病 (IBD) 或溃疡性结肠炎引起/与的相关的胆汁郁积病; 肝肿瘤; 由乳糜泻、自体免疫溶血性贫血、IBD、自体免疫甲状腺炎、溃疡性结肠炎、糖尿病、肾小球性肾炎、心包炎、甲状腺功能亢进、多肌炎、舍尔根氏 (Sjörgen) 症候群、脂膜炎、肺泡炎或酒精性脂肪变性引起/与的相关的自体免疫肝炎及肝硬化; 与痴呆相关的肝硬化; 与外周神经病变相关的肝硬化; 由口或食道癌引起/与的相关的肝硬化; 由肥胖症、代谢症候群或2型糖尿病引起/与的相关的非酒精性脂肪肝病 (尤其非酒精性脂肪性肝炎); 肝血管病症 (包括布加氏 (Budd-Chiari) 症候群、门静脉血栓形成、肝窦阻塞症候群); 急性及慢性肝衰竭 (与门静脉高压相关或不相关); 肝功能减退;

• 急性肾损伤及慢性肾病 (CKD) [尤其1至5阶段的CKD, 如由肾病改善总体结果 (Kidney Disease Improving Global Outcomes/KDIGO) 指南所定义], 特定言的以下CKD (尤其此等阶段): 由心脏疾病引起/与的相关 (亦称作心-肾症候群1型及2型), 或由高血压引起/与的相关, 或由糖尿病引起/与的相关 (亦称作糖尿病性肾病 (DKD), 包括与高血压相关的DKD), 其中此等糖尿病尤其为1型或2型糖尿病), 或由发炎性疾病及病症 (诸如肾小球性肾炎及继发于全身性发炎性疾病 (诸如SLE或SSc) 的肾小球性肾炎、小管间质性肾炎、血管炎、败血症、尿道感染) 引起/与的相关, 或由多囊性肾病引起/与的相关, 或由阻塞性肾病变 (包括结石、良性前列腺增生、前列腺癌、腹膜后骨盆肿瘤) 引起/与的相关, 或由与神经病变性膀胱疾病相关的症状引起/与的相关; 以及急性及慢性肾衰竭;

• 心血管疾病及病症 (包括由高血压、高胆固醇血症、糖尿病、发炎、肥胖症、老龄化引起/与的相关的动脉粥样硬化; 由高血压、高胆固醇血症、糖尿病、老龄化引起/与的相关的外周动脉病; 深静脉血栓形成; 由肥胖症或癌症引起/与的相关的肺栓塞; 由老龄化、高

血压、马凡氏 (Marfan) 症候群、先天性心脏病、发炎性或感染性病症引起/与的相关的主动脉瘤及剥离;由高血压、心房颤动、高胆固醇血症、糖尿病、老龄化引起/与的相关的脑血管疾病;由高血压、高胆固醇血症、糖尿病、老龄化或CKD (尤其1至5阶段的CKD, 如由肾病改善总体结果 (KDIGO) 指南所定义) 引起/与的相关的冠心病;由细菌感染引起/与的相关的风湿性心脏病;心血管肿瘤;心肌病及心律失常;心脏瓣膜病 (包括瓣膜钙化及退化性主动脉瓣狭窄);由感染、心炎、肾小球性肾炎、癌症引起/与的相关的发炎性心脏病;心脏衰竭 (HF), 经定义为尤其包括充血性HF, 特定言的包括收缩性HF/射血分数减少型HF (HFrEF) 及舒张性HF/射血分数保留型HF (HFpEF));

- 间质性肺疾病及病症 (包括抽烟相关的间质性肺病、与慢性阻塞性肺病相关/由的引起的间质性肺病、与胶原血管病相关的间质性肺炎 (包括通常间质性肺炎) 或肺炎);

- 细胞增生性疾病及癌症 (包括实体肿瘤、实体肿瘤转移、癌、肉瘤、骨髓瘤 (及多发性骨髓瘤)、白细胞、淋巴瘤、癌症的混合类型、血管纤维瘤、卡波西氏 (Kaposi's) 肉瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、脊髓肿瘤及癌细胞的侵袭转移);

- 发炎性及自体免疫疾病及病症, 包括慢性及急性发炎性及自体免疫疾病及病症 (特定言的包括败血症、Q-热病、哮喘、类风湿性关节炎、多发性硬化症、SLE、SSc、多肌炎、斑块状牛皮癣 (包括由NASH引起/与的相关的牛皮癣)、异位性皮肤炎、发炎性肾病 (诸如肾病) (包括糖尿病性肾病、肾小球性肾炎、小管间质性肾炎)、发炎性心脏病、发炎性肺相关疾病、发炎性肝相关疾病、糖尿病 (1型或2型) 及糖尿病相关疾病 (诸如糖尿病性血管病、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性外周神经病或皮肤相关病状)、病毒性脑炎、及COVID-19及其后遗症);

- 胃肠道疾病及病症 (包括肠激躁症候群 (IBS)、发炎性肠病 (IBD)、胃炎及异常胰液分泌);

- 胰疾病及病症 (包括胰炎, 例如, 与囊性纤维化相关);

- 异常血管生成相关的疾病及病症 (包括动脉阻塞);

- 脑相关疾病及病症 (包括中风及脑出血);

- 神经病变性疼痛及外周神经病;

- 眼部疾病及病症 (包括干眼病 (干眼症候群)、黄斑变性 (与年龄相关的AMD)、糖尿病相关疾病 (糖尿病性视网膜病)、增生性玻璃体视网膜病 (PVR)、瘢痕性类天疱疮、及青光眼 (包括与升高的眼内压力相关的青光眼, 及于青光眼滤过手术后的眼部疤痕)、及角膜血管生成/新血管形成); 及

- 移植排斥, 包括移植器官 (诸如肾、肝、心脏、肺、胰、角膜及皮肤) 的排斥; 由造血干细胞移植带来的移植物抗宿主病; 慢性同种异体移植排斥及慢性同种异体移植血管病变; 及此移植排斥的后遗症。

[0062] 22) 另一实施例系关于式 (I) 化合物用于根据实施例21) 的用途, 其中该等化合物系用于预防或治疗器官纤维化, 包括肝纤维化、肾纤维化、肺纤维化、心脏纤维化、眼睛/角膜纤维化及皮肤纤维化; 以及肠纤维化、头颈纤维化、肥厚性疤痕及瘢痕瘤; 及器官移植的纤维化后遗症。

[0063] 23) 另一实施例系关于式 (I) 化合物用于根据实施例21) 的用途, 其中该等化合物系用于预防或治疗心血管疾病及病症。

[0064] 24) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗急性肾损伤及慢性肾病(CKD)。

[0065] 25) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗(急性或慢性)肝疾病及病症。

[0066] 26) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗间质性肺疾病及病症。

[0067] 27) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗眼部疾病及病症。

[0068] 28) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗细胞增生性疾病及癌症。

[0069] 29) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗慢性或急性发炎性及自体免疫疾病及病症。

[0070] 30) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗胃肠道疾病及病症。

[0071] 31) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗胰疾病及病症。

[0072] 32) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗异常血管生成相关的疾病及病症。

[0073] 33) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗脑相关的疾病及病症。

[0074] 34) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于预防或治疗神经病变性疼痛及外周神经病。

[0075] 35) 另一实施例系关于式(I)化合物用于根据实施例21)的用途,其中该等化合物系用于治疗移植排斥。

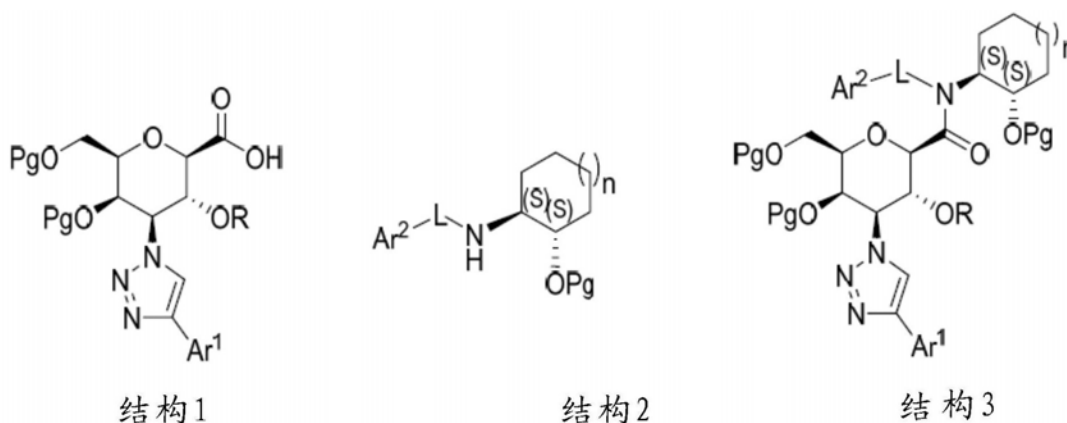
#### 【实施方式】

[0076] 制备式(I)化合物:

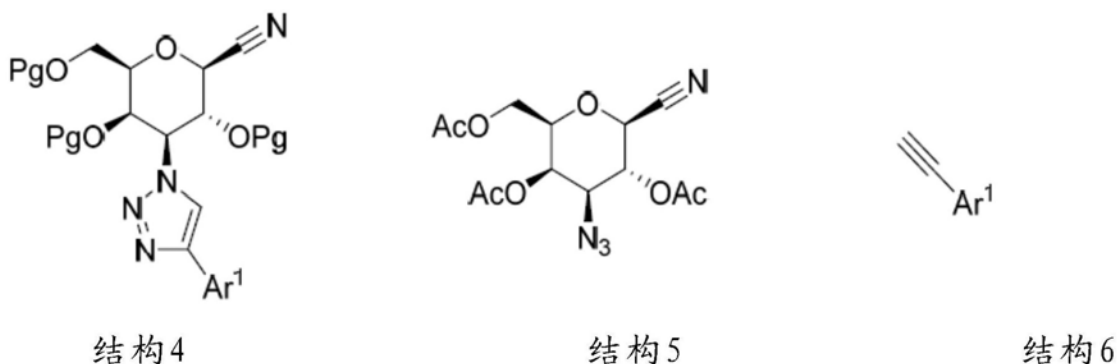
式(I)化合物可藉由熟知的文献方法,藉由以下提供的方法,藉由以下实验部分中提供的方法或藉由类似方法制备。最佳反应条件可随所用的特定反应物或溶剂变化,但是此等条件可由熟习此项技术者藉由常规优化程序确定。于一些情况下,进行下列反应图及/或反应步骤的顺序可变化以促进反应或避免非所需副产物。于以下概述的反应的一般顺序中,整数n及一般基团 $R^1$ 、L、 $Ar^1$ 及 $Ar^2$ 系如针对式(I)所定义。本文中使用的其他缩略语经明确定义,或如实验部分中所定义。于一些情况下,一般基团 $R^1$ 、L、 $Ar^1$ 及 $Ar^2$ 可与以下反应图中所例示的组装不兼容及因此将需要使用保护基(Pg)。保护基的使用系此项技术中熟知(参见,例如,「Protective Groups in Organic Synthesis」,T.W.Greene,P.G.M.Wuts,Wiley-Interscience,1999)。出于此讨论的目的,应假设此等保护基视需要在现场。于一些情况下,最终产物可(例如)藉由操作取代基进一步改性以得到新颖最终产物。此等操作可包括(但不限于)还原、氧化、烷基化、乙酰化、水解及过渡金属催化的交联反应,该等反应通常为熟习此项技术者已知。所获得的化合物亦可以本身已知方式转化成盐,尤其医药上可接受的盐。

[0077] 本发明的式(I)化合物可根据以下概述的反应的一般顺序制备。仅描述导致式(I)化合物的少量合成可能性。

[0078] 式(I)化合物藉由将结构1的化合物(其中R为氢、适宜保护基(Pg)或R<sup>1</sup>(如式(I)中所定义))与结构2的化合物偶合以得到结构3来制备。该偶合反应系使用标准肽偶合条件(诸如DCC、HOBT或T3P)在存在碱(诸如TEA或DIPEA)下于适宜溶剂(诸如DCM或DMF或其混合物)中进行。或者,可使用POCl<sub>3</sub>与吡啶作为碱。于结构2及3中,Pg为适宜保护基,诸如乙酰基、三甲基甲硅烷基(TMS)或第三丁基二甲基甲硅烷基(TBS)或苄基,其为熟习此项技术者熟知。结构1的位置4及6中的羟基可利用环状保护基(诸如亚异丙基、亚苄基或双第三丁基甲硅烷基)保护。R为氢、适宜保护基(Pg)或R<sup>1</sup>(如式(I)中所定义)。然后将结构3的化合物脱去保护基以得到式(I)化合物。

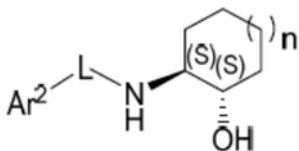


[0079] 于Pg表示酰基保护基的情况下,此保护基可在标准条件下,例如,藉由水或醇,在存在或不存在另外溶剂(诸如THF、二恶烷等)下及在存在碱(诸如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、LiOH)下裂解。于此保护基表示苄基的情况下,该保护基可(例如)藉由氢在存在触媒(诸如Pd/C、含PtO<sub>2</sub>的甲醇、EA、THF等或其混合物)下,或藉由BBr<sub>3</sub>于溶剂(诸如DCM)中裂解。于此保护基为TMS或TBS的情况下,该保护基系使用氟化物离子,诸如HF的TBAF于吡啶中裂解。或者,在温和酸性条件(诸如乙酸水溶液)下在室温与回流之间的温度下移除甲硅烷基保护基。于其中Pg为环状保护基(诸如伸异丙基、伸苄基及伸双第三丁基甲硅烷基)的情况下,该裂解可使用乙酸或TFA水溶液在酸性条件下进行。



[0080] 结构1的化合物藉由使用酸性(浓HCl)或碱性(NaOH)水溶液条件在20℃与100℃之间的温度下将结构4中的腈官能基水解成羧酸,接着将游离羟基进行适宜保护或修饰来制备。结构4继而(例如)藉由使结构5的化合物与结构6的化合物在存在CuI及DIPEA下于溶剂(诸如THF或DMF)中反应获得(Click Chemistry in Glycoscience: New Development and

Strategies, 第1版, 2013, John Wiley&Sons), 或者该反应可在市售连续流动反应器 (Vapourtec) 上使用铜线圈于溶剂 (诸如THF) 中运行。结构6的化合物系可市面上购得或可根据熟习此项技术者已知的程序制备 (Synthesis 2011, 22, 3604-3611)。结构5的化合物可自对应古洛糖呋喃糖衍生物通过熟习此项技术者熟知的方法制备 (Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67; Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 1911-2013)。



结构7

[0081] 结构2的化合物系藉由在标准条件下将结构7的化合物用适宜基于甲硅烷基的保护基保护获得。结构7的化合物系藉由 (1S, 2S) - 反式-2-胺基环己醇或 (1S, 2S) - 反式-2-胺基环庚醇 (例如) 藉由使用适宜羰基组分及还原剂 (诸如NaB(OAc)<sub>3</sub>H或NaCNBH<sub>3</sub>) 于适宜溶剂 (诸如DCM、MeOH、THF、DMF或其混合物) 中还原胺化的官能化而获得。或者, 结构7的化合物系藉由使环氧环己烷或环氧环庚烷与胺反应而获得。此反应产生外消旋反式-胺基醇或当利用适宜触媒 (诸如于Org. Lett. 2014, 16, 2798-2801中所报导) 进行时, 产生对映异构体富集的衍生物。于结构7的化合物系呈外消旋形式使用的情况下, 结构3或式1的非对映异构体可于与结构1的化合物偶合后使用熟习此项技术者熟知的技术 (诸如对掌性制备型HPLC或SiO<sub>2</sub>上的管柱层析法) 分离。

[0082] 无论何时呈立体异构体的混合物的形式获得式 (I) 化合物, 该等立体异构体可藉由制备型HPLC使用非对掌性或对掌性固定相, 诸如Waters XBridge C18, 10 $\mu$ m OBD, 30x75mm, 或Daicel ChiralCel OJ-H (5至10 $\mu$ m) 管柱, 各自为Daicel ChiralPak IH (5 $\mu$ m) 或AS-H (5 $\mu$ m) 或IB (5 $\mu$ m) 管柱分离。对掌性HPLC的典型条件为溶离剂A (CO<sub>2</sub>) 及溶离剂B (DCM/MeOH, 含0.1% Et<sub>2</sub>NH的EtOH, MeOH, EtOH) 的等浓度混合物, 在0.8至160mL/min的流率下。

#### [0083] 实验部分

下列实例说明本发明, 但是根本不限其范围。

[0084] 所有温度系以 $^{\circ}$ C指定。可市面上购得的起始物质按接收时原样使用无需进一步纯化。除非另有指定, 否则所有反应系在氮气或氩气氛围下进行。化合物系藉由急骤层析法在硅胶 (Biotage) 上, 藉由制备型TLC (来自Merck的TLC-板, 硅胶60F<sub>254</sub>) 或藉由制备型HPLC纯化。本发明中所述的化合物系藉由<sup>1</sup>H-NMR (Bruker Avance II, 400MHz Ultra Shield<sup>TM</sup>或Brooker Avance III HD, Ascend 500MHz); 化学位移系相对于所用的溶剂以ppm提供; 多重性: s=单重, d=双重, t=三重, q=四重, quint=五重, hex=六重, hept=七重, m=多重, br=宽, 耦合常数系以Hz及/或藉由LCMS (滞留时间t<sub>R</sub>系以分钟提供; 针对质谱获得的分子量系以g/mol提供) 使用下列条件表征。

#### [0085] 所用的表征方法:

LC-MS滞留时间已使用下列溶离条件获得:

A) LC-MS (A):

在40 $^{\circ}$ C下恒温的Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 $\mu$ m, 2.1x50mm管柱。两种溶离溶剂系如下: 溶剂A=水+0.04% TFA; 溶剂B=乙腈。溶离剂流率为0.8mL/min及呈自开始溶离的时间t

的函数的溶离混合物比率的特征概述于下表中(在两个连续时间点之间使用线性梯度)：

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

检测:UV在210nm下。

[0086] B) LC-MS (B) :

在40℃下恒温的Waters BEH C18,1.8 $\mu$ m,1.2\*50mm管柱。两种溶离溶剂系如下:A=水+13mM NH<sub>4</sub>OH;溶剂B=乙腈。溶离剂流率为0.8mL/min及呈自开始溶离的时间t的函数的溶离混合物比率的特征概述于下表中(在两个连续时间点之间使用线性梯度)：

t (min)	0	0.01	1.20	1.90	2.00
溶剂A (%)	95	95	5	5	95
溶剂B (%)	5	5	95	95	5

检测:UV在210nm下。

[0087] D) LC-MS (D) :

在60℃下恒温的来自Waters的Acquity UPLC CSH C18 1.7 $\mu$ m,2.1x50mm管柱。两种溶离溶剂系如下:溶剂A=水+0.05%甲酸;溶剂B=乙腈。溶离剂流率为1mL/min及呈自开始溶离的时间t的函数的溶离混合物比率的特征概述于下表中(在两个连续时间点之间使用线性梯度)：

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

检测:UV 214nm。

[0088] E) LC-MS (E) :

在60℃下恒温的来自Waters的Acquity UPLC CSH C18 1.7 $\mu$ m,2.1x50mm管柱。两种溶离溶剂系如下:溶剂A=水+0.05%甲酸;溶剂B=乙腈+0.045%甲酸。溶离剂流率为1mL/min及呈自开始溶离的时间t的函数的溶离混合物比率的特征概述于下表中(在两个连续时间点之间使用线性梯度)：

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

检测:UV 214nm

[0089] 已使用下文中所述的条件进行制备型LC-MS的纯化。

[0090] C) 制备型LC-MS (I) :

使用Waters管柱(Waters XBridge C18,10 $\mu$ m OBD,30x75mm)。两种溶离溶剂系如下:溶剂A=水+0.5%的25%NH<sub>4</sub>OH的水溶液;溶剂B=乙腈。溶离剂流率为75mL/min及呈自开始溶离的时间t的函数的溶离混合物比率的特征概述于下表中(在两个连续时间点之间使用线性梯度)：

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶剂A (%)	90	90	5	5	90	90

溶剂B(%)	10	10	95	95	10	10
--------	----	----	----	----	----	----

检测210nm。

[0091] 缩略语(如本文中所用):

ABTS	2,2'-次偶氮基-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)
AcOH	乙酸
aq.	水溶液
Bu	丁基(诸如于nBuLi=正丁基锂)
Ca	约
CC	在二氧化硅上的管柱层析法
conc.	浓缩
CSA	10-樟脑磺酸
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DIPEA	N-乙基二异丙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EA	乙酸乙酯
EDC HCl	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
eq	(莫耳)当量
Et	乙基
EtOH	乙醇
Et <sub>2</sub> O	乙醚
FC	急骤层析法
h	小时
HATU	1-[双(二甲胺基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物 六氟磷酸盐
Hept	庚烷
HOBt	1-羟基苯并三唑水合物
HPLC	高效液相层析法
hv	高真空
LAH	氢化铝锂
LDA	二异丙酰胺锂
LC	液相层析法
M	莫耳浓度[ $\text{mol L}^{-1}$ ]
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇



氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-3,5-二酯

将中间体1 (10000mg, 26.5mmol, 1eq) 溶解于硝基甲烷 (4体积) (40mL) 中及历时30分钟分部分添加三甲基甲硅烷基氰化物98% (10.2mL, 79.6mmol, 3eq) 及三氟化硼合乙醚 (3.93mL, 31.8mmol, 1.2eq)。将温度利用水浴保持在35℃以下。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物分配在水 (400mL)、饱和碳酸氢盐溶液 (100mL) 与TBME (300mL) 之间。将水相再用TBME (200mL) 萃取一次及将有机相用水/盐水 (约5:1) 及盐水洗涤两次, 经MgSO<sub>4</sub>干燥。将TBME在Rotavap上在20℃下蒸发。将粗制中间体藉由在SiO<sub>2</sub> (填充3/4的150mL滤筒, DCM/TBME10:1) 上过过滤纯化。将中间体立即用于下个步骤。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ: 5.47 (dd, J<sup>1</sup>=0.7Hz, J<sup>2</sup>=3.2Hz, 1H), 5.17 (t, J=10.3Hz, 1H), 5.04 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.22 (dd, J<sup>1</sup>=3.2Hz, J<sup>2</sup>=10.4Hz, 1H), 4.15 (ddd, J<sup>1</sup>=0.8Hz, J<sup>2</sup>=4.5Hz, J<sup>3</sup>=7.2Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.97 (dd, J<sup>1</sup>=7.4Hz, J<sup>2</sup>=11.7Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 2.04 (s, 3H)

[0094] 中间体3a: 二乙酸 (2R, 3R, 4R, 5R, 6S) -2- (乙酰氧基甲基) -6- 氰基-4- (4- (3, 4, 5-三氟苯基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-3, 5-二酯

将中间体2溶解于DMF (80mL) 中及在N<sub>2</sub>下添加5-乙炔基-1, 2, 3-三氟苯 (312mg, 21.2mmol, 0.8eq)、DIPEA (13.6mL, 79.6mmol, 3eq) 及CuI (505mg, 2.65mmol, 0.1eq)。将黄色混合物在室温下搅拌1小时。放热。将黄色溶液缓慢倒在水 (800mL) 上及搅拌10分钟。过滤掉米色沉淀及遗弃滤液。将米色固体用MeOH洗涤及然后溶解于EA (300mL) 中及搅拌10分钟。过滤掉精细Cu残余物及将滤液用NH<sub>4</sub>Cl溶液 (半饱和) 及盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥及浓缩。将残余物用MeOH (约100mL) 研磨, 过滤及在高真空下干燥, 以得到呈米色固体的所需中间体3a。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.85 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 5.64 (dd, J<sub>1</sub>=3.1Hz, J<sub>2</sub>=11.0Hz, 1H), 5.51 (dd, J<sub>1</sub>=0.7Hz, J<sub>2</sub>=3.0Hz, 1H), 5.24 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.94 (m, 3H)。LCMS (A): t<sub>R</sub>=0.86min; [M+H]<sup>+</sup>=577.28

[0095] 中间体3b: 二乙酸 (2R, 3R, 4R, 5R, 6S) -2- (乙酰氧基甲基) -6- 氰基-4- (4- (3, 5-二氟苯基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-3, 5-二酯

类似于中间体3a使用适宜炔衍生物 (市售) 制备。LCMS (A): t<sub>R</sub>=0.95min; [M+H]<sup>+</sup>=479.23。

[0096] 中间体3c: 二乙酸 (2R, 3R, 4R, 5R, 6S) -2- (乙酰氧基甲基) -4- (4- (4-氯-3, 5-二氟苯基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -6- 氰基四氢-2H-哌喃-3, 5-二酯

类似于中间体3a使用适宜炔衍生物 (市售) 制备。LCMS (A): t<sub>R</sub>=1.00min; [M+H]<sup>+</sup>=513.28。

[0097] 中间体3d: 二乙酸 (2R, 3R, 4R, 5R, 6S) -2- (乙酰氧基甲基) -6- 氰基-4- (4- (3, 5-二氟-4-甲基苯基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-3, 5-二酯

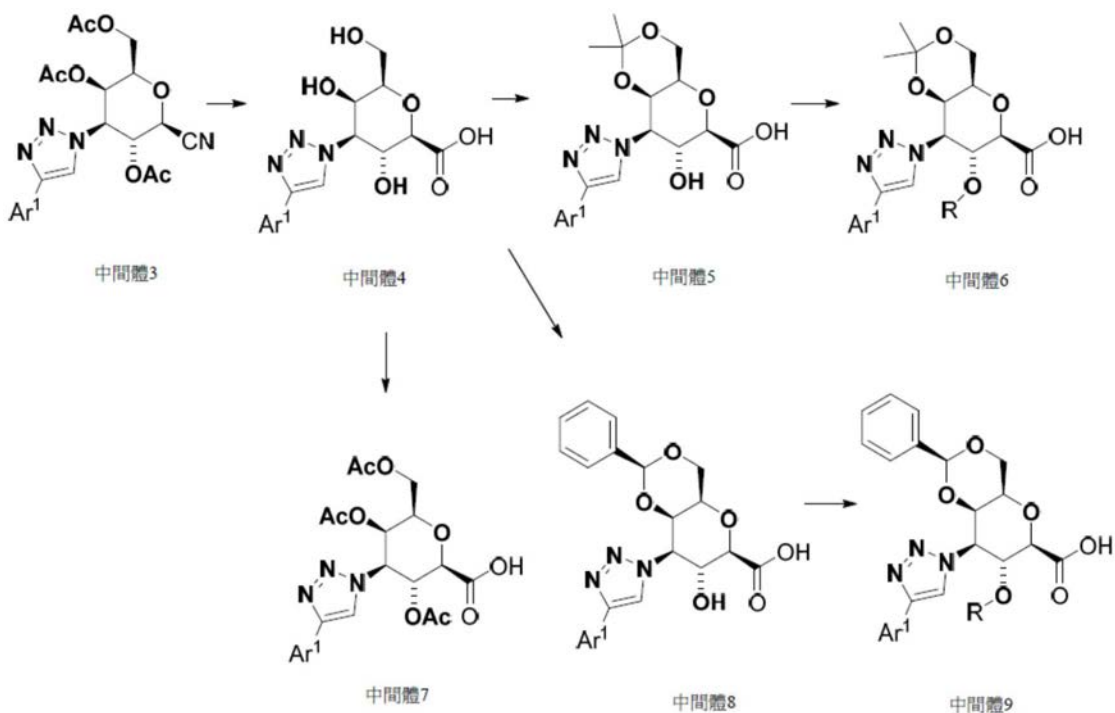
类似于中间体3a使用适宜炔衍生物 (市售) 制备。LCMS (A): t<sub>R</sub>=0.98min; [M+H]<sup>+</sup>=493.26。

[0098] 中间体3e: 二乙酸 (2R, 3R, 4R, 5R, 6S) -2- (乙酰氧基甲基) -6- 氰基-4- (4- (3-氟苯基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-3, 5-二酯

类似于中间体3a使用适宜炔衍生物 (市售) 制备。LCMS (A): t<sub>R</sub>=0.91min; [M+H]<sup>+</sup>=

461.18。

[0099] 中间体3如下反应图中所示经进一步官能化：



中间体4a: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -3,5-二羟基-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酸

将中间体3a (2800mg, 5.64mmol, 1eq) 悬浮于HCl 25% (20.6mL, 169mmol, 30eq) 中及在回流下加热1.5小时。将溶液施加至在水下的MCI®凝胶管柱(约100mL凝胶)。将管柱用水溶离,直至中性pH为止(5个溶离份,40mL)。然后将化合物用H<sub>2</sub>O/MeCN (3:1) 溶离。取40mL的溶离份。将含有产物的溶离份首先于真空中浓缩以移除MeCN及然后冷冻干燥,以得到呈无色固体的标题化合物。

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

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.88-12.90 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.86 (dd,  $J^1 = 6.8\text{Hz}$ ,  $J^2 = 9.1\text{Hz}$ , 2H), 5.43-5.46 (m, 1H), 5.30 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 4.84 (dd,  $J^1 = 3.0\text{Hz}$ ,  $J^2 = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 4.72 (d,  $J = 0.5\text{Hz}$ , 1H), 4.36 (t,  $J = 10.0\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (dd,  $J^1 = 3.0\text{Hz}$ ,  $J^2 = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (d,  $J = 9.4\text{Hz}$ , 1H), 3.71 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 3.48-3.55 (m, 2H)

[0100] 中间体4b: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-2-甲酸

类似于中间体4a制备。LCMS (A) :  $t_R = 0.55\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 371.90$ 。

[0101] 中间体4c: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-2-甲酸

类似于中间体4a制备。LCMS (A) :  $t_R = 0.64\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 406.20$ 。

[0102] 中间体4d: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-2-甲酸

类似于中间体4a制备。LCMS (A) :  $t_R = 0.61\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 386.17$ 。

[0103] 中间体4e: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二

羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-2-甲酸

类似于中间体4a制备。LCMS (A) :  $t_R=0.50\text{min}$ ;  $[M+H]^+=354.11$ 。

[0104] 中间体5a: (4aR,6R,7R,8R)-7-羟基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**喹啉**-6-甲酸

将中间体4a (1780mg, 4.57mmol, 1eq) 溶解于THF (80mL) 中及在室温下添加2,2-二甲氧基丙烷 (1.17mL, 9.14mmol, 2eq), 接着添加PTSA单水合物 (16.1mg, 0.0914mmol, 0.02eq)。

[0105] 将混合物加热至75°C持续1.5小时及使用迪安斯达克 (Dean-Stark) 蒸馏掉20至25mL溶剂。将溶液冷却至室温及然后用EA稀释及用10%柠檬酸溶液、水及盐水洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤及在减压下浓缩, 以得到呈米色固体的标题中间体。

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

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

[0106] 中间体5b: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2,2-二甲基六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**喹啉**-6-甲酸

类似于中间体5a制备。LCMS (A) :  $t_R=0.76\text{min}$ ;  $[M+H]^+=412.29$ 。

[0107] 中间体5c: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2,2-二甲基六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**喹啉**-6-甲酸

类似于中间体5a制备。LCMS (A) :  $t_R=0.84\text{min}$ ;  $[M+H]^+=446.24$ 。

[0108] 中间体5d: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2,2-二甲基六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**喹啉**-6-甲酸

类似于中间体5a制备。LCMS (A) :  $t_R=0.81\text{min}$ ;  $[M+H]^+=426.27$ 。

[0109] 中间体5e: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2,2-二甲基六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**喹啉**-6-甲酸类似于中间体5a制备。LCMS (A) :  $t_R=0.72\text{min}$ ;  $[M+H]^+=394.19$ 。

[0110] 中间体6a: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**喹啉**-6-甲酸

步骤1: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**喹啉**-6-甲酸甲酯

将含于DMF (无水) (14.8mL) 及THF (无水) (29.6mL) 中的中间体5a (3180mg, 7.41mmol, 1eq) 的溶液冷却至0°C及添加二甲基硫酸盐\*99.8% (1.44mL, 15.2mmol, 2.05eq), 接着添加NaH (含于矿物油中的55%分散液) (622mg, 15.6mmol, 2.1eq)。将混合物在0°C下搅拌30分钟及然后在室温下搅拌3小时。将混合物再次冷却至0°C及藉由添加饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液中止。将混合物用水及EA稀释及分离层。将有机层用水及盐水洗涤及将水层用EA再萃取一次。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤及蒸发。将残余物自TBME/庚烷沉淀及过

滤掉无色固体及用少量TBME洗涤及在高真空下干燥。分离呈无色固体的所需甲酯。

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

\*吡啶甲烷可用作亦递送相同产物的试剂。

[0111] 步骤2: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR) -7-甲氧基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**咪唑**-6-甲酸

将来自步骤1的中间体(1546mg, 3.38mmol, 1eq)溶解于THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 3:2:1 (34.1mL)中及在室温下添加氢氧化锂单水合物(217mg, 5.07mmol, 1.5eq)。

[0112] 将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物用水稀释,用0.1N HCl酸化及用EA萃取两次。将有机层用盐水洗涤,合并,经硫酸镁干燥,过滤及浓缩。将残余物于TBME中研磨。过滤掉白色固体及用TBME洗涤及在高真空下干燥,以得到呈无色固体的所需中间体。

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

[0113] 中间体6b: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR) -2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-((三甲基甲硅烷基)氧基)六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**咪唑**-6-甲酸

在0°C下,向含于无水DCM(5mL)中的中间体5a(2000mg, 4.66mmol, 1eq)及2,6-二甲基吡啶(0.192mL, 1.63mmol, 3.5eq)的溶液中逐滴添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯(0.255mL, 1.4mmol, 3eq)。将混合物在0°C下搅拌4.5小时。再次在0°C下添加2,6-二甲基吡啶(1.09mL, 9.32mmol, 2eq)及三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯(1.69mL, 9.32mmol, 2eq)及在0°C下继续搅拌。再次添加2,6-二甲基吡啶(1.09mL, 9.32mmol, 2eq)及三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯(0.506mL, 2.79mmol, 0.6eq)及继续搅拌1小时。将混合物用DCM稀释及用0°C下的水中止。分离层及将有机层用水及盐水洗涤。将有机层在固相分离器上过滤及蒸发。将粗制物在高真空下干燥及使用而无需纯化,由于其不稳定性。

[0114] 中间体6c: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR) -7-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**咪唑**-6-甲酸

在N<sub>2</sub>下,在0°C下,向含于无水DCM(1mL)中的中间体5a(50mg, 0.116mmol, 1eq)的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(0.0274mL, 0.233mmol, 2eq),接着添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基甲硅烷酯(0.03mL, 0.128mmol, 1.1eq)。然后将橙色溶液在0°C下搅拌1.5小时。将混合物在室温下搅拌过夜。再次在0°C下添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基甲硅烷酯(0.0267mL, 0.116mmol, 1eq)及2,6-二甲基吡啶(0.0271mL, 0.233mmol, 2eq)及将混合物在0°C下搅拌1小时。将混合物用10%柠檬酸中止及用DCM萃取两次。将合并的有机层用相分离器干燥及然后在减压下浓缩。将混合物溶解于MeCN/水1/1(1mL)中及用HCOOH(0.5mL)处理。将悬浮液在室温下搅拌1小时及然后过滤。将固体藉由FC使用CombiFlash(4g SiO<sub>2</sub>管柱;梯度:庚烷至庚烷/EA 1/2于15分钟内)纯化,以得到呈无色固体的所需产物。

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

[0115] 中间体6d: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR) -7-乙酰氧基-2,2-二甲基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**咪唑**-6-甲酸

向含于DCM(11.6mL)及TEA(0.648mL, 4.66mmol, 4eq)中的中间体5a(500mg, 1.16mmol, 1eq)的溶液中添加Ac<sub>2</sub>O(0.22mL, 2.33mmol, 2eq),接着添加DMAP(14.2mg,

0.116mmol, 0.1eq)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水及DCM稀释。将pH用10%柠檬酸小心调整至5至6及分离层。将水层用DCM再萃取一次及将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤及蒸发。将残余物自TBME/庚烷+少量MeOH沉淀。过滤掉无色固体及用TBME洗涤, 以得到呈无色固体的所需中间体。

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

[0116] 中间体6e: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR) -7-乙酰氧基-8-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**噁啉**-6-甲酸

类似于中间体6d自5b制备。LCMS (A) :  $t_R = 0.83\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 454.01$ 。

[0117] 中间体6f: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR) -7-乙酰氧基-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**噁啉**-6-甲酸

类似于中间体6d自5c制备。LCMS (A) :  $t_R = 0.90\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 487.96$ 。

[0118] 中间体6g: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR) -7-乙酰氧基-8-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**噁啉**-6-甲酸

类似于中间体6d自5d制备。LCMS (A) :  $t_R = 0.88\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 468.09$ 。

[0119] 中间体6h: (4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR) -7-乙酰氧基-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**噁啉**-6-甲酸

类似于中间体6d自5e制备。LCMS (A) :  $t_R = 0.79\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 436.04$ 。

[0120] 中间体7a: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -3,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酸

在0℃下, 向含于Ac<sub>2</sub>O (2.04mL, 21.2mmol, 5.5eq) 中的中间体4a (1500mg, 3.85mmol, 1eq) 的悬浮液中添加含于水中的高氯酸70% (0.00831mL, 0.0963mmol, 0.025eq)。将混合物在0℃下搅拌5分钟及然后允许升温至室温及搅拌过夜。将混合物冷却至0℃及用水 (50mL) 及THF (5mL) 稀释。允许将混合物升温至室温 (26℃, 水解放热)。

[0121] 将混合物冷却至0至5℃及过滤掉沉淀的产物, 用水洗涤及在高真空下干燥过夜, 以得到呈白色固体的产物。

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

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.38 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.70-7.95 (m, 2H), 5.73 (dd,  $J^1 = 11.0\text{Hz}$ ,  $J^2 = 9.5\text{Hz}$ ), 5.67 (dd,  $J^1 = 11.1\text{Hz}$ ,  $J^2 = 3.2\text{Hz}$ ), 5.42-5.45 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.36 (d,  $J = 9.5\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (dd,  $J^1 = 11.5\text{Hz}$ ,  $J^2 = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (dd,  $J^1 = 11.5\text{Hz}$ ,  $J^2 = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

[0122] 中间体8a: (2S, 4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR) -7-羟基-2-苯基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢哌喃并[3,2-d][1,3]二**噁啉**-6-甲酸

将中间体4a (1g, 2.57mmol) 溶解于MeCN (50mL) 中。添加苯甲醛二甲基乙缩醛 (1mL), 接着添加PTSA (0.035g, 0.07eq)。将混合物在室温下搅拌16小时。在减压下移除挥发物及将残余物分配在EA与饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液之间。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥及浓缩, 以得到呈无色固体的所需中间体。

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

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

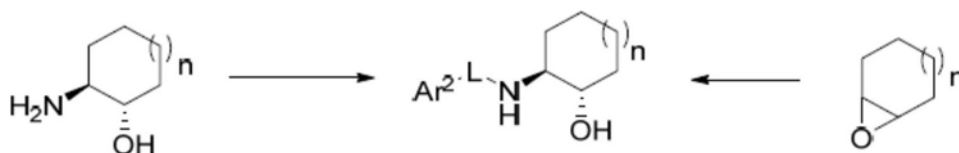
[0123] 中间体9a: (2S, 4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR) -7-乙酰氧基-2-苯基-8-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二**咪啉**-6-甲酸

将中间体8a (1.13g, 2.37mmol, 1eq) 溶解于DCM (30mL) 及TEA (1.3mL, 9.47mmol, 4eq) 中及添加乙酸酐 (0.447mL, 4.73mmol, 2eq)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (20mL) 及将所得混合物在室温下搅拌10分钟。过滤掉所得沉淀及用DCM及水洗。将粗产物在高真空下干燥, 其仍含有一些盐。因此, 将固体用柠檬酸溶液 (10%) 及水洗及再次在高真空下干燥。

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

[0124] 制备结构7及结构2的中间体

结构7的中间体系藉由以下制备: a) 2-胺基环己醇或2-胺基环庚醇与醛的还原胺化, b) 利用烷基卤化物的烷基化或c) 藉由如下所示的环氧化物开环。



[0125] 中间体10: (1S, 2S) -2-((3-氯苄基)胺基)环己-1-醇

在室温下, 向含于DCM/MeOH 4/1 (2.5mL) 中的顺式-2-胺基环己醇盐酸盐 (100mg, 0.868mmol, 1eq) 的溶液中添加3-氯苯甲醛 (0.109mL, 0.955mmol, 1.1eq)。在氮气下, 在室温下, 向所得溶液中添加氰基硼氢化钠 (68.9mg, 1.04mmol, 1.2eq) 及将溶液在室温下搅拌4小时。再次在室温下添加氰基硼氢化钠 (28.7mg, 0.434mmol, 0.5eq) 及将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水中止及用25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液碱化。将混合物用DCM萃取两次及将合并的有机层蒸发。将残余物再溶解于MeCN中及用25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液碱化。将产物藉由制备型LCMS (I) 纯化。将含有溶离份的产物冷冻干燥, 以得到呈无色固体的所需胺基醇。

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

[0126] 以类似于中间体10的程序制备下列中间体:

中间体	化合物	t <sub>R</sub> [min] (LC-MS)	MS数据 m/z [M+H] <sup>+</sup>
11	(1S, 2S)-2-((3-乙炔基苄基)氨基)环己-1-醇	0.58 (A)	230.33
12	(1S, 2S)-2-(苯乙基氨基)环己-1-醇	0.56 (A)	220.38
13	(1S, 2S)-2-((4-氯苄基)氨基)环己-1-醇	0.57 (A)	240.27
14	(1S, 2S)-2-((2-氯苄基)氨基)环己-1-醇	0.56 (A)	240.28
15	(1S, 2S)-2-((2-(三氟甲基)苄基)氨基)环己-1-醇	0.6 (A)	274.01
16	(1S, 2S)-2-(((3-氯吡啶-4-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.44 (A)	241.26
17	(1S, 2S)-2-(((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.49 (A)	275.23
18	(1S, 2S)-2-(((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.49 (A)	275.23
19	(1S, 2S)-2-(((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.55 (A)	275.24
20	(1S, 2S)-2-(((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.46 (B)	210.35
21	(1S, 2S)-2-(((2-氨基-4-氯噻唑-5-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.6 (B)	262.16
22	(1S, 2S)-2-((异 唑-4-基甲基)氨基)环己	0.53	197.36

	-1-醇	(B)	
23	(1S, 2S)-2-(((5-氯咪喃-2-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.8 (B)	230.22
24	(1S, 2S)-2-((异噻唑-4-基甲基)氨基)环己-1-醇	0.57 (B)	213.17
25	(1S, 2S)-2-(((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.49 (B)	210.26
26	(1S, 2S)-2-(((2-噁噻唑-4-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.71 (B)	291.13
27	(1S, 2S)-2-(((2-吗啉基噻唑-5-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.53 (B)	298.17
28	(1S, 2S)-2-(((5-氯噻吩-2-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.91 (B)	246.12
29	(1S, 2S)-2-(((5-氯噻唑-2-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.77 (B)	247.12
30	(1S, 2S)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基)环己-1-醇	0.52 (B)	210.34

[0127] 制备经甲硅烷基保护基保护的化合物:

结构7的化合物可按照以下程序在羟基处进一步经保护:

中间体31: (1S, 2S)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-2-((三甲基甲硅烷基)氧基)环己-1-胺

向在0℃下的含于无水DCM(10mL)中的中间体15(556mg, 2.03mmol, 1eq)及2,6-二甲基吡啶(0.479mL, 4.07mmol, 2eq)的溶液中逐滴添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯99%(0.558mL, 3.05mmol, 1.5eq)。将混合物在0℃下搅拌5分钟及然后允许升温至室温。将混合物用水中止及用DCM萃取两次。将合并的有机层使用相分离器干燥及然后在减压下浓缩。将粗制物在isolute上吸收及藉由FC CombiFlash(12gRediSep管柱, 0至100%EA/庚烷, 于10分钟内)纯化, 以得到呈无色油的标题中间体(545mg)。

LCMS(B):  $t_R = 1.41\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 346.23$ 。

[0128] 中间体32: (1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)环己-1-胺

向在0℃下的含于无水DCM(80mL)中的中间体15(2000mg, 7.32mmol, 1eq)及2,6-二甲基吡啶(1.7mL, 14.6mmol, 2eq)的溶液中逐滴添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基甲硅烷酯(2.52mL, 11mmol, 1.5eq)。将混合物在0℃下搅拌5分钟及然后允许升温至室温。将混合物用水中止及用DCM萃取两次。将合并的有机层使用相分离器干燥及然后在减压下浓缩。将粗制物在isolute上吸收及藉由FC CombiFlash(40g RediSep管柱, 0至100%EA/庚烷, 于10分钟内)纯化, 以得到呈黄色油的标题中间体。

LCMS(A):  $t_R = 0.96\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 388.27$ 。

[0129] 类似地制备下列中间体：

中间体	化合物	t <sub>R</sub> [min] (LC-MS)	MS数 据m/z [M+H] <sup>+</sup>
33	(1S, 2S)-N-(2-氯苄基)-2-((三甲基甲硅烷基)氧基)环己-1-胺	1.37 (B)	312.31
34	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)环己-1-胺	0.96 (A)	389.28

35	(1S, 2S)-N-((4, 6-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-2-((三甲基甲硅烷基)氧基)环己-1-胺	1.16 (B)	340.27
36	(1S, 2S)-N-((4-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-((三甲基甲硅烷基)氧基)环己-1-胺	0.98 (B)	294.29
37	4-(((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)胺基)甲基)-5-甲基-1H-咪唑-1-甲酸第三丁酯	0.98 (A)	424.43
38	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((4-氯异噻唑-5-基)甲基)环己-1-胺	0.87 (A)	361.22
39	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((3-甲基噻吩-2-基)甲基)环己-1-胺	0.93 (A)	340.30
40	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)环己-1-胺	0.92 (A)	323.37
41	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((3-氯噻吩-2-基)甲基)环己-1-胺	0.94 (A)	360.23
42	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((4-甲基噻唑-5-基)甲基)环己-1-胺	0.84 (A)	341.30
43	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)环己-1-胺	0.79 (A)	324.36
44	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((2-甲基噻吩-3-基)甲基)环己-1-胺	0.94 (A)	340.31
45	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(2-甲氧基苄基)环己-1-胺	0.96 (A)	350.22
46	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(2, 6-二甲氧基苄基)环己-1-胺	1.00 (A)	380.21
47	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)环己-1-胺	0.85 (A)	337.74
48	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1-异丙基-1H-吡唑-5-基)甲基)环	0.89 (A)	352.31

	己-1-胺		
49	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)环己-1-胺	0.90 (A)	364.15
50	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1, 3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)环己-1-胺	0.85 (A)	338.02
51	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)环己-1-胺	0.99 (A)	373.33
52	(1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(3-氯苄基)环己-1-胺	0.95 (A)	353.96

[0130] 中间体53: (1S, 2S)-2-(((4-(三氟甲基)咪唑-5-基)甲基)胺基)环己-1-醇

步骤1: 4-(三氟甲基)咪唑-5-基)甲醇

将4-(三氟甲基)咪唑-5-甲酸(1000mg, 5.21mmol, 1eq)溶解于THF (26mL, 26mmol, 5eq)中及冷却至-10°C(干冰浴)。在-15至-10°C下添加4-甲基吗啉(1.17mL, 10.4mmol, 2eq),接着在-20至-10°C的内部温度下添加氯甲酸乙酯(0.77mL, 7.81mmol, 1.5eq)。缓慢添加THF(10mL),保持内部温度在-10°C以下以改善搅拌。将混合物保持在-10°C下持续30分钟。于30分钟后,在-10°C下添加硼氢化钠(761mg, 19.5mmol, 3eq)及继续在此温度下搅拌5分钟。然后,将干冰浴用冰浴交换及将混合物在0°C搅拌1小时。将反应混合物用水(30mL)中止,用10%柠檬酸酸化至pH 4至5,然后用正丁醇(3x)萃取。合并有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤及蒸发,以得到粗制橙色油,其仍含有一些盐。将混合物悬浮于DCM中及过滤掉盐。将滤液浓缩及将残余物藉由FC CombiFlash(12g RediSep管柱,10至100%EA/庚烷)纯化。分离呈黄色油的中间体醇。

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

[0131] 步骤2: 4-(三氟甲基)咪唑-5-甲醛

将以上醇(365mg, 2.05mmol, 1eq)溶解于DCM(15mL)中及在室温下添加活化的氧化锰(IV)(3001mg, 29.3mmol, 14.32eq)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在玻璃纤维过滤器上过滤及将滤液蒸发,以得到呈黄色油的标题醛。

[0132] 步骤3: (1S, 2S)-2-(((4-(三氟甲基)咪唑-5-基)甲基)胺基)环己-1-醇

将(1S, 2S)-2-胺基环己醇(150mg, 1.26mmol, 1eq)及以上醛(245mg, 1.39mmol, 1.1eq)溶解于DCM/MeOH 4/1(5mL)中及在室温下分部分添加氰基硼氢化钠(100mg, 1.52mmol, 1.2eq)。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物用DCM稀释及用水小心中止。将混合物用25%NH<sub>4</sub>OH溶液碱化及分离层(相分离器)。将有机层浓缩及将粗制物藉由FC(CombiFlash, 4g RediSep管柱, 0至10%MeOH/EA)纯化,以得到呈黄色油的标题中间体。

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

[0133] 中间体54: 外消旋-N-((1R\*, 2R\*)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3,4-二氟苯胺

步骤1:外消旋-(1R\*,2R\*)-2-((3,4-二氟苯基)胺基)环己-1-醇

将环氧环己烷(0.258mL,2.5mmol,1eq)及3,4-二氟苯胺(391mg,3mmol,1.2eq)与水(4mL)混合及在90℃下加热过夜。将混合物用水及EA稀释及将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥及浓缩。将产物藉由FC(庚烷/EA4:1至1:1)纯化,以得到呈褐色油的所需胺基醇。

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

[0134] 步骤2:外消旋-N-((1R\*,2R\*)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3,4-二氟苯胺

在0℃下,向含于无水DCM(14.1mL)中的步骤1的中间体(320mg,1.41mmol,1eq)及2,6-二甲基吡啶(0.328mL,2.82mmol,2eq)的溶液中逐滴添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基甲硅烷基酯(0.485mL,2.11mmol,1.5eq)持续5分钟。将混合物用10mL水稀释。分离层(相分离器)及将水相用5mLDCM再萃取两次。将有机层蒸发及在高真空下干燥过夜。将粗制物藉由FC(CombiFlash,12g Redi-Sep管柱,0至50%EA/庚烷)纯化,以得到呈橙色油的所需中间体。

LCMS(A): $t_R=1.27\text{min}$ ;  $[M+H]^+=342.00$ 。

[0135] 类似于中间体54,步骤1及2制备下列化合物。

中间体	化合物	$t_R$ [min] (LC-MS A)	MS 数据 m/z $[M+H]^+$
55	外消旋-N-((1R*,2R*)-2-((第三丁基二甲基甲	1.30	340.17

	硅烷基)氧基)环己基)-3-氯苯胺		
56	外消旋-N-((1R*, 2R*)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3,5-二氯苯胺	1.33	374.12
57	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-甲氧基苯胺	1.17	336.17
58	3-(((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)胺基)-5-氯苯甲腈	1.27	365.15
59	3-溴-5-(((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)胺基)苯甲腈	1.27	408.94
60	外消旋-3-(((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)胺基)-5-甲基苯甲腈	1.26	345.2
61	3-(((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)胺基)-5-甲氧基苯甲腈	1.26	361.1
62	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氯-5-甲基苯胺	1.30	353.92
63	3-溴-N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)苯胺	1.31	358.64
64	外消旋-3-(((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)胺基)苯甲腈	1.24	331.17
65	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-5-氯-2-甲基苯胺	1.32	354.13
66	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氯-4-氟苯胺	1.29	358.12
67	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氯-4-(三氟甲基)苯胺	1.32	408.09
68	外消旋-3-溴-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-4-氟苯胺	1.28	402.06
69	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)苯并[d]噻唑-6-胺	1.25	363.13
70	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2-甲基苯并[d]噻唑-6-胺	1.23	377.14

71	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氯-5-(三氟甲基)苯胺	1. 31	408. 13
72	外消旋-3-溴-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-5-氯苯胺	1. 33	420. 01
73	外消旋-3, 5-二溴-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)苯胺	1. 34	463. 92
74	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3, 4-二氯苯胺	1. 32	374. 06
75	外消旋-3-溴-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-4-氯苯胺	1. 32	419. 99
76	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)苯胺	1. 12	306. 18
77	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)苯并[b]噻吩-6-胺	1. 2	362. 04
78	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氯-5-甲氧基苯胺	1. 29	369. 81
79	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-5-氯-2-氟苯胺	1. 31	357. 91
80	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2, 5-二甲基苯并[d]噻唑-6-胺	1. 25	391. 18
81	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2-氯苯并[d]噻唑-6-胺	1. 29	397. 11
82	外消旋-5-溴-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2-甲基苯胺	1. 31	400. 1
83	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-4-氯苯胺	1. 27	340. 07
84	外消旋-3-(((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)胺基)-5-氟苯甲腈	1. 24	349. 18
85	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氟苯胺	1. 26	324. 21
86	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅	1. 29	374. 2

	烷基)氧基)环己基)-3-(三氟甲基)苯胺		
87	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3, 5-二氟苯胺	1. 27	342. 15
88	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氟-5-甲氧基苯胺	1. 25	353. 95
89	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氟-5-甲基苯胺	1. 28	337. 95
90	3-溴-N-((1RS, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-5-氟苯胺	1. 3	401. 8
91	N-((1RS, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氯-5-氟苯胺	1. 3	358. 18
92	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-甲基苯胺	1. 12	320. 25
93	外消旋-N-((1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺	0. 91	360. 23
94	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2, 3-二氟苯胺	1. 26	342. 14
95	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-6-氟-3-甲氧基喹恶啉-5-胺	0. 98	420. 18
96	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-3-氯喹啉-2-胺	1. 01	405. 14
97	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)吡啶-2-胺	0. 87	307. 12
129	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)萘-2-胺	1. 28	356. 13
130	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)萘-1-胺	1. 29	356. 13
131	N-((1S, 2S)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-1, 5-二甲基-1H-吡啶-3-胺	0. 88	324. 17
132 *	外消旋-(1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(3-氟苯基)环庚-1-胺	1. 36	353. 82
133 *	外消旋-(1R, 2R)-2-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(3, 5-二氟苯基)环庚-1-胺	1. 39	388. 20

\*自环氧环庚烷制备

[0136] 中间体98: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR) -7-羟基-2, 2-二甲基-8-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁啉-6-甲酸甲酯

在0℃下,向含于DMF (2.4ml) 中的中间体5a (120mg, 0.279mmol, 1eq) 的溶液中添加NaH(含于矿物油中的60%分散液, 11.3mg, 0.282mmol)。将反应混合物在室温下搅拌0.5小时。添加硫酸二甲酯 (0.029ml, 0.307mmol) 及将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物冷却及用水中止,用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液 (10ml) 洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥及蒸发。将产物藉由CombiFlash, 24g RediSep管柱, 0至100%乙酸乙酯/己烷纯化。分离呈无色固体的产物。LCMS (A) : t<sub>R</sub>=0.88min; [M+H]<sup>+</sup>=444.20。

[0137] 中间体99: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR) -7- (2- (第三丁氧基) -2- 侧氧乙氧基) -2, 2- 二甲基-8- (4- (3, 4, 5- 三氟苯基) -1H-1, 2, 3- 三唑-1-基) 六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二**喹啉**-6-甲酸甲酯

在室温下,向含于DMF (15ml) 中的中间体98 (650mg, 1.47mmol, 1eq) 的溶液中添加溴乙酸第三丁酯 (409mg, 2.05mmol) 及NaH(含于矿物油中的60%分散液, 78mg, 2.05mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。将混合物冷却及用水中止,用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液 (10ml) 洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥及蒸发。将产物藉由CombiFlash, 24g RediSep管柱, 0至100%乙酸乙酯/己烷纯化。分离呈无色固体的产物。LCMS (A) : t<sub>R</sub>=1.05min; [M+H]<sup>+</sup>=558.01。

[0138] 中间体100a: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR) -7- (2- (第三丁氧基) -2- 侧氧乙氧基) -2, 2- 二甲基-8- (4- (3, 4, 5- 三氟苯基) -1H-1, 2, 3- 三唑-1-基) 六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二**喹啉**-6-甲酸

在0℃下,向含于THF、MeOH、H<sub>2</sub>O (21ml, 3:2:1) 中的中间体99 (673mg, 1.21mmol, 1eq) 的溶液中添加LiOH (44mg, 1.81mmol) 及将混合物搅拌1小时。添加另外LiOH (44mg, 1.81mmol) 及将混合物搅拌0.5小时。添加1NHCl水溶液以维持pH4及将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液 (10ml) 洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥及蒸发。分离呈无色固体的产物。LCMS (A) : t<sub>R</sub>=0.96min; [M+H]<sup>+</sup>=543.99。

[0139] 中间体100b: (4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR) -7- (2- (第三丁氧基) -2- 侧氧乙氧基) -8- (4- (2, 3- 二氟-4- 甲基苯基) -1H-1, 2, 3- 三唑-1-基) -2, 2- 二甲基六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二**喹啉**-6-甲酸

类似于中间体100a自对应酸制备此化合物。

[0140] 中间体101: 2- (((4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR) -6- (((1S, 2S) -2- ((第三丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 环己基) (3, 5- 二氯苯基) 胺甲酰基) -2, 2- 二甲基-8- (4- (3, 4, 5- 三氟苯基) -1H-1, 2, 3- 三唑-1-基) 六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二**喹啉**-7-基) 氧基) 乙酸第三丁酯

根据一般程序B自中间体100a及中间体56制备该化合物。

LCMS (A) : t<sub>R</sub>=1.43min; [M+H]<sup>+</sup>=899.17。

[0141] 中间体102: 2- (((2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -2- ((3, 5- 二氯苯基) ((1S, 2S) -2- 羟基环己基) 胺甲酰基-5-羟基-6- (羟甲基) -4- (4- (3, 4, 5- 三氟苯基) -1H-1, 2, 3- 三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-3-基) 氧基) 乙酸第三丁酯

在0℃下,向含于1, 4- 二恶烷 (24ml) 及水 (12ml) 中的中间体101 (450mg, 0.50mmol) 的溶液中逐滴添加TFA (3.1ml)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶

液以维持pH 8及将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(10ml)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥及蒸发。分离呈黄色油的产物。LCMS (A): t<sub>R</sub>=1.10min; [M+H]<sup>+</sup>=745.19。

[0142] 类似于酸6a自对应起始物质以2个步骤程序制备下列中间体。

中间体	化合物	t <sub>R</sub> [min] (LC-MS A)	MS 数据 m/z [M+H] <sup>+</sup>
103a	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁啉-6-甲酸	0.89	460.09

103b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸甲酯	0.91	460.06
104a	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.90	460.01
104b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.83	445.96
104c	(4aR, 6R, 7R, 8S, 8aR)-7-乙酰氧基-8-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.90	487.96
105a	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.90	503.91
105b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.83	491.85
106a	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-溴-3-氟苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.87	487.92
106b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-溴-3-氟苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.80	473.91
107	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-氟-2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.83	421.91
108	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.81	437.75
109	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-溴-5-氟苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁吡啶-6-甲酸	0.88	486.02

110	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3, 4-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.81	425.99
111	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.83	421.97
112	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(2, 3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.87	440.12
113	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4, 5-二氟-2-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.85	456.09
114	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-溴-2, 3-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.89	505.92
115	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯-2, 3-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.89	460.03
116	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.86	441.86
117	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.91	476.09
118	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氟基-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.82	433.02
119	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯-2, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.88	460.06
120	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3, 4-二氟-5-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢吡喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.86	456.08

121	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.83	453.69
122	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.94	508.00
123	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.83	422.00
124	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-7-甲氧基-2, 2-二甲基-8-(4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.80	461.08
125	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.87	458.01
126a	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.73	430.98
126b	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-羟基-2, 2-二甲基六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.64	416.90
127	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-氯苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.84	424.02
128	(4aR, 6R, 7R, 8R, 8aR)-8-(4-(4-溴苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2, 2-二甲基六氢哌喃并[3, 2-d][1, 3]二噁吡啶-6-甲酸	0.86	469.54

## [0143] B-制备实例

一般程序A:与T3P的酰胺偶合

向含于DMF (5mL/mmol) 中的酸组分 (1eq) 及胺中间体 (1.1eq) 的溶液中添加DIPEA (1.5eq) 及T3P (含于EA中的50%溶液, 1.5eq) 及将混合物在室温下搅拌直至完全转化。于水溶液处理 (EA/dil HCl) 后, 将产物如一般方法中所述纯化。

[0144] 一般程序B:与POCl<sub>3</sub>/吡啶的酰胺偶合

于2至3分钟内向在0°C下的含于DCM (10mL/mmol) 中的酸组分 (1eq) 及胺中间体 (1.2eq) 的溶液中逐滴添加磷(V)酰氯 (含于吡啶中的1M溶液, 0.451mL, 0.451mmol, 1eq)。将混合物在0°C下搅拌10分钟及然后允许缓慢升温至室温。于完全反应后, 将混合物用10%柠檬酸中止及用EA萃取两次。将有机层用盐水洗涤。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤及浓缩。将产物如一般方法中所述纯化。

## [0145] 一般程序C:利用AcOH水溶液脱去保护基

将经保护的中间体(乙缩醛及/或甲硅烷基Pg) (1eq) 于AcOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (5mL/mmol) 中回流直至反应完全。将产物如一般方法中所述纯化。

[0146] 一般程序D:利用含CSA的MeOH脱去保护基

将CSA (0.1eq) 添加至含经亚异丙基保护的中间体 (1eq) 的MeOH (5mL/mmol) 中及在回流下加热直至反应完全。将产物如一般方法中所述纯化。

[0147] 一般程序E:利用含K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的MeOH脱去乙酸酯保护基

将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1eq) 添加至含经乙酸酯保护的中间体 (1eq) 的MeOH (5mL/mmol) 中及在室温下搅拌直至反应完全。将产物如一般方法中所述纯化。

[0148] 下表1中所列的实例的化合物系藉由应用以上提及的程序A或B中的任一者以酸1至9、98至128与胺10至97、129至133的偶合来制备。最终化合物系藉由使用程序C、D或E脱去保护基而获得。

表1:

实例	化合物	t <sub>r</sub> [min] (LC-MS)	MS数据 m/z [M+H] <sup>+</sup>
1	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-苄基-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.86 (A)	577.23
2	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯苄基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.90 (A)	611.01
3	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-乙炔基苄基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.89 (A)	601.22
4	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-苯乙基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.89 (A)	591.26
5	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(4-氯苄基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.90 (A)	611.03
6	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-氯苄基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.90 (A)	611.25
7	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.94 (A)	645.28
8	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.76 (A)	612.22
9	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环	0.85	646.10

	己基)-6-(羟甲基)-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	(A)	
10	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.84 (A)	646.09
11	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1.00 (A)	659.32
12	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(2-氯苄基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.97 (A)	625.28
13	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.89 (A)	646.08
14	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.61 (A)	582.10
15	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((2-胺基-4-氯噻唑-5-基)甲基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.76 (A)	633.24
16	(2R,3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(异唑-4-基甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.75 (A)	568.28
17	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((5-氯咪喃-2-基)甲基)-3,5-二羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.88 (A)	601.26

	喃-2-甲酰胺		
18	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(异噻唑-4-基甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.77 (A)	584.28
19	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.61 (A)	582.15
20	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((2-溴噻唑-4-基)甲基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.85 (A)	661.99
21	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((2-吗啉噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.67 (A)	669.36
22	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.91 (A)	617.23
23	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((5-氯噻唑-2-基)甲基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.85 (A)	618.25
24	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.76 (A)	582.09
25	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.95 (A)	660.33

26	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.92 (A)	660.36
27	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.84 (A)	647.37
28	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4, 6-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.82 (A)	639.4
29	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((4-甲基嘧啶-5-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.72 (A)	593.37
30	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.6 (A) 8	595.38
31	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((4-氯异噻唑-5-基)甲基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.88 (A)	632.30
32	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺 [1, 3-二脱氧-2-O-甲基-3-[4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳-哌喃糖-1-甲酰胺]	0.81 (A)	595.18
33	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((3-甲基噻吩-2-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四	0.95 (A)	611.36

	氢-2H-哌喃-2-甲酰胺		
34	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺 [1, 3-二脱氧-2-O-甲基-3-[4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳哌喃糖-1-甲酰胺]	0.91 (A)	594.38
35	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-氯噻吩-2-基)甲基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.96 (A)	631.31
36	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((4-甲基噻唑-5-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.80 (A)	612.36
37	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.68 (A)	595.18
38	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((2-甲基噻吩-3-基)甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.96 (A)	611.37
39	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲氧基苄基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.95 (A)	621.18
40	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2, 6-二甲氧基苄基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.96 (A)	651.19
41	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-	0.63 (A)	581.24

	4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺		
42	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-3-基酯	0.69 (A)	623.14
43	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-3-基酯	0.80 (A)	623.14
44	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.84 (A)	609.30
45	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-((1-异丙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.86 (A)	623.29
46	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.88 (A)	635.29
47	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.79 (A)	609.27
48	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0.99 (A)	644.29
49	乙酸(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-咪喃-3-基酯	0.77 (A)	605.16

50	乙酸 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯	0.83 (A)	639.14
51	乙酸 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯	0.81 (A)	619.22
52	乙酸 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯	0.74 (A)	587.18
53	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯苄基)-5-羟基-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.98 (A)	624.96
54	乙酸 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯 [1,3-二脱氧-2-O-乙酰基-3-[4-(4-甲基-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-(3-三氟甲基苄基)-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳糖基-哌喃糖-1-甲酰胺]	1.00 (A)	683.20
55	乙酸 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-3-基酯	0.99 (A)	687.02
56	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺 [1,3-二脱氧-2-O-甲基-3-[4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-(3,4-二氟苯基)-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳糖基-哌喃糖-1-甲酰胺]	0.96 (A)	612.99

参 考 实 例 57	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1R, 2R)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.92 (A)	612.99
58	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺 [1, 3-二脱氧-2-O-甲基-3-[4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-N-(3-氯苯基)-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳糖-1-甲酰胺]	0.97 (A)	611.01
参 考 实 例 59	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯苯基)-5-羟基-N-((1R, 2R)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.94 (A)	611.02
60	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺 [1, 3-二脱氧-2-O-甲基-3-[4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-N-(3, 5-二氯苯基)-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳糖-1-甲酰胺]	1.01 (A)	645.01
参 考 实 例 61	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1R, 2R)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.98 (A)	644.92
62	乙酸(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S, 2S)-2-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-哌喃-3-基酯	1.10 (D)	651.50
63	乙酸(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S, 2S)-2-羟基环己基)-	1.13	669.50

	基) (2-(三氟甲基)苄基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-咪喃-3-基酯	(D)	
64	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((6-氟-3-甲氧基喹恶啉-5-基)甲基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 11 (E)	691. 37
65	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-((3-氯喹啉-2-基)甲基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 20 (D)	676. 32
66	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-4, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 13 (D)	661. 26
67	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 14 (D)	661. 50
68	乙酸(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-2-(((1S, 2S)-2-羟基环己基)(2-(三氟甲基)苄基)胺甲酰基)-6-(羟甲基)四氢-2H-咪喃-3-基酯	1. 20 (E)	703. 39
69	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 14 (D)	706. 60
70	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 11 (D)	688. 36
71	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-3, 5-二羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	0. 96 (E)	632. 28

72	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.16 (E)	610.18
73	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.03 (E)	571.30
74	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺 [1, 3-二脱氧-2-O-甲基-3-[4-(3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-N-(3-氯-5-氟苯基)-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳糖-1-甲酰胺]	1.06 (E)	600.27
75	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(3-氟-2-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.09 (E)	614.28
76	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.09 (E)	630.20
77	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.08 (E)	644.51
78	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.21 (E)	628.05
79	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺 [1, 3-二脱氧-2-O-甲基-3-[4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-N-(3-甲氧基苯基)-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳糖-1-甲酰胺]	1.08 (E)	589.24

	基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-N-(3-甲氧基苯基)-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基))-β-D-半乳糖-1-甲酰胺]		
80	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 11 (E)	618. 28
81	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟基-5-甲基苯基)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 09 (E)	598. 30
82	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟基-5-甲氧基苯基)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 08 (E)	614. 30
83	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-甲基苯基)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 19 (E)	607. 30
84	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴苯基)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 15 (E)	639. 00
85	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟苯基)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 13 (E)	593. 20
86	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟基苯基)-4-(4-(3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 04 (D)	584. 40
87	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(甲氧基-d <sub>3</sub> )-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四	1. 24 (E)	648. 20

	氢-2H-哌喃-2-甲酰胺		
88	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 11 (E)	636. 10
89	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(5-氯-2-甲基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 22 (E)	625. 33
90	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-4-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 19 (E)	629. 26
91	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 26 (D)	679. 22
92	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴-4-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 19 (E)	675. 11
93	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 05 (D)	634. 33
94	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 09 (E)	648. 27
95	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 26 (E)	679. 31
	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-5-羟基-N-		

96	((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 25 (E)	690. 67
97	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二溴苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 27 (E)	735. 05
98	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 4-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 23 (E)	645. 79
99	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴-4-氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 24 (E)	691. 16
100	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-苯基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 04 (E)	577. 20
101	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 12 (E)	607. 31
102	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(苯并[b]噻吩-6-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 18 (E)	633. 25
103	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 17 (D)	657. 14
104	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-甲氧基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 19 (E)	641. 20

105	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(5-氯-2-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.17 (E)	629.27
106	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2, 5-二甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.10 (E)	662.24
107	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.18 (E)	668.10
108	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟基-5-甲氧基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.10 (E)	632.31
109	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(5-溴-2-甲基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.23 (E)	671.15
111	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(4-氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.18 (D)	611.40
112	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴-5-氟基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.15 (E)	681.00
113	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟基-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.10 (E)	620.23
114	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-	1.11	595.20

	(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	(E)	
115	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氰基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.07 (E)	602.24
116	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(3-(三氟甲基)苯基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.19 (E)	645.20
117	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.15 (D)	613.40
118	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氟-5-甲氧基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.16 (D)	625.40
119	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氟-5-甲基苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.17 (E)	609.28
120	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.21 (D)	675.40
121	(2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.20 (D)	629.40
122	(2R,3R,4S,5R,6R)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(间甲苯基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.15 (E)	591.20

123	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.72 (D)	631.40
129	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-4, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 5-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.28 (E)	663.18
130	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-4, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.19 (D)	629.29
131	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3-氯-4, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.09 (E)	650.12
132	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-4, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.19 (E)	653.29
133	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.17 (E)	634.83
134	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.17 (E)	611.27
135	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.13 (E)	618.40
136	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-	1.22	673.22

	((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	(E)	
137	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 18 (E)	680. 16
138	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴苯基)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 21 (E)	655. 26
139	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 27 (E)	643. 20
140	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基-5-甲基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 14 (D)	614. 29
141	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基-5-甲氧基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 14 (D)	630. 32
142	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 10 (D)	600. 25
143	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 20 (E)	609. 20
144	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 28 (D)	689. 18

145	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 19 (D)	680. 22
146	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基-5-甲基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 16 (E)	659. 47
147	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 24 (D)	673. 30
148	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 11 (D)	646. 16
149	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 21 (D)	655. 26
150	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-溴-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基-5-甲氧基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 15 (E)	676. 18
151	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 5-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 29 (E)	707. 06
152	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-3, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 20 (D)	675. 11

153	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.10 (E)	695.90
154	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.21 (E)	698.24
155	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氟基-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.16 (E)	681.66
156	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.29 (E)	662.30
157	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.19 (D)	652.98
158	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.26 (D)	642.43
159	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.16 (E)	632.22
160	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.23 (D)	671.40
161	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟基-5-氟苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-	1.12	616.36

	((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	(E)	
162	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-4-(4-(3, 4-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 19 (D)	627. 30
163	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 25 (E)	689. 10
164	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 16 (D)	657. 21
165	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 16 (E)	680. 27
166	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-二氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 34 (E)	679. 13
167	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-二氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 4-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 24 (D)	646. 27
168	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-(3, 4-二氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 14 (E)	667. 44
169	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(3, 4-二氯-5-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1. 24 (E)	669. 18

170	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1.11 (E)	614.32
171	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(2, 3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1.14 (E)	632.25
172	2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3-氯-5-氟苯基)((1S, 2S)-2-羟基环己基)胺甲酰基)-4-(4-(2, 3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-咪喃-3-基)氧基)乙酸	1.00 (D)	677.30
173	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(2, 3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-吗啉基-2-侧氧乙氧基)四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1.03 (E)	745.43
174	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(4, 5-二氟-2-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1.13 (E)	648.40
175	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-2, 3-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1.19 (E)	698.20
176	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-2, 3-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1.15 (E)	682.27
177	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴-2, 3-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 5-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-咪喃-2-甲酰胺	1.28 (E)	706.84
178	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-2, 3-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-	1.18	652.26

	((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	(E)	
179	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3, 5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 24 (E)	645. 06
180	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-4-(4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 28 (E)	677. 80
181	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(4-氯基-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 07 (D)	625. 33
182	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-2, 5-二氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 18 (E)	653. 02
183	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-4-(4-(3, 4-二氟-5-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 21 (E)	657. 90
184	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 11 (E)	646. 90
185	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 26 (D)	700. 30
186	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟苯基)-4-(4-(3, 4-二氯苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1. 20 (E)	651. 88

187	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟基-5-氟苯基)-4-(4-(3, 4-二氯苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.16 (E)	634.33
188	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟基-5-甲氧基苯基)-4-(4-(3, 4-二氯苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.16 (D)	646.93
189	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-4-(4-(3, 4-二氯苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.30 (D)	661.30
190	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟-5-氟苯基)-4-(4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.92 (D)	614.40
191	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.11 (E)	664.00
192	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-4-(4-(4-氟苯-1-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.25 (E)	661.00
193	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(2, 3-二氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.97 (E)	600.10
194	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(吡啶-2-基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.01 (E)	578.20
197	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(萘-2-基)-4-(4-	1.00	627.15

	(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	(A)	
198	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-N-(萘-1-基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.99 (A)	627.14
199	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(1, 5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.88 (A)	595.14
200	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-溴-5-氟基苯基)-4-(4-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.96 (A)	657.91
201	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氯-5-氟基苯基)-4-(4-(4-氯苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.92 (A)	616.02
202	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-溴苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氯-5-氟基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.95 (A)	661.95
205	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氟基-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基-5-甲氧基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.91 (A)	620.99
206	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-氟基-3-氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-N-(3-氟基-5-甲基苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	0.91 (A)	605.00
207	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3-氟苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环庚基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.00 (A)	625.08
208	(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-N-(3, 5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S, 2S)-2-羟基环庚基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺	1.04 (A)	659.00

[0149] 实例195:2-(((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-((3, 5-二氯苯基)((1S, 2S)-2-羟基环己基)胺甲酰基)-5-羟基-6-(羟甲基)-4-(4-(3, 4, 5-三氟苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-3-基)氧基)乙酸

在室温下,向含于DCM(3ml)中的中间体102(373mg,0.5mmol,1eq)的溶液中添加2M TFA(1.20ml)及将反应混合物在室温下搅拌3小时。蒸发溶剂。分离呈TFA盐的产物。LCMS (A): $t_R=0.90\text{min}$ ;  $[M+H]^+=689.18$ 。

[0150] 实例196: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-3-(2-羟基乙氧基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺

在0°C下,向含于THF(3ml)中的实例195(54mg,0.067mmol,1eq)的溶液中添加2M  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 的THF溶液(0.14ml,4.2eq)及将反应混合物在室温下搅拌24小时。添加MeOH(1ml)及饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(15ml)及将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(10ml)洗涤及蒸发。将产物藉由LC-MS(I)纯化。分离呈无色固体的产物。LCMS (A): $t_R=0.90\text{min}$ ;  $[M+H]^+=689.17$ 。

[0151] 实例124: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-吗啉基-2-侧氧乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺

在室温下,向含于DMF(1ml)中的实例195(50mg,0.049mmol,1eq)的溶液中添加HATU(0.040ml,2eq)、吗啉(9 $\mu\text{l}$ ,2eq)及DIPEA(42 $\mu\text{l}$ ,5eq)及将反应混合物在室温下搅拌0.5小时。将反应混合物藉由LC-MS(I)纯化。分离呈无色固体的产物。LCMS (A): $t_R=0.95\text{min}$ ;  $[M+H]^+=757.99$ 。

[0152] 类似于实例124自实例195及对应胺制备下列化合物。

[0153] 实例125: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-((S)-3-羟基吡咯啉-1-基)-2-侧氧乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺

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

[0154] 实例126: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-((R)-3-羟基吡咯啉-1-基)-2-侧氧乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺

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

[0155] 实例127: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-侧氧乙氧基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺

步骤1: (2R,3R,4S,5R,6R)-3-(2-(4-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-侧氧乙氧基)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺系根据针对实例124所述的程序自实例195及4-((第三丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶制备。

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

[0156] 步骤2:向含于二恶烷(3ml)及水(1.45ml)中的上述甲硅烷基醚(28mg,0.032mmol)的溶液中添加TFA(0.4ml)及将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。添加乙酸乙酯(10ml)及饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(15ml)以维持pH 8,分离水相及用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层蒸发。将产物藉由LC-MS(I)纯化。分离呈无色固体的产物。LCMS (A): $t_R=0.88\text{min}$ ;  $[M+H]^+=$

772.17。

[0157] 实例128: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-5-羟基-3-(2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-侧氧乙氧基)-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-4-(4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺

类似于实例127以2个步骤程序制备此化合物。LCMS (A):  $t_R=0.85\text{min}$ ;  $[M+H]^+=744.09$ 。

[0158] 实例203: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-吗啉基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺

步骤1: 在室温下,向含于DMSO (4ml) 中的中间体6a (0.100mg, 0.226mmol, 1eq)、 $K_2CO_3$  (0.156mg, 1.13mmol) 的溶液中添加吗啉 (0.100ml, 1.13mmol) 及将反应混合物在130°C 下搅拌40小时。添加吗啉 (0.100ml) 及将混合物搅拌5天。添加乙酸乙酯及饱和 $NaH_4Cl$ 水溶液以维持pH 6至7,分离水相及用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层蒸发。将产物藉由LC-MS (I) 纯化。分离呈无色固体的产物。LCMS (A):  $t_R=0.86\text{min}$ ;  $[M+H]^+=511.03$ 。

[0159] 步骤2: 根据程序B进行来自步骤1的酸与胺56的酰胺偶合。

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

[0160] 步骤3: 将来自步骤2的产物根据针对实例127,步骤2所述的程序脱去保护基。

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

[0161] 实例204: (2R,3R,4S,5R,6R)-N-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(3,5-二氟-4-((3-羟丙基)氨基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-6-(羟甲基)-3-甲氧基四氢-2H-哌喃-2-甲酰胺

实例204系类似于实例203使用氮杂环丁烷代替步骤1中的吗啉来制备。

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

[0162] II. 生物分析

评价化合物的抑制活性 ( $IC_{50}$ )

化合物的抑制活性系于竞争结合分析中测定。此分光亮度法分析量测生物素化的人类Gal-3 (hGal-3) 或人类Gal-1 (hGal-1) 各自与微板吸附的糖蛋白、去唾液酸胎球蛋白 (ASF) 的结合 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2013年3月26日; 110 (13): 5052-7)。或者, 及较佳地, 可使用人类Gal-1形式, 其中所有六个半胱氨酸经丝氨酸取代。

[0163] 简言的, 将化合物于DMSO中连续稀释 (工作稀释液)。将经ASF涂覆的384孔板用22.8 $\mu\text{L}$ /孔的含生物素化的hGal-3或hGal-1的分析缓冲液 (即, 300至1000ng/mL生物素化的hGal-3或hGal-1) 补充, 向其中添加1.2 $\mu\text{L}$ 化合物工作稀释液并混合。

[0164] 将板在4°C下培育3小时, 然后用冷分析缓冲液 (3x50 $\mu\text{L}$ ) 洗涤, 在4°C下与25 $\mu\text{L}$ /孔的链霉抗生物素蛋白 (streptavidin)-过氧化物酶溶液 (于分析缓冲液中稀释至80ng/mL) 培育1小时, 接着利用分析缓冲液 (3x50 $\mu\text{L}$ ) 进一步洗涤步骤。最后, 添加25 $\mu\text{L}$ /孔的ABTS受质。于30至45分钟后记录OD (410nm) 及计算 $IC_{50}$ 值。

[0165]  $IC_{50}$  计算值可波动, 取决于每日分析性能。此类型的波动为熟习此项技术者已知。以平均值提供来自若干次测量的 $IC_{50}$ 值。

表2-对hGal-3的活性 ( $IC_{50}$ , 单位 $\mu\text{M}$ ):

实例	Ga1-3 IC <sub>50</sub> [μM]	实例	Ga1-3 IC <sub>50</sub> [μM]	实例	Ga1-3 IC <sub>50</sub> [μM]	实例	Ga1-3 IC <sub>50</sub> [μM]
1	0.154	2	0.301	3	0.471	4	0.677
5	0.174	6	0.071	7	0.057	8	0.169
9	0.147	10	0.122	11	0.055	12	0.052
13	0.255	14	0.564	15	0.419	16	0.476
17	0.281	18	0.179	19	0.403	20	0.352
21	0.112	22	0.167	23	0.403	24	0.294
25	0.280	26	0.159	27	0.264	28	0.165
29	0.232	30	0.575	31	0.311	32	0.122
33	0.127	34	0.069	35	0.210	36	0.231
37	0.337	38	0.207	39	0.224	40	0.199
41	0.464	42	0.212	43	0.076	44	0.179
45	0.421	46	0.160	47	0.151	48	0.344
49	0.129	50	0.053	51	0.058	52	0.191
53	0.868	54	0.020	55	0.031	56	0.042
参考实例 例57	1.37	58	0.021	参考实例 例59	0.679	60	0.016
参考实例 例61	0.511	62	0.141	63	0.138	64	0.123
65	0.196	66	0.095	67	0.042	68	0.044
69	0.084	70	0.090	71	0.143	72	0.031
73	0.069	74	0.044	75	0.050	76	0.042
77	0.037	78	0.026	79	0.062	80	0.025
81	0.073	82	0.017	83	0.026	84	0.025

<b>85</b>	0.035	<b>86</b>	0.111	<b>87</b>	0.007	<b>88</b>	0.013
<b>89</b>	0.010	<b>90</b>	0.026	<b>91</b>	0.147	<b>92</b>	0.018
<b>93</b>	0.020	<b>94</b>	0.031	<b>95</b>	0.016	<b>96</b>	0.014
<b>97</b>	0.013	<b>98</b>	0.033	<b>99</b>	0.032	<b>100</b>	0.073
<b>101</b>	0.036	<b>102</b>	0.043	<b>103</b>	0.025	<b>104</b>	0.019
<b>105</b>	0.014	<b>106</b>	0.056	<b>107</b>	0.317	<b>108</b>	0.024
<b>109</b>	0.017	<b>111</b>	0.158	<b>112</b>	0.008	<b>113</b>	0.018
<b>114</b>	0.049	<b>115</b>	0.025	<b>116</b>	0.026	<b>117</b>	0.038
<b>118</b>	0.026	<b>119</b>	0.030	<b>120</b>	0.021	<b>121</b>	0.019
<b>122</b>	0.043	<b>123</b>	0.085	<b>124</b>	0.012		
<b>125</b>	0.009	<b>126</b>	0.016	<b>127</b>	0.012	<b>128</b>	0.013
<b>129</b>	0.032	<b>130</b>	0.053	<b>131</b>	0.034	<b>132</b>	0.013
<b>133</b>	0.022	<b>134</b>	0.063	<b>135</b>	0.052	<b>136</b>	0.025
<b>137</b>	0.024	<b>138</b>	0.043	<b>139</b>	0.027	<b>140</b>	0.033
<b>141</b>	0.056	<b>142</b>	0.077	<b>143</b>	0.024	<b>144</b>	0.061
<b>145</b>	0.018	<b>146</b>	0.050	<b>147</b>	0.071	<b>148</b>	0.081
<b>149</b>	0.085	<b>150</b>	0.062	<b>151</b>	0.037	<b>152</b>	0.062
<b>153</b>	0.025	<b>154</b>	0.023	<b>155</b>	0.024	<b>156</b>	0.014
<b>157</b>	0.019	<b>158</b>	0.015	<b>159</b>	0.012	<b>160</b>	0.011
<b>161</b>	0.025	<b>162</b>	0.032	<b>163</b>	0.018	<b>164</b>	0.058
<b>165</b>	0.034	<b>166</b>	0.022	<b>167</b>	0.064	<b>168</b>	0.025
<b>169</b>	0.014	<b>170</b>	0.018	<b>171</b>	0.012	<b>172</b>	0.011
<b>173</b>	0.009	<b>174</b>	0.040	<b>175</b>	0.013	<b>176</b>	0.015
<b>177</b>	0.013	<b>178</b>	0.026	<b>179</b>	0.010	<b>180</b>	0.011
<b>181</b>	0.029	<b>182</b>	0.035	<b>183</b>	0.009	<b>184</b>	0.029
<b>185</b>	0.232	<b>186</b>	0.017	<b>187</b>	0.037	<b>188</b>	0.044
<b>189</b>	0.011	<b>190</b>	0.017	<b>191</b>	0.041	<b>192</b>	0.021

<b>193</b>	0.143	<b>194</b>	0.011	<b>195</b>	0.009	<b>196</b>	0.021
<b>197</b>	0.097	<b>198</b>	0.117	<b>199</b>	0.321	<b>200</b>	0.008
<b>201</b>	0.020	<b>202</b>	0.021	<b>203</b>	0.024	<b>204</b>	0.021
<b>205</b>	0.087	<b>206</b>	0.126	<b>207</b>	0.049	<b>208</b>	0.062

表3-对hGal-1的活性 (IC<sub>50</sub>, 单位μM) :

实例	Ga1-1 IC <sub>50</sub> [μM]	实例	Ga1-1 IC <sub>50</sub> [μM]	实例	Ga1-1 IC <sub>50</sub> [μM]	实例	Ga1-1 IC <sub>50</sub> [μM]
<b>1</b>	6.495	<b>2</b>	22.8	<b>3</b>	>100	<b>4</b>	>100
<b>5</b>	18.2	<b>6</b>	1.920	<b>7</b>	1.235	<b>8</b>	2.49
<b>9</b>	1.64	<b>10</b>	1.69	<b>11</b>	0.497	<b>12</b>	0.497
<b>13</b>	7.25	<b>14</b>	40.6	<b>15</b>	3.181	<b>16</b>	28.3
<b>17</b>	23.1	<b>18</b>	11.6	<b>19</b>	37.6	<b>20</b>	11.7
<b>21</b>	10.7	<b>22</b>	86.6	<b>23</b>	22.7	<b>24</b>	25.9
<b>25</b>	4.92	<b>26</b>	0.338	<b>27</b>	3.20	<b>28</b>	3.97
<b>29</b>	4.405	<b>30</b>	10.4	<b>31</b>	1.48	<b>32</b>	0.905
<b>33</b>	0.962	<b>34</b>	0.863	<b>35</b>	1.63	<b>36</b>	1.03
<b>37</b>	5.77	<b>38</b>	1.68	<b>39</b>	2.96	<b>40</b>	4.67
<b>41</b>	12.350	<b>42</b>	34.5	<b>43</b>	2.67	<b>44</b>	0.974
<b>45</b>	1.43	<b>46</b>	0.497	<b>47</b>	1.04	<b>48</b>	2.24
<b>49</b>	1.94	<b>50</b>	7.58	<b>51</b>	11.2	<b>52</b>	1.60
<b>53</b>	10.8	<b>54</b>	2.66	<b>55</b>	0.828	<b>56</b>	0.417
<b>参考实例57</b>	13.2	<b>58</b>	0.729	<b>参考实例59</b>	6.65	<b>60</b>	0.665
<b>参考实例61</b>	6.41	<b>62</b>	0.939	<b>63</b>	1.020	<b>64</b>	0.980
<b>65</b>	6.770	<b>66</b>	0.534	<b>67</b>	0.610	<b>68</b>	1.170
<b>69</b>	2.570	<b>70</b>	0.615	<b>71</b>	1.310	<b>72</b>	0.058

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

<b>181</b>	0.618	<b>182</b>	0.267	<b>183</b>	0.516	<b>184</b>	0.282
<b>185</b>	1.370	<b>186</b>	0.210	<b>187</b>	0.359	<b>188</b>	1.120
<b>189</b>	0.257	<b>190</b>	0.239	<b>191</b>	1.140	<b>192</b>	1.140
<b>193</b>	0.605	<b>194</b>	2.740	<b>195</b>	0.096	<b>196</b>	0.161
<b>197</b>	6.830	<b>198</b>	>100	<b>199</b>	18.000	<b>200</b>	0.158
<b>201</b>	0.242	<b>202</b>	0.341	<b>203</b>	0.678	<b>204</b>	0.273
<b>205</b>	1.820	<b>206</b>	1.340	<b>207</b>	1.790	<b>208</b>	0.586