

(21) 申請案號：111107565

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 02 日

(51) Int. Cl. :

A61K31/4192 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/03/03

世界智慧財產權組織

PCT/EP2021/055348

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

(74) 代理人：陳長文

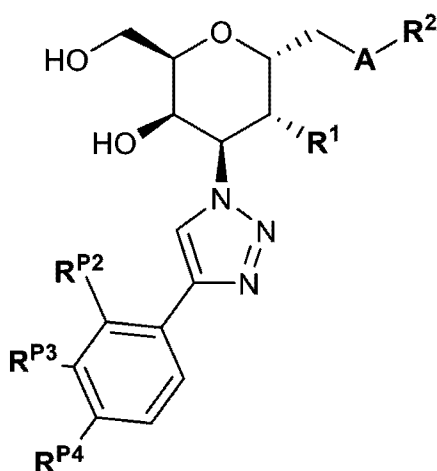
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 159 頁

(54) 名稱

經三唑基-甲基取代的 α -D-吡喃半乳糖苷衍生物

(57) 摘要

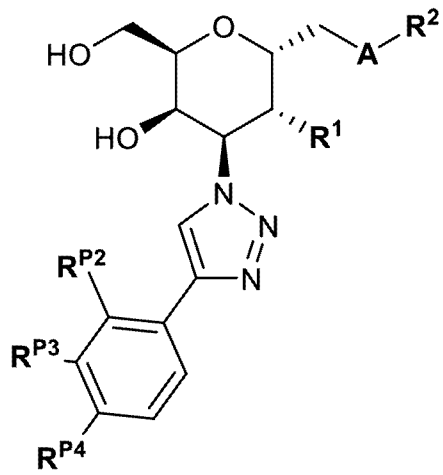
本發明係關於式(I)化合物，



式(I)

其中 A、R¹、R²、R^{P2}、R^{P3} 及 R^{P4} 係如本說明書中所述，關於其製備，關於其醫藥上可接受之鹽，及關於其作為藥物之用途，關於含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物，且尤其關於其作為半乳糖凝集素-3 抑制劑之用途。

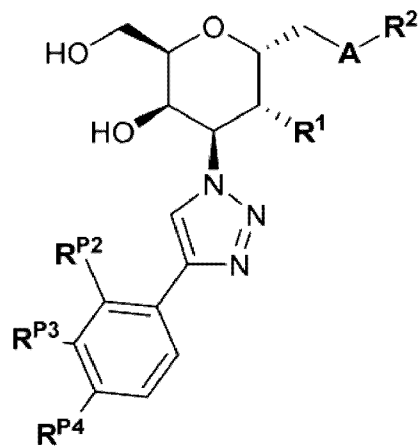
The present invention relates to compounds of Formula (I)



Formula (I)

wherein A, R¹, R², R^{P2}, R^{P3} and R^{P4} are as described in the description, their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of Formula (I), and especially to their use as Galectin-3 inhibitors.

特徵化學式：



式(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

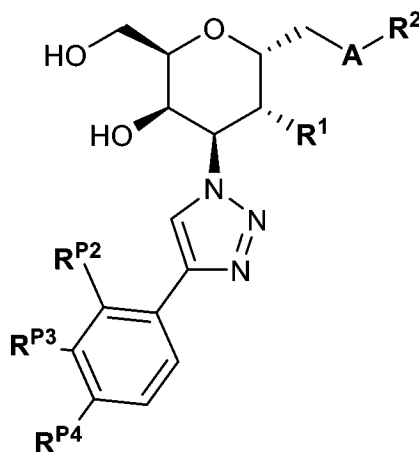
經三唑基-甲基取代的 α -D-吡喃半乳糖苷衍生物

【英文發明名稱】

TRIAZOLYL-METHYL SUBSTITUTED ALPHA-D-GALACTOPYRANOSIDE DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式(I)化合物，



式(I)

其中A、 R^1 、 R^2 、 R^{P2} 、 R^{P3} 及 R^{P4} 係如本說明書中所述，關於其製備，關於其醫藥上可接受之鹽，及關於其作為藥物之用途，關於含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物，且尤其關於其作為半乳糖凝集素-3抑制劑之用途。

【英文】

The present invention relates to compounds of Formula (I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

經三唑基-甲基取代的 α -D-吡喃半乳糖苷衍生物

【英文發明名稱】

TRIAZOLYL-METHYL SUBSTITUTED ALPHA-D-GALACTOPYRANOSIDE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於式(I)化合物，其為半乳糖凝集素-3抑制劑，及其於治療與半乳糖凝集素-3結合至天然配體有關之疾病及疾患之用途。本發明亦關於相關態樣，包括用於製備該等化合物之方法，含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物，及其作為半乳糖凝集素-3抑制劑之醫學用途。該等式(I)化合物可尤其作為單一藥劑或一或多種治療劑組合使用。

【先前技術】

【0002】 半乳糖凝集素定義為基於其特性內~130個胺基酸(aa)醣識別域(CRD)內發現之保守 β -半乳糖苷結合位點之蛋白質家族(Barondes SH等人，Cell 1994; 76, 597-598)。人類、小鼠及大鼠基因體序列揭示一個哺乳動物基因體中存在至少16種保守半乳糖凝集素及半乳糖凝集素樣蛋白(Leffler H.等人，Glycoconj. J. 2002, 19, 433-440)。迄今為止，已鑑別三個半乳糖凝集素子類別，含有一個醣識別域(CRD)之原型半乳糖凝集素；由富含脯胺酸及甘胺酸之短延伸之獨特串聯重複融合至該CRD上構成之嵌合體半乳糖凝集素；及含有以串聯方式由連接子連接之兩個不同CRD之串聯重複型半乳糖凝集素(Zhong X.，Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203)。由於半乳糖凝集素可二價或多價結合，因此其可(例

如)交聯細胞表面醣接合物以觸發細胞傳訊事件。透過此機制，半乳糖凝集素調節範圍廣泛之生物過程(Sundblad V.等人，*Histol Histopathol* 2011; 26: 247-265)。

【0003】 半乳糖凝集素-3 (Gal-3)係半乳糖凝集素家族中之唯一嵌合體類型，具有32至35 kDa之分子量且在人類中由250個胺基酸殘基(高度保守之CRD及非典型N端域(ND))構成。半乳糖凝集素-3在高達高濃度(100 μ M)時係單體，但可在低得多的濃度下與配體聚集，此由其N端非CRD區經由尚未完全瞭解之寡聚機制促進(Johannes, L.等人，*Journal of Cell Science* 2018; 131, jcs208884)。

【0004】 Gal-3廣泛分佈於體內，但表現量在不同器官之間有所不同。取決於其細胞外或細胞內定位，其可顯示廣泛多樣性之生物功能，包括免疫調節、宿主-病原體相互作用、血管生成、細胞遷移、傷口癒合及細胞凋亡(Sundblad V.等人，*Histol Histopathol* 2011; 26: 247-265)。Gal-3高度表現於許多人類腫瘤及細胞類型諸如骨髓細胞、發炎細胞(巨噬細胞、肥大細胞、嗜中性球、T細胞、嗜酸性球等)、纖維母細胞及心肌細胞中(Zhong X.等人，*Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019; 46:197-203)，指示Gal-3參與發炎及纖維化過程之調節(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蛋白表現量在某些病理狀態(諸如腫瘤及發炎)下上調(Chiariotti L.等人，*Glycoconjugate Journal* 2004 19, 441-449；Farhad M.等人，*OncoImmunology* 2018, 7:6, e1434467)。

【0005】 存在多種證據支持Gal-3於發炎/自體免疫疾病諸如哮喘、類風濕性關節炎、多發性硬化症及糖尿病(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)、心血管疾病, 諸如動脈粥樣硬化、心臟衰竭及血栓形成(Nachtigal M.等人 , Am J Pathol. 1998; 152(5):1199-208 ; Gehlken C. 等人 , Heart Fail Clin. 2018, 14(1):75-92 ; DeRoo EP.等人 , Blood. 2015, 125(11):1813-21)、器官纖維化, 諸如肺纖維化、肝纖維化、腎臟纖維化、眼纖維化及皮膚纖維化(Mackinnon AC等人 , Am. J. Respir. Crit. Care Med 2012; 185: 537-546 ; Henderson NC等人 , PNAS 2006; 103: 5060-5065 ; Henderson NC 等人 , Am. J. Pathol. 2008; 172:288-298 ; Chen WS.等人 , Investigative Ophthalmology & Visual Science 2017 , 第58卷 , 9-20 ; Taniguchi T.等人 , The Journal of Rheumatology 2012, jrheum.110755 ; Arciniegas E. 等人 , The American Journal of dermatopathology 2019; 41(3):193-204)及癌症(Farhad M. 等人 , Oncoimmunology. 2018; 7(6): e1434467 ; Vuong L.等人 , Cancer Res 2019 (79) (7) 1480-1492)發展中之功能性參與。

【0006】最近, 已顯示 Gal-3 抑制劑在與免疫療法 (Galectin Therapeutics. Press Release, 2月7日, 2017)組合用於特發性肺部纖維化 (Galectin Therapeutics. Press Release, 3月10日, 2017)中時具有積極作用。WO20180209276、WO2018209255及WO20190890080揭示與半乳糖凝集素蛋白具有結合親和力之化合物, 其用於治療全身性胰島素抗性疾患。因此, 單獨或與其他療法組合的Gal-3抑制劑可適用於預防或治療諸如以下之疾病或疾患: 急性或慢性心臟衰竭、癌症、慢性及急性腎病、特發性肺部纖維化、2型糖尿病、類風濕性關節炎、牛皮癬、結疤、全身性

硬化症、全身性紅斑狼瘡及乾眼症。

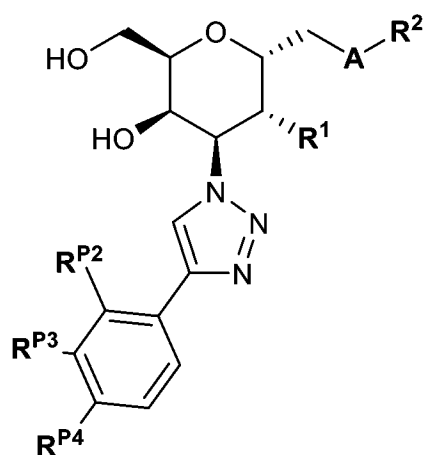
【0007】 數個公開案及專利申請案描述正在探索作為抗纖維化劑之 Gal-3 之合成抑制劑 (參見例如 WO2005/113568、WO2005/113569、WO2014/067986、WO2016/120403、US2014/0099319、WO2019/067702、WO2019/075045 及 WO2014/078655)。WO2002/057284、WO2005/113569、WO2014/078655、WO2021/028336、WO2021/028323 及 WO2021/028570 揭示 β 構型半乳糖凝集素抑制劑。WO2016120403、WO2020104335、WO2021001528、WO2021038068 及 WO2021004940 揭示廣義範圍之半乳糖凝集素之 α -D-半乳糖苷抑制劑。

【發明內容】

【0008】 本發明提供新穎式(I)化合物，其係 α 構型半乳糖凝集素-3 抑制劑。因此，本發明化合物可用於預防/防治或治療其中指示調節 Gal-3 對其天然糖配體之結合之疾病及疾患。

【實施方式】

【0009】 1) 在第一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，



式(I)

其中：

R^{P2} 表示鹵素(尤其氟)；

R^{P3} 表示鹵素(尤其氟)；

R^{P4} 表示鹵素(尤其氟、氯、溴)、甲基或氰基；

R^1 表示

- 羥基；
- C_{1-4} -烷氧基(尤其甲氧基)；
- $-O-CO-C_{1-3}$ -烷基；
- $O-CO-NH-R^{N11}$ ，其中 R^{N11} 表示氫或 C_{1-3} -烷基；
- $-O-CH_2-C_1$ -氟烷基；
- $-O-CH_2-HET^1$ ，其中 HET^1 表示5員雜芳基(尤其噁唑基、噻唑基或咪唑基)，其中該5員雜芳基獨立地係未經取代或經甲基單取代；或

- $-O-CH_2-CO-R^{1X}$ ，其中 R^{1X} 表示

- -羥基；

- C_{1-3} -烷氧基(尤其甲氧基)；

- 嗎啉-4-基；或

- ❖ $-NR^{N21}R^{N22}$ ，其中 R^{N21} 及 R^{N22} 均獨立地表示氫或甲基；或 R^{N21} 及 R^{N22} 連同其等結合之氮原子一起形成選自氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-1-基之4至6員單環雜環烷基，其中該4至6員雜環烷基係經羥基單取代；

[其中，在一子實施例中， R^1 尤其表示甲氧基]；

A表示[1,2,3]三唑-1,4-二基(其中應瞭解 R^2 可結合至該[1,2,3]三唑-1,4-二基之位置1或位置4)；及

- R^2 表示分支鏈 C_{3-6} -烷基(尤其異丙基或三級丁基)，其中該分支鏈 C_{3-6} -烷基係

- 經羥基單取代[尤其此基團係2-羥基-1,1-二甲基-乙基或1-羥基-1-甲基-乙基]，

- 經 $-CO-O-C_{1-4}$ -烷基單取代[尤其此基團係1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基]，或

- 經 C_1 -氟烷基單取代[尤其此基團係2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基]；

- 或 R^2 表示飽和3至8員單環或雙環基團，其中該單環或雙環基團係

- ❖ 單環 C_{3-6} -環烷基(尤其環丙基、環丁基或環戊基)，

- ❖ 含有一個環氧原子之單環4至6員雜環烷基(尤其氧雜環丁-3-基、四氫-2H-吡喃-3-基)，

- ❖ 橋接雙環 C_{5-8} -環烷基(尤其雙環[1.1.1]戊-1-基、雙環[2.2.2]辛-1-基)，

- ❖ 稠合雙環 C_{6-8} -環烷基(尤其雙環[3.1.0]己-6-基)，

- ❖ 螺雙環 C_{6-8} -環烷基(尤其螺[2.3]己-5-基)，或

- ❖ 含有一個環氧原子之螺雙環7或8員雜環烷基(尤其氧雜螺[3.3]庚-6-基)；

其中該單環或雙環基團獨立地係未經取代或經單取代、雙取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自羥基； C_{1-3} -烷基(尤其甲基；或乙基或異丙基)； C_{1-3} -烷氧基(尤其甲氧基)； $-C_{1-3}$ -仲烷基-OH (尤其羥甲基或2-羥乙基)； C_1 -氟烷基(尤其三氟甲基)； $-NR^{N1}R^{N2}$ ，其中 R^{N1} 表示氫，及 R^{N2} 表示氫或 $-CO-O-C_{1-4}$ -烷基(尤其 $-CO-O$ -三級丁基)；及氟；

其中在一子實施例中，尤其該單環或雙環基團獨立地係

- 未經取代；
- 經羥基單取代；
- 經C₁₋₃-烷基(尤其甲基；或乙基或異丙基)單取代；
- 經C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)單取代；
- 經-C₁₋₃-伸烷基-OH (尤其羥甲基、2-羥乙基)單取代；
- 經-C₁₋₃-伸烷基-O-C₁₋₃-烷基(尤其甲氧基甲基)單取代；
- 經C₁-氟烷基(尤其三氟甲基)單取代；
- 經-NR^{N1}R^{N2}單取代，其中R^{N1}表示氫，及R^{N2}表示氫或-CO-O-C₁₋₄-烷基(尤其-CO-O-三級丁基)；
- 經氟單取代或雙取代；
- 經雙取代，其中一個取代基係羥基及另一個係C₁₋₃-烷基(尤其甲基)；或
- 經三取代，其中該等取代基中之兩者係氟(其等顯著結合至相同之環碳原子)；及剩餘之取代基係C₁₋₃-烷基(尤其甲基)或-C₁₋₃-伸烷基-OH (尤其羥甲基)。

【0010】 2)在第二實施例中，本發明係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其中：

R^{P2}表示鹵素(尤其氟)；

R^{P3}表示鹵素(尤其氟)；

R^{P4}表示鹵素(尤其氟、氯、溴)、甲基或氰基；

R¹表示

- 羥基；
- C₁₋₄-烷氧基(尤其甲氧基)；

- -O-CO-C₁₋₃-烷基；
- O-CO-NH-R^{N11}，其中R^{N11}表示氫或C₁₋₃-烷基；
- -O-CH₂-C₁-氟烷基；
- -O-CH₂-HET¹，其中HET¹表示5員雜芳基(尤其噁唑基、噻唑基或咪唑基)，其中該5員雜芳基獨立地係未經取代或經甲基單取代；或
- -O-CH₂-CO-R^{1X}，其中R^{1X}表示
 - -羥基；
 - C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)；
 - 嗎啉-4-基；或
- ❖ -NR^{N21}R^{N22}，其中R^{N21}及R^{N22}均獨立地表示氫或甲基；或R^{N21}及R^{N22}連同其等結合之氮原子一起形成選自氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-1-基之4至6員單環雜環烷基，其中該4至6員雜環烷基係經羥基單取代；

[其中，在一子實施例中，R¹尤其表示甲氧基]；

A表示[1,2,3]三唑-1,4-二基(其中應瞭解R²可結合至該[1,2,3]三唑-1,4-二基之位置1或位置4)；及

- R²表示分支鏈C₃₋₆-烷基(尤其異丙基或三級丁基)，其中該分支鏈C₃₋₆-烷基係
 - 經羥基單取代[尤其此基團係2-羥基-1,1-二甲基-乙基或1-羥基-1-甲基-乙基]，
 - 經-CO-O-C₁₋₄-烷基單取代[尤其此基團係1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基]，或
 - 經C₁-氟烷基單取代[尤其此基團係2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基]；

- 或 R^2 表示飽和3至8員單環或雙環基團，其中該單環或雙環基團係
 - ❖ 單環 C_{3-6} -環烷基(尤其環丙基、環丁基或環戊基)，
 - ❖ 含有一個環氧原子之單環4至6員雜環烷基(尤其氧雜環丁-3-基、四氫-2H-吡喃-3-基)，
 - ❖ 橋接雙環 C_{5-8} -環烷基(尤其雙環[1.1.1]戊-1-基、雙環[2.2.2]辛-1-基)，
 - ❖ 稠合雙環 C_{6-8} -環烷基(尤其雙環[3.1.0]己-6-基)，
 - ❖ 螺雙環 C_{6-8} -環烷基(尤其螺[2.3]己-5-基)，或
 - ❖ 含有一個環氧原子之螺雙環7或8員雜環烷基(尤其氧雜螺[3.3]庚-6-基)；

其中該單環或雙環基團獨立地係

- 未經取代；
- 經羥基單取代；
- 經 C_{1-3} -烷基(尤其甲基；或乙基或異丙基)單取代；
- 經 C_{1-3} -烷氧基(尤其甲氧基)單取代；
- 經- C_{1-3} -仲烷基-OH (尤其羥甲基、2-羥乙基)單取代；
- 經- C_{1-3} -仲烷基-O- C_{1-3} -烷基(尤其甲氧基甲基)單取代；
- 經 C_1 -氟烷基(尤其三氟甲基)單取代；
- 經- $NR^{N1}R^{N2}$ 單取代，其中 R^{N1} 表示氫，及 R^{N2} 表示氫或-CO-O- C_{1-4} -烷基(尤其-CO-O-三級丁基)；
- 經氟單取代或雙取代；
- 經雙取代，其中一個取代基係羥基及另一個係 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；或

➤ 經三取代，其中該等取代基中之兩者係氟(其等顯著結合至相同之環碳原子)；及剩餘之取代基係C₁₋₃-烷基(尤其甲基)或-C₁₋₃-仲烷基-OH(尤其經甲基)。

【0011】 應瞭解在式(I)化合物中，任何非芳族氧或氮原子將較佳與另一氧或氮原子相距至少兩個碳原子。特定言之，作為基團R²之部分之氧原子或氮原子(無論該飽和3至8員單環或雙環基團之部分，或該飽和3至8員單環或雙環基團之取代基或取代基之部分)較佳與作為基團R²之部分之另一氧原子或氮原子相距至少兩個碳原子(其中應瞭解該其他氧原子或氮原子可為該飽和3至8員單環或雙環基團之部分，或該飽和3至8員單環或雙環基團之取代基之部分)，及與作為環A之部分(例如在此環A係[1,2,3]三唑-1,4-二基，其中R²結合至位置1之情況下)之芳族氮原子相距至少兩個碳原子。特定言之，在表示經經基單取代之分支鏈C₃₋₆-烷基之基團R²中，此經基取代基將與環A之環氮部分相距至少兩個碳原子；在表示經經基單取代之任何飽和單環或雙環碳環基團之基團R²中，此經基取代基將與環A之環氮部分相距至少兩個碳原子；在表示經C₁₋₃-烷氧基單取代之任何飽和單環或雙環碳環基團之基團R²中，此C₁₋₃-烷氧基取代基之氧原子將與環A之環氮部分相距至少兩個碳原子；在表示經經基單取代之任何飽和單環或雙環雜環烷基之基團R²中，此經基取代基將與環A之芳族環氮部分及此飽和單環或雙環雜環烷基之環氧原子部分相距至少兩個碳原子；及在表示經C₁₋₃-烷氧基單取代之任何飽和單環或雙環雜環烷基之基團R²中，此C₁₋₃-烷氧基取代基之氧原子將與環A之芳族環氮部分及此飽和單環或雙環雜環烷基之環氧原子部分相距至少兩個碳原子。

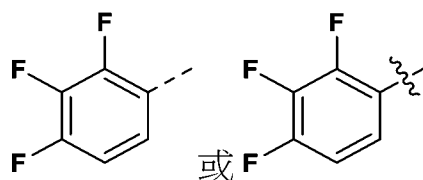
【0012】 式(I)化合物含有五個立體或非對稱中心，其等位於四氫吡

喃部分上且其等如針對式(I)繪製呈絕對構型。另外，該等式(I)化合物可含有一個(可能更多個)其他立體或非對稱中心，諸如一或多個另外非對稱碳原子。因此，該等式(I)化合物可呈現為立體異構物之混合物或較佳呈現為純立體異構物。立體異構物之混合物可以熟習此項技術者已知的方式分離。

【0013】 在將特定化合物(或基本結構)指定為呈某一絕對構型，例如指定為(R)-或(S)-對映體之情況下，此指定應瞭解為係指各別化合物(或基本結構)呈富集(尤其基本上純)對映體形式。同樣地，在將化合物中之特定非對稱中心指定為呈(R)-或(S)-構型或指定為呈某一相對構型之情況下，此指定應瞭解為係指化合物關於該非對稱中心之各別構型呈富集(尤其基本上純)形式。同樣地，在將此立體或非對稱中心指定為呈(RS)-構型之情況下，此意謂此化合物中之此立體或非對稱中心可關於此中心呈(R)-構型、(S)-構型或差向異構體之任何混合物存在。在兩個或更多個此等立體或非對稱中心(呈未指定或指定(RS)-構型)存在於一個分子中之情況下，應瞭解，若另外未明確定義，則絕對構型之順序不指示關於兩個或更多個中心之任何定義之相對構型。應瞭解，明確指定之(R)-或(S)-構型及未指定或指定(RS)-構型可共存於同一分子中並作出相應解釋。類似地，順式或反式命名(或(R*,R*) / (R*,S*)命名)應瞭解為係指呈富集形式，尤其呈基本上純形式之各別相對構型之各別立體異構物。立體異構物之相對構型如下表示：例如，化合物2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R*,4S*)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈；命名2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-

基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈、2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈，或其任何混合物。同樣地，化合物(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R*,4R*)-4-氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇，命名(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-4-氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇、(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4S)-4-氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇，或其任何混合物。

【0014】 在本專利申請案中，繪製為虛線或由波浪線中斷之鍵顯示所繪製之基團之結合點。例如，下文繪製之基團



描述2,3,4-三氟苯基。

【0015】 當用於立體異構物之內文中時，應瞭解術語「富集」在本發明之內文中意謂各別立體異構物係關於各別其他立體異構物/各別其他立體異構物之整體以至少70:30，尤其至少90:10之比率(即，以至少70重量%，尤其至少90重量%之純度)存在。

【0016】 當用於立體異構物之內文中時，應瞭解術語「基本上純」在本發明之內文中意謂各別立體異構物係關於各別其他立體異構物/各別

其他立體異構物之整體以至少95重量%，尤其至少99重量%之純度存在。

【0017】 本發明亦包括根據實施例1)至25)之同位素標記(尤其 ^2H (氘)標記)之式(I)化合物，該等化合物係與該等式(I)化合物相同，只是一或多個原子已各經具有相同原子序數但原子質量不同於自然中通常發現之原子質量之原子置換。同位素標記(尤其 ^2H (氘)標記)之式(I)、(II)及(III)化合物及其鹽於本發明之範圍內。用較重同位素 ^2H (氘)取代氫可導致更大代謝穩定性，導致(例如)活體內半衰期增加或劑量需求減少，或可導致細胞色素P450酶之抑制減小，導致(例如)安全性概況改善。在本發明之一項實施例中，該等式(I)化合物未經同位素標記，或其等僅經一或多個氘原子標記。在一子實施例中，該等式(I)化合物完全未經同位素標記。同位素標記之式(I)化合物可以類似於下文描述之方法，但使用合適試劑或起始材料之適當同位素變化予以製備。

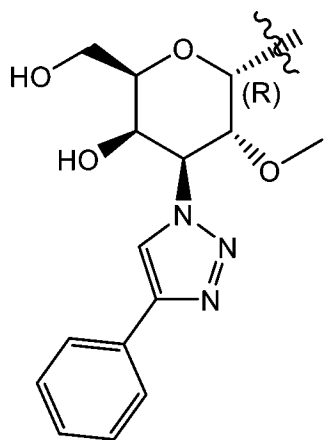
【0018】 在針對化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及類似物使用複數形式之情況下，此旨在亦意謂單一化合物、鹽或類似物。

【0019】 根據實施例1)至25)之式(I)化合物之任何提及應瞭解為在酌情且權益之情況下亦係指此等化合物之鹽(且尤其醫藥上可接受之鹽)。

【0020】 術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留標的化合物之所需生物活性並顯示最小非所需毒理效應之鹽。取決於該標的化合物中鹼性及/或酸性基團之存在，此等鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽。關於參考，參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」，P. Heinrich Stahl、Camille G. Wermuth (編)，Wiley-VCH，2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」，Johan Wouters及Luc Quéré (編)，RSC Publishing，2012。

【0021】 除非另有明確闡述之定義提供更廣泛或更狹義之定義，否則本文提供之定義旨在統一適用於如實施例1)至20)中任一項定義之式(I)化合物，並在整個說明書及隨附申請專利範圍中進行必要修改。眾所周知術語之定義或較佳定義定義且可獨立於如本文定義之任何或所有其他術語之任何定義或較佳定義(及與其組合)而替換各別術語。

【0022】 在本專利申請案中，化合物係使用IUPAC命名法命名，但亦可使用糖命名法命名。因此，以下部分：



可命名為(2R,3R,4R,5R,6R)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基，或者，1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-吡喃半乳糖苷-1-基，其中攜載對該分子之剩餘部分之結合點之碳原子之絕對構型係(2R)-，或， α 。例如，化合物(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇應瞭解為亦係指：1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(4-環戊基-1H-三唑-1-基)-甲烷。

【0023】 每當取代基表示為任選時，應瞭解，可缺乏此取代基(即各別殘基未經此任選取代基取代)，在此情況下，具有自由價之所有位置(此

任選取代基可已結合之位置；諸如舉例而言在芳族環中，具有自由價之環碳原子及/或環氮原子)均視需要經氫取代。同樣地，在(環)雜原子之內文中使用術語「視需要」之情況下，該術語意謂缺乏各別任選雜原子或類似物(即某一部分不含有雜原子/係碳環/或類似物)，或各別任選雜原子或類似物如明確定義般存在。若各別實施例或技術方案中未另外明確定義，則本文定義之基團未經取代。

【0024】 術語「鹵素」意謂氟/氟基、氯/氯基、溴/溴基或碘/碘基；尤其氟基、氯基或溴基；特定言之氟基。針對取代基 R^{P4} ，該術語尤其意謂氟基、氯基或溴基。

【0025】 單獨或組合使用的術語「烷基」係指含有一至六個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烴基。術語「 C_{x-y} -烷基」(x及y各係整數)係指如先前定義之含有x至y個碳原子之烷基。例如， C_{1-6} -烷基含有一至六個碳原子。烷基之實例係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基及3,3-二甲基-丁基。為避免任何疑問，在基團稱為(例如)丙基或丁基之情況下，其一般係指正丙基或正丁基。如針對基團 R^2 使用之分支鏈 C_{3-6} -烷基之實例係上文列舉之分支鏈烷基，尤其異丙基及三級丁基。

【0026】 單獨或組合使用的術語「 $-C_{x-y}$ -伸烷基-」係指如先前定義之含有x至y個碳原子之二價結合烷基。術語「 $-C_{0-y}$ -伸烷基-」係指直接鍵，或係指如先前定義之 $-(C_{1-y})$ 伸烷基-。較佳地， $-C_{1-y}$ -伸烷基之結合點係以1,1-二基、或以1,2-二基、或以1,3-二基排佈。在 C_{0-y} -伸烷基與另一取代基組合使用之情況下，該術語意謂該取代基經 C_{1-y} -伸烷基連接至分子之剩餘部分，或其直接結合至該分子之剩餘部分(即 C_0 -伸烷基表示將該取

代基連接至該分子之剩餘部分之直接鍵)。若未另外明確指示，則伸烷基- C_2H_4 -係指- CH_2-CH_2- 。如(例如)用於- C_{1-3} -伸烷基-OH或- C_{1-3} -伸烷基-O- C_{1-3} -烷基中之- C_{1-3} -伸烷基之實例係(尤其)亞甲基及伸乙基(- CH_2-CH_2-)。

【0027】 單獨或組合使用的術語「氟烷基」係指如先前定義之含有一至三個碳原子之烷基，其中一或多個(且可能所有)氫原子已經氟置換。術語「 C_{x-y} -氟烷基」(x及y各係整數)係指如先前定義之含有x至y個碳原子之氟烷基。例如， C_{1-3} -氟烷基含有一至三個碳原子，其中一至七個氫原子已經氟置換。 C_1 -氟烷基尤其係指三氟甲基或二氟甲基。

【0028】 單獨或組合使用的術語「環烷基」係指含有三至八個碳原子之飽和單環或雙環(例如橋接雙環、稠合雙環或螺雙環)烴環。術語「 C_{x-y} -環烷基」(x及y各係整數)係指如先前定義之含有x至y個碳原子之環烷基。例如， C_{3-6} -環烷基含有三至六個碳原子。環烷基之實例係單環 C_{3-6} -環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基(尤其環丙基、環丁基及環戊基)；橋接雙環 C_{5-8} -環烷基諸如雙環[1.1.1]戊-1-基或雙環[2.2.2]辛-1-基；螺雙環 C_{6-8} -環烷基諸如螺[2.3]己-5-基；及稠合雙環 C_{6-8} -環烷基諸如雙環[3.1.0]己-6-基(尤其(1R,5S)-雙環[3.1.0]己-6-基)。

【0029】 單獨或組合使用且若未以更狹義方式明確定義，則術語「雜環烷基」係指如先前定義之飽和環烷基，其中該環烷基含有一或兩個獨立選自氮、硫及氧之環雜原子(尤其一個氧原子；或一個硫原子、一個氮原子、兩個氮原子、兩個氧原子或一個氮原子及一個氧原子)。術語「x至y員雜環烷基」係指此雜環烷基含有總計x至y個環原子。雜環烷基係未經取代或如明確定義經取代。雜環烷基之實例係含有一個環氧原子之單環4至6員雜環烷基，諸如氧雜環丁-3-基及四氫-2H-吡喃-4-基；及含有一個

環氧原子之螺雙環7或8員雜環烷基，諸如2-氧雜螺[3.3]庚-6-基。

【0030】 單獨或組合使用的術語「烷氧基」係指烷基-O-基團，其中該烷基係如先前定義。術語「C_{x-y}-烷氧基」(x及y各係整數)係指如先前定義之含有x至y個碳原子之烷氧基。較佳係乙氧基及尤其甲氧基。

【0031】 單獨或組合使用且若未以更廣泛或更狹義之方式明確定義，則術語「雜芳基」意謂含有一至最大四個雜原子的5至10員單環或雙環芳族環，該等雜原子各獨立選自氧、氮及硫。此等雜芳基之實例係呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、吡啶基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基及吡啶基。上文提及之雜芳基係未經取代或如明確定義經取代。針對取代基HET¹，5員雜芳基之實例係尤其噁唑基、噻唑基及咪唑基。

【0032】 術語「氰基」係指基團-CN。

【0033】 術語「側氧基」係指基團=O，其較佳結合至鏈或環碳(或硫)原子，如(例如)於羰基-(CO)- (或磺醯基-(SO₂)-)中。

【0034】 每當使用字組「介於.....之間」描述數值範圍時，應瞭解該指示範圍之端點明確包括於該範圍內。例如：若描述溫度範圍介於40°C與80°C之間，則此意謂端點40°C及80°C包括於該範圍內；或若變量定義為介於1與4之間的整數，則此意謂該變量係整數1、2、3或4。

【0035】 除非關於溫度使用，否則放置於數值「X」前之術語「約」在本申請案中係指自X減X之10%延伸至X加X之10%之區間，且較佳係指自X減X之5%延伸至X加X之5%之區間。在溫度之特定情況下，放置於溫度「Y」前之術語「約」在本申請案中係指自溫度Y減10°C延伸至

Y加10°C之區間，且較佳係指自Y減5°C延伸至Y加5°C之區間。此外，如本文使用之術語「室溫」係指約25°C之溫度。

【0036】 下文中呈現本發明之其他實施例：

3)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中：

- R^{P2} 表示氟或氯(尤其氟)；
- R^{P3} 表示氟或氯(尤其氟)；及
- R^{P4} 表示鹵素(尤其氟、氯、溴)、甲基或氰基。

【0037】 4)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中：

- R^{P2} 表示氟；
- R^{P3} 表示氟；及
- R^{P4} 表示氟、氯、溴、甲基或氰基。

【0038】 5)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中：

- R^{P2} 表示氟或氯(尤其氟)；
- R^{P3} 表示氟或氯(尤其氟)；及
- R^{P4} 表示鹵素(尤其氟、氯、溴)或甲基。

【0039】 6)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中：

- R^{P2} 表示氟；
- R^{P3} 表示氟；及
- R^{P4} 表示氟、氯、溴或甲基。

【0040】 7)另一實施例係關於根據實施例1)至6)中任一項之化合物，其中 R^1 表示羥基；或 C_{1-4} -烷氧基(尤其甲氧基)。

【0041】 8)另一實施例係關於根據實施例1)至6)中任一項之化合物，其中 R^1 表示甲氧基。

【0042】 9)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中：

- R^2 表示分支鏈 C_{3-6} -烷基，其中該分支鏈 C_{3-6} -烷基係

- 經羥基單取代[尤其此基團係2-羥基-1,1-二甲基-乙基或1-羥基-1-甲基-乙基]，

- 經-CO-O- C_{1-4} -烷基單取代[尤其此基團係1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基]，或

- 經 C_1 -氟烷基單取代[尤其此基團係2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基]；

- 或 R^2 表示飽和3至8員單環或雙環基團，其中該單環或雙環基團係

- ❖ 單環 C_{3-6} -環烷基(尤其環丙基、環丁基或環戊基)，其中該單環 C_{3-6} -環烷基係

- 未經取代；

- 經羥基單取代；

- 經 C_{1-3} -烷基單(尤其甲基；或異丙基)取代；

- 經- C_{1-3} -伸烷基-OH (尤其羥甲基)單取代；

- 經- C_{1-3} -伸烷基-O- C_{1-3} -烷基(尤其甲氧基甲基)單取代；

- 經雙取代，其中一個取代基係羥基及另一個係 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)；或

- 經三取代，其中該等取代基中之兩者係氟，其中該等氟取代基均結合至相同之環碳原子；及剩餘之取代基係 C_{1-3} -烷基(尤其甲基)或- C_{1-3} -伸烷基-OH (尤其羥甲基)]；

- ❖ 含有一個環氧原子之單環4至6員雜環烷基(尤其氧雜環丁-3-基、四氫-2H-吡喃-3-基)，其中該單環4至6員雜環烷基係

- 經羥基單取代；
- 經C₁₋₃-烷基(尤其甲基；或乙基)單取代；
- 經-C₁₋₃-伸烷基-OH (尤其羥甲基、2-羥乙基)單取代；或
- 經-C₁₋₃-伸烷基-O-C₁₋₃-烷基(尤其甲氧基甲基)單取代；
- ❖ 橋接雙環C₅₋₈-環烷基(尤其雙環[1.1.1]戊-1-基、雙環[2.2.2]辛-1-基)，其中該橋接雙環C₅₋₈-環烷基係
 - 未經取代；
 - 經羥基單取代；
 - 經C₁₋₃-烷基(尤其甲基；或乙基或異丙基)單取代；
 - 經C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)單取代；
 - 經C₁-氟烷基(尤其三氟甲基)單取代；
 - 經-NR^{N1}R^{N2}單取代，其中R^{N1}表示氫，及R^{N2}表示氫或-CO-O-C₁₋₄-烷基(尤其-CO-O-三級丁基)；或
 - 經氟單取代；
- ❖ 未經取代之稠合雙環C₆₋₈-環烷基(尤其雙環[3.1.0]己-6-基)；
- ❖ 未經取代之螺雙環C₆₋₈-環烷基(尤其螺[2.3]己-5-基)；或
- ❖ 含有一個環氧原子之未經取代之螺雙環7或8員雜環烷基(尤其氧雜螺[3.3]庚-6-基)。

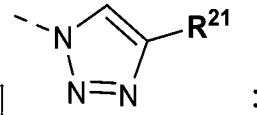
【0043】 10)另一實施例係關於根據實施例1)至9)中任一項之化合物，其中A表示[1,2,3]三唑-1,4-二基，其中R²結合至該[1,2,3]三唑-1,4-二基之位置1。

【0044】 11)另一實施例係關於根據實施例1)至9)中任一項之化合物，其中A表示[1,2,3]三唑-1,4-二基，其中R²結合至該[1,2,3]三唑-1,4-二

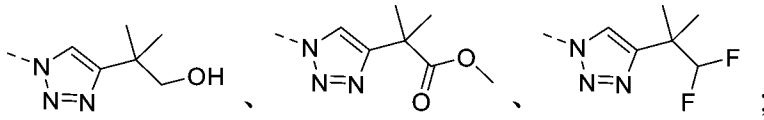
基之位置4。

【0045】 12)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中：

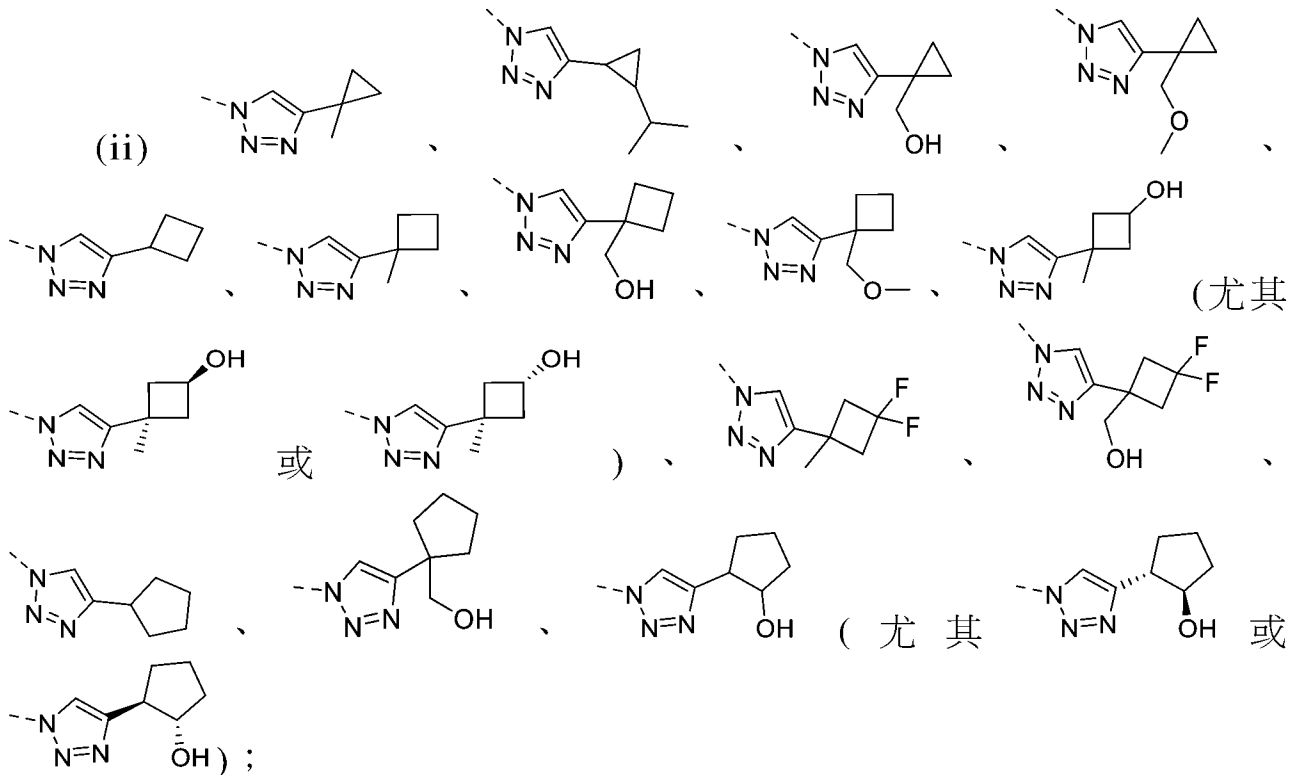
a)基團A-R²表示選自以下之基團



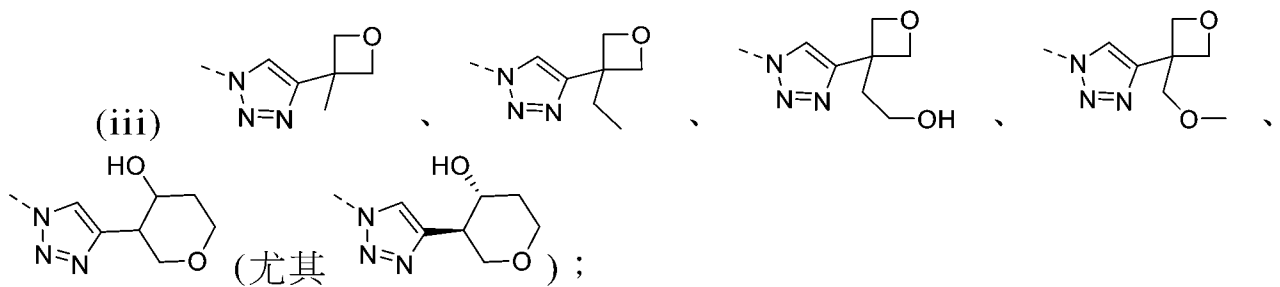
(i)



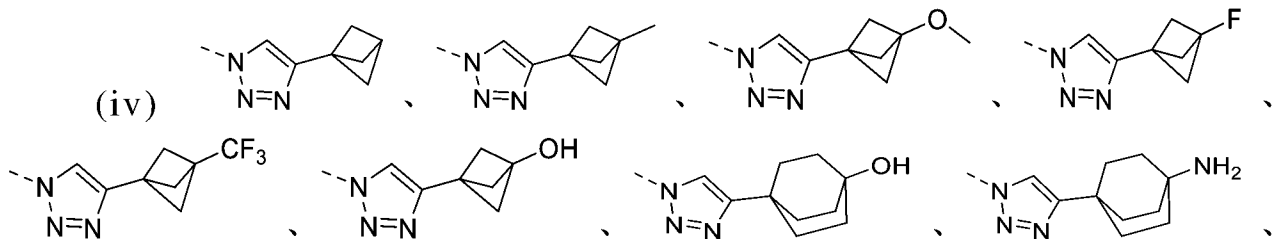
(ii)

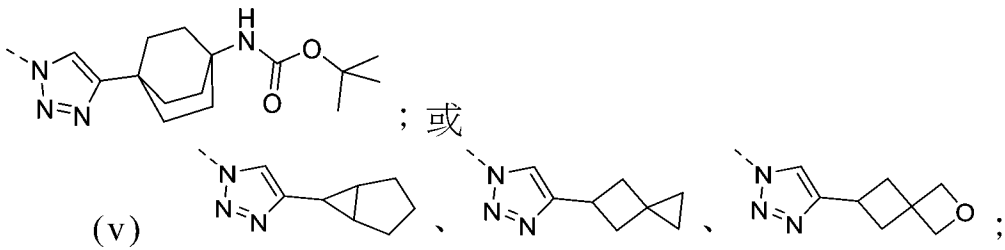


(iii)



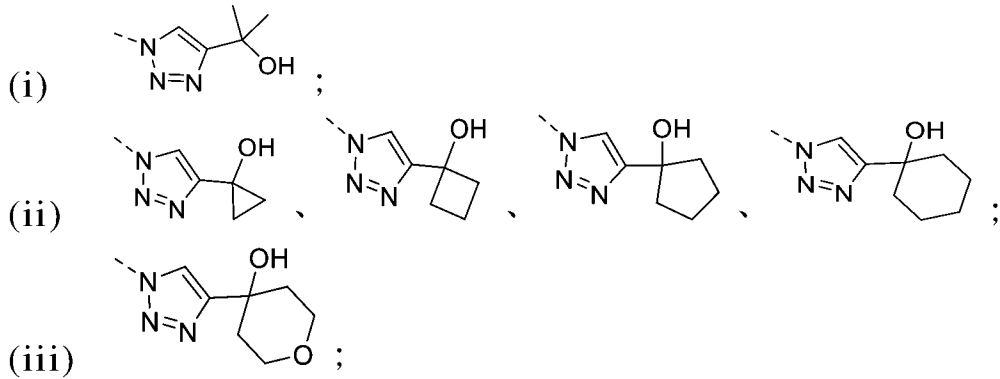
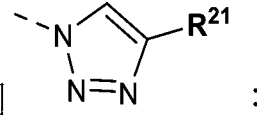
(iv)





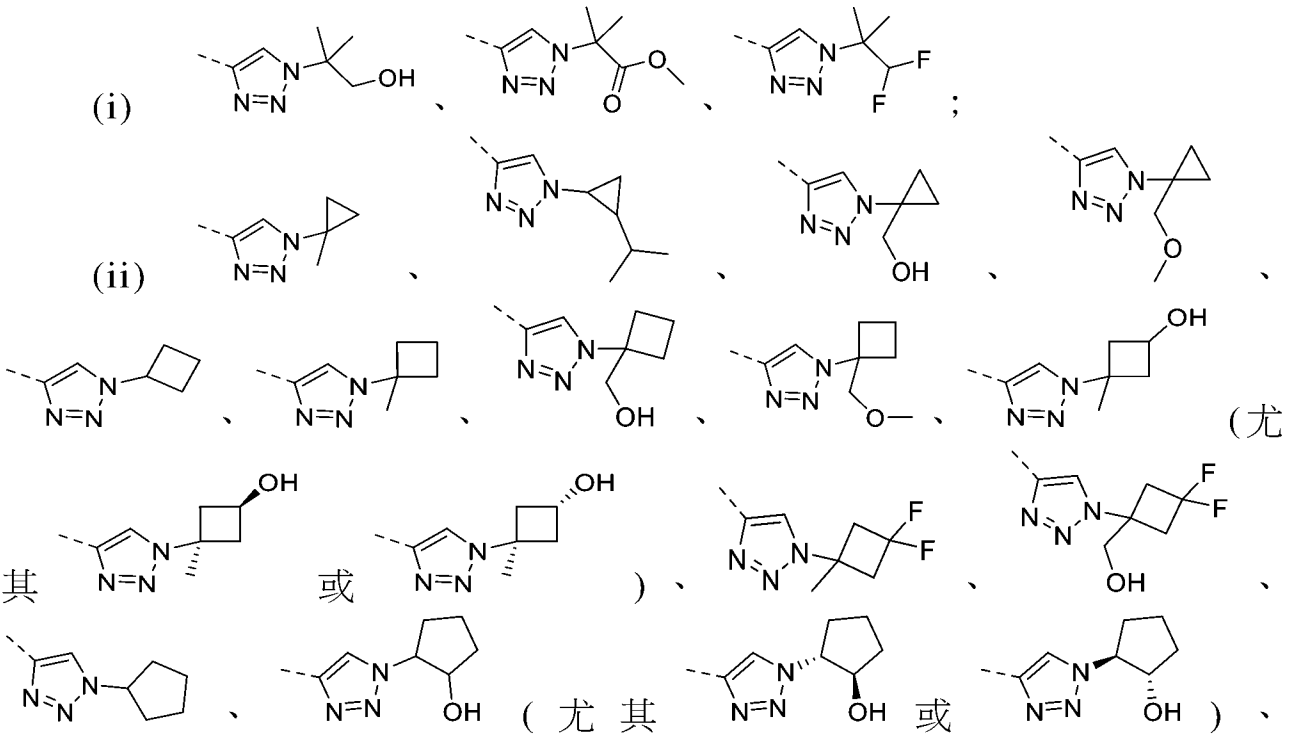
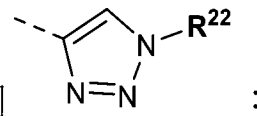
或

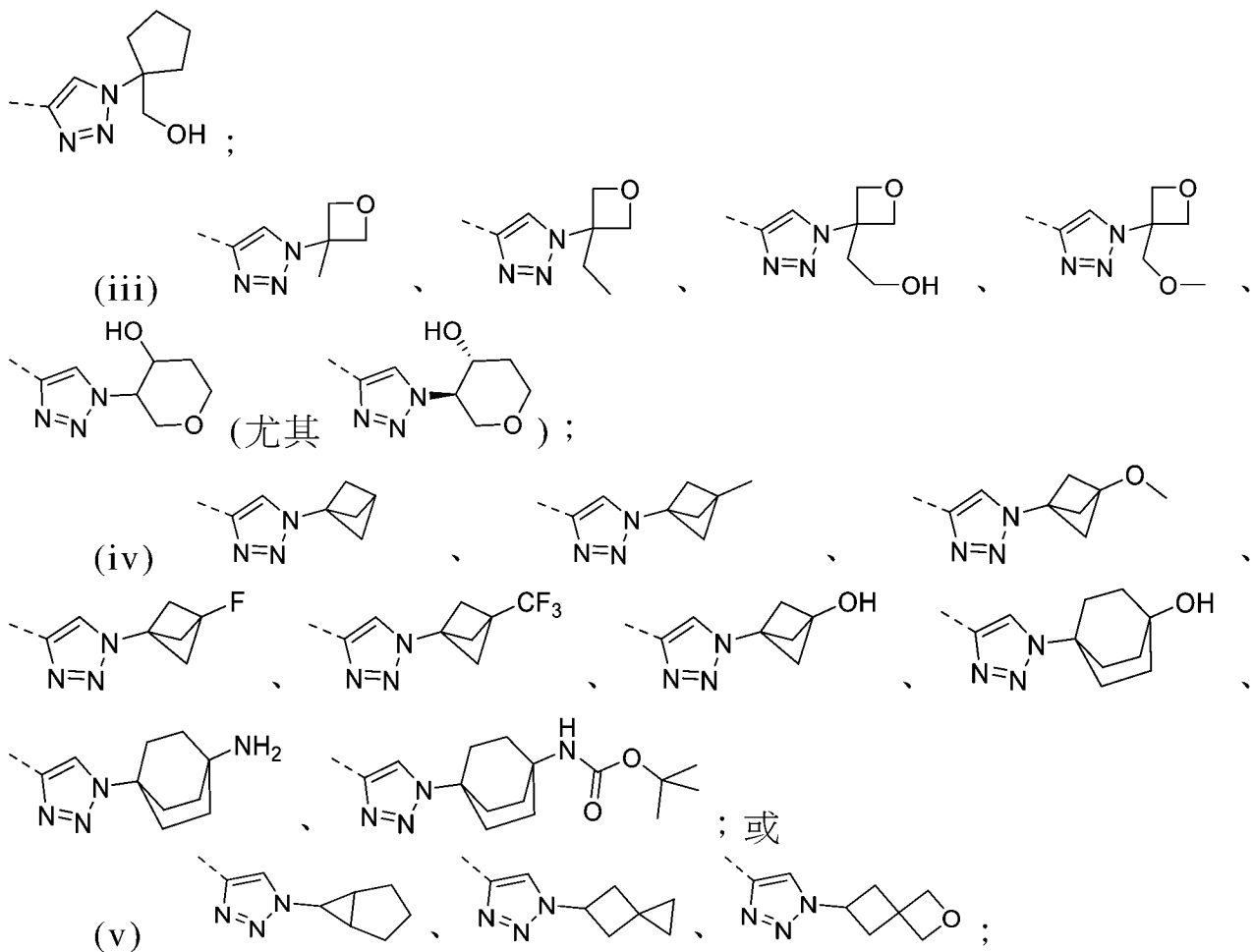
b) 基團A-R²表示選自以下之基團



或

c) 基團A-R²表示選自以下之基團

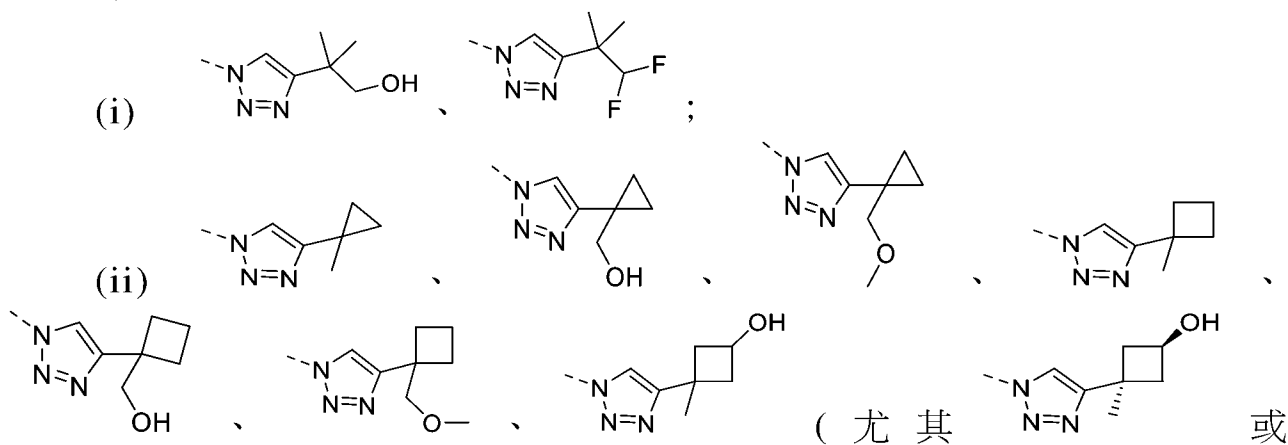


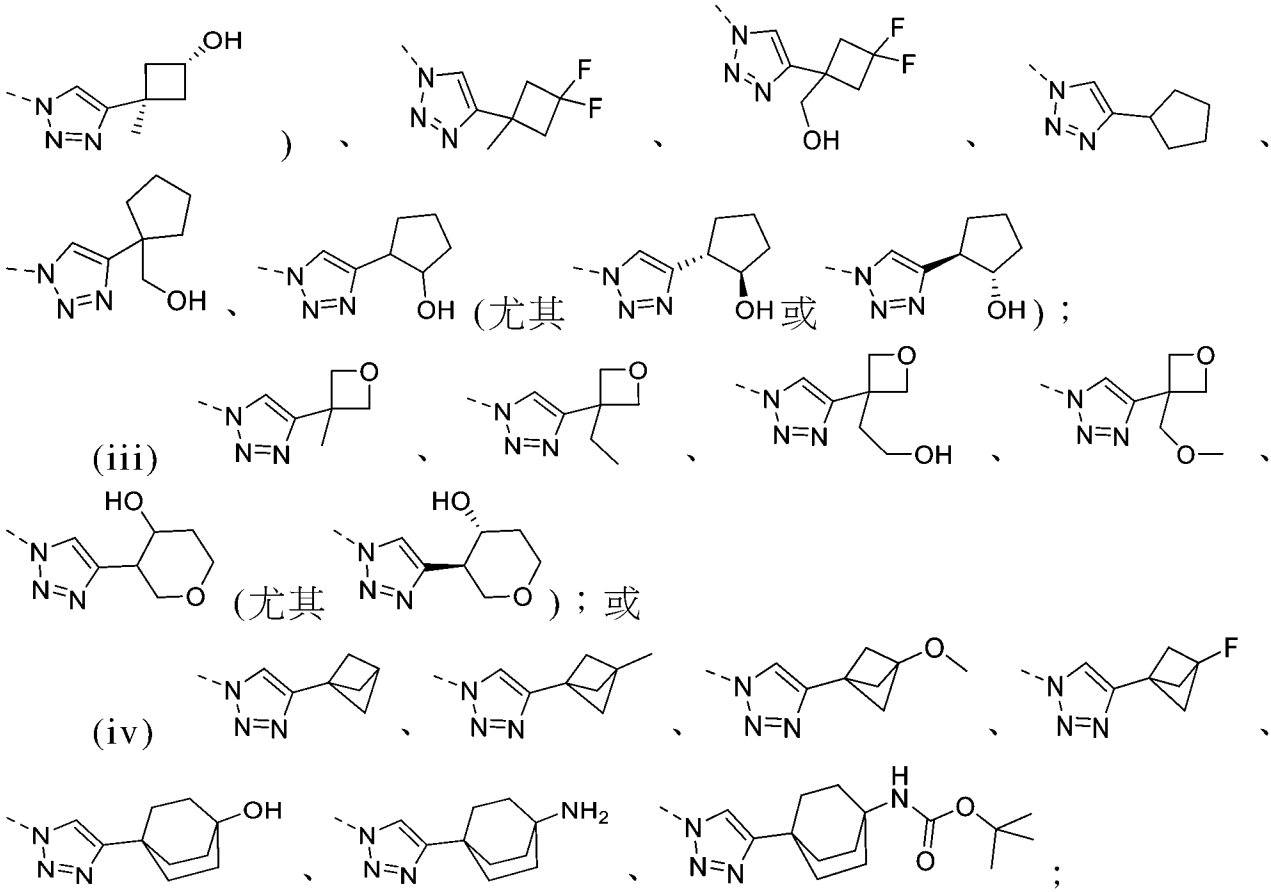


其中該等基團a)、b)及c)中之各者形成各別子實施例。

【0046】 13)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中：

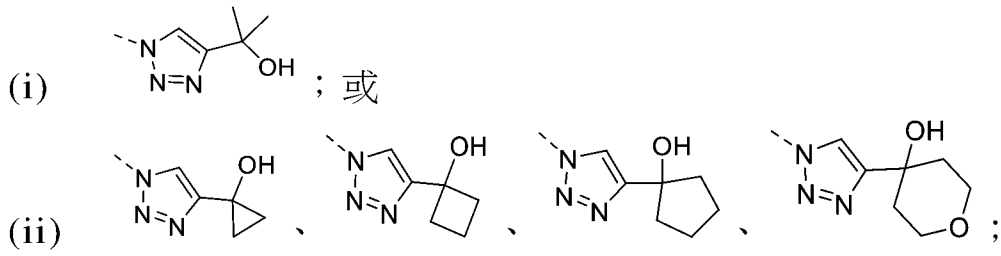
a)基團A-R²表示選自以下之基團  :





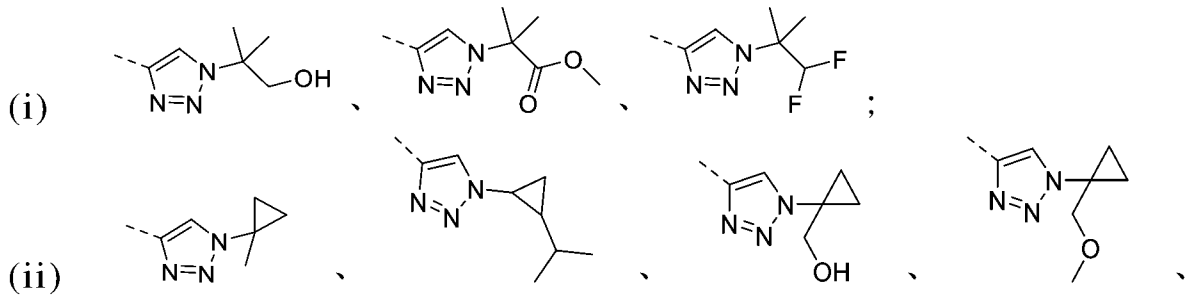
或

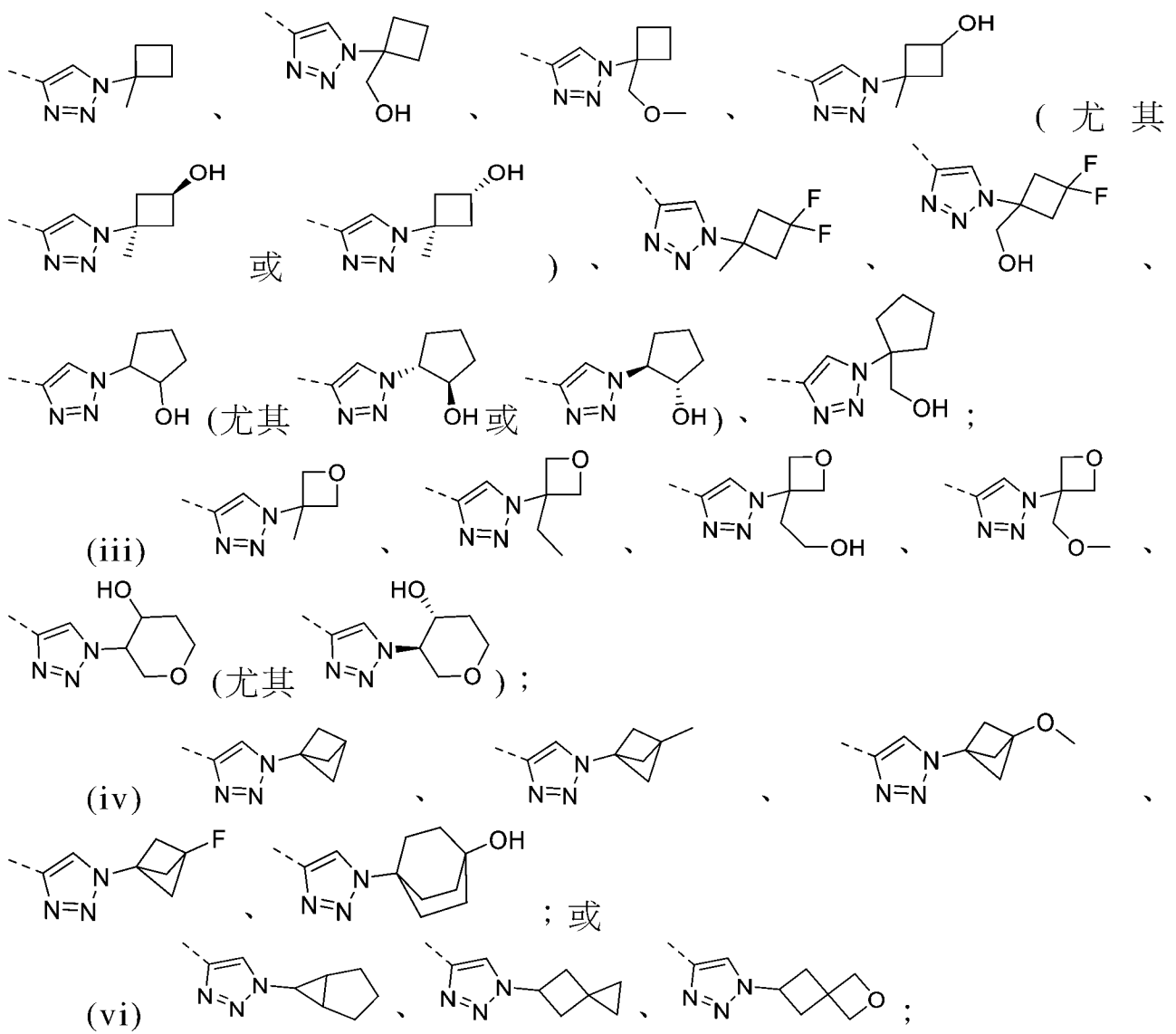
b) 基團 A-R² 表示選自以下之基團 :



或

c) 基團 A-R² 表示選自以下之基團 :

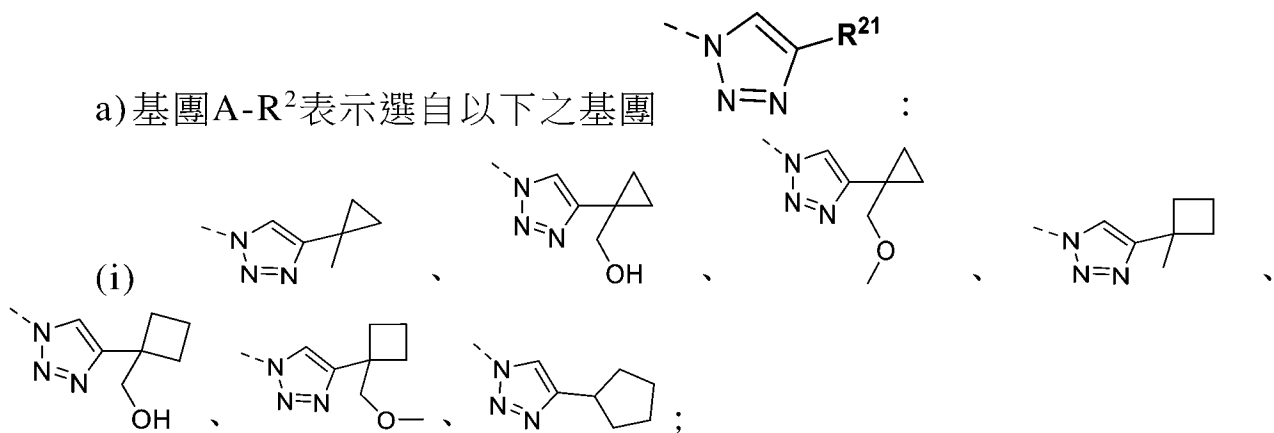


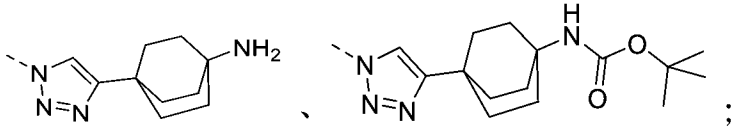
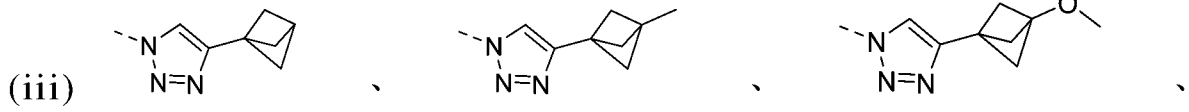
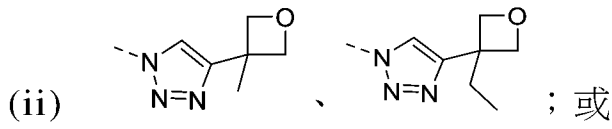


其中該等基團a)、b)及c)中之各者形成各別子實施例。

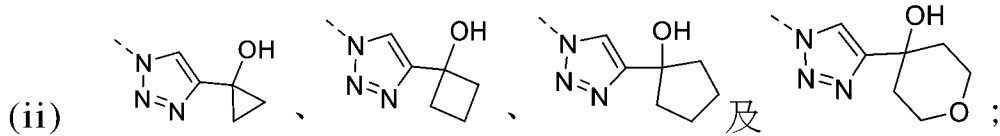
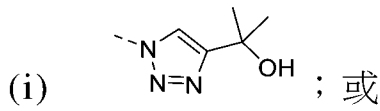
【0047】 14)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中

a)基團A-R²表示選自以下之基團

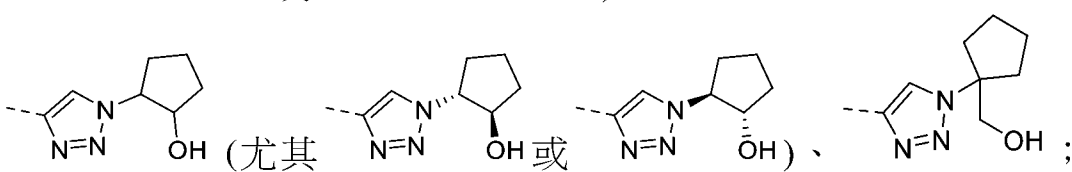
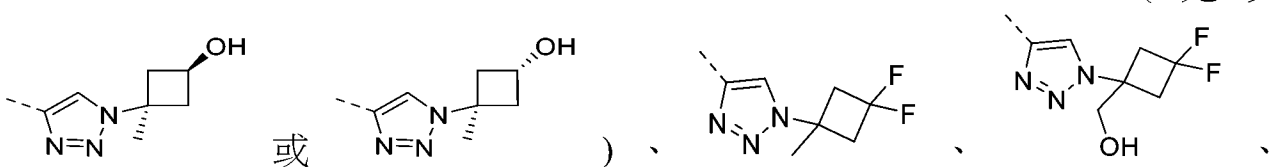
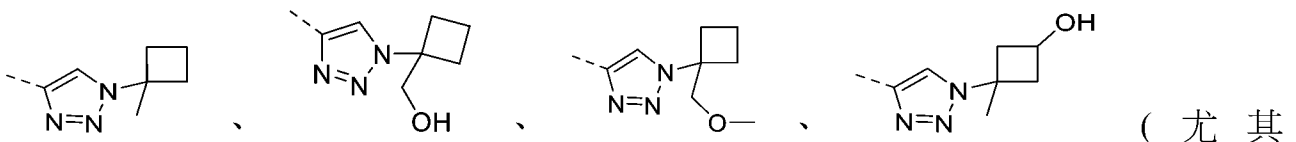
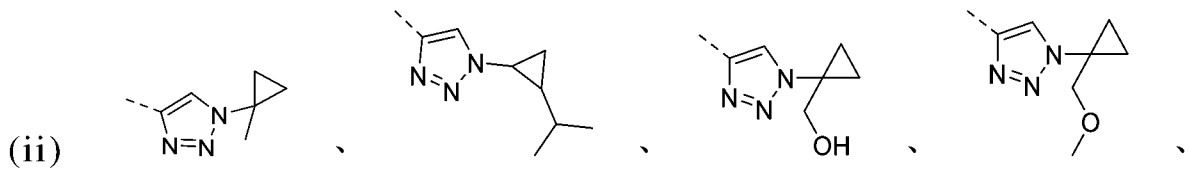
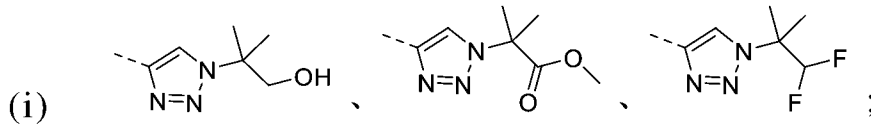


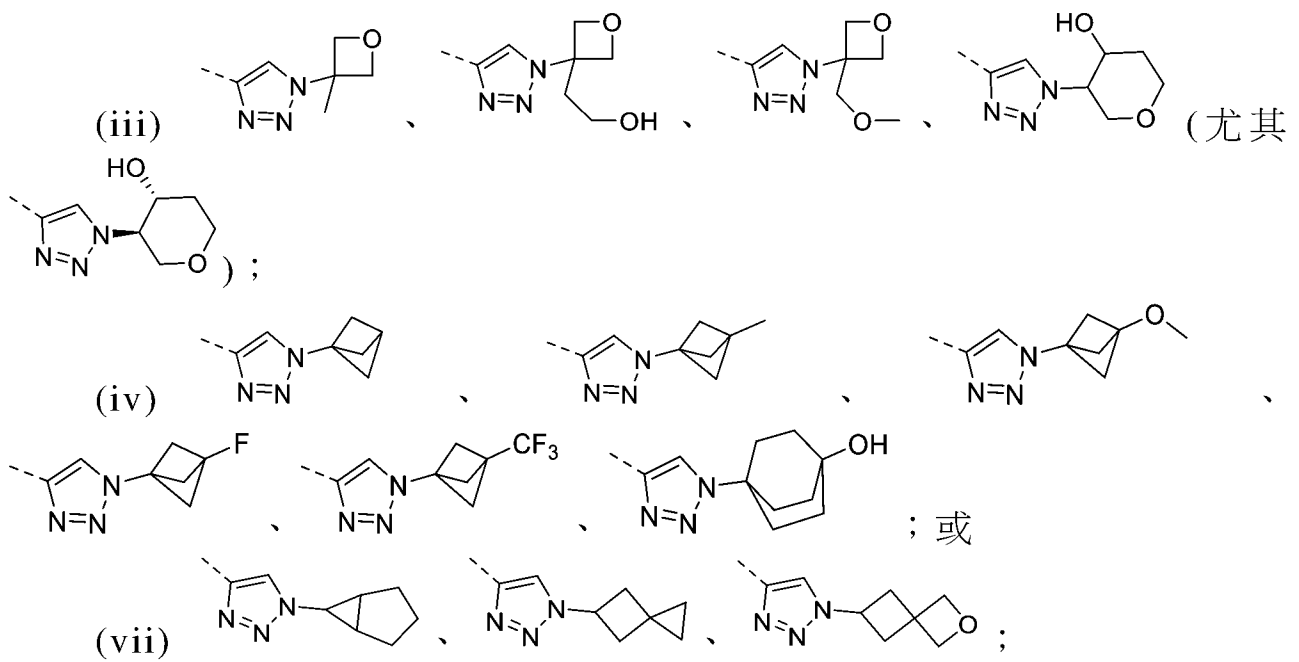


或



或

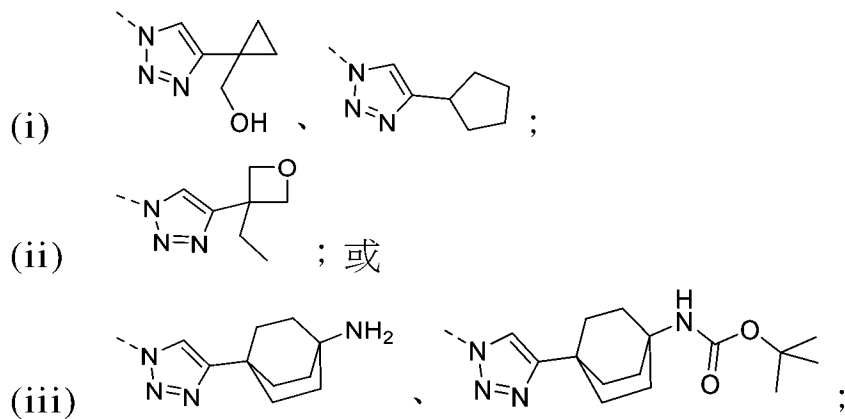




其中該等基團a)、b)及c)中之各者形成各別子實施例。

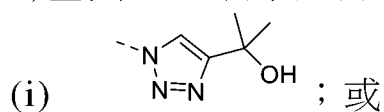
【0048】 15)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中：

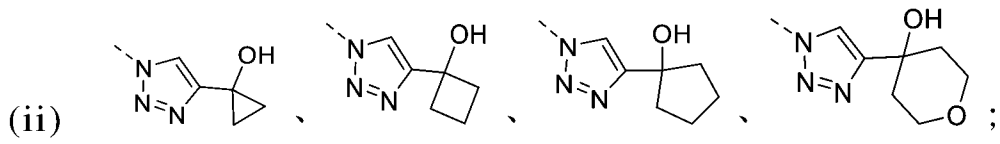
a)基團A-R²表示選自以下之基團  :



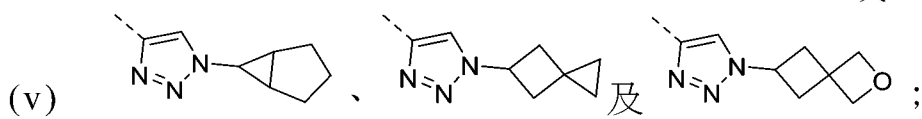
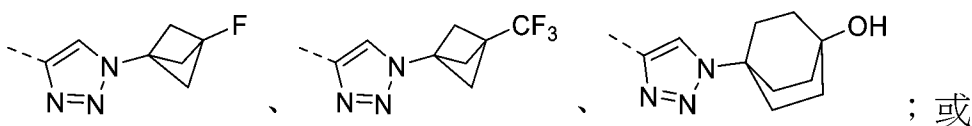
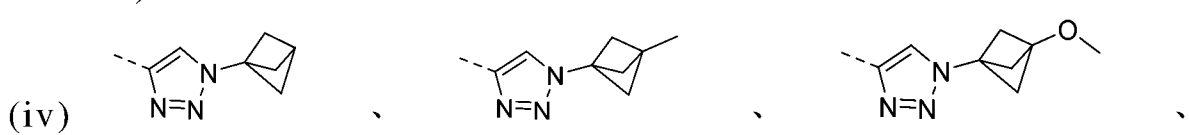
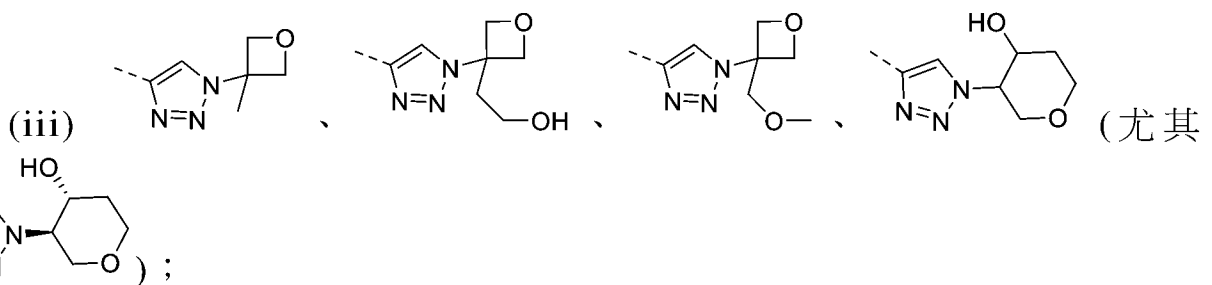
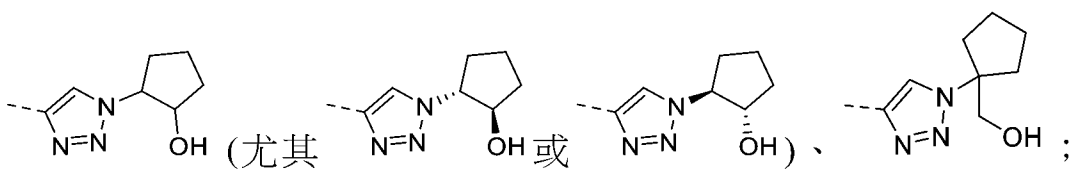
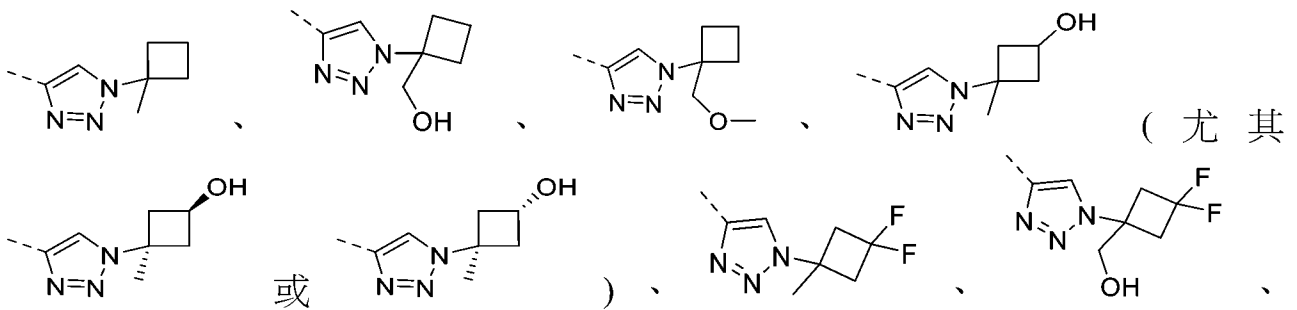
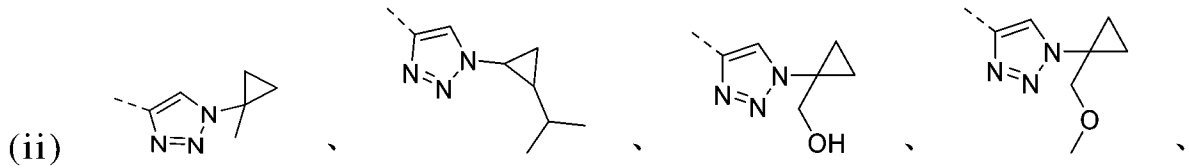
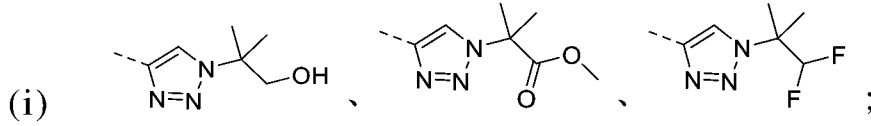
或

b)基團A-R²表示選自以下之基團  :





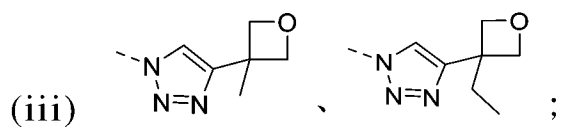
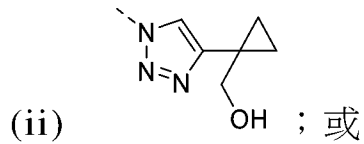
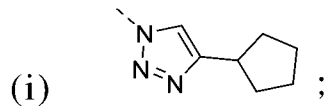
或



其中該等基團a)、b)及c)中之各者形成各別子實施例。

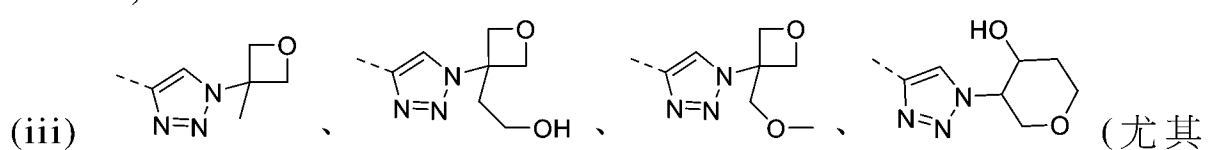
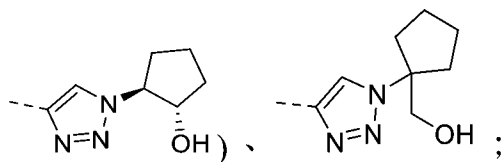
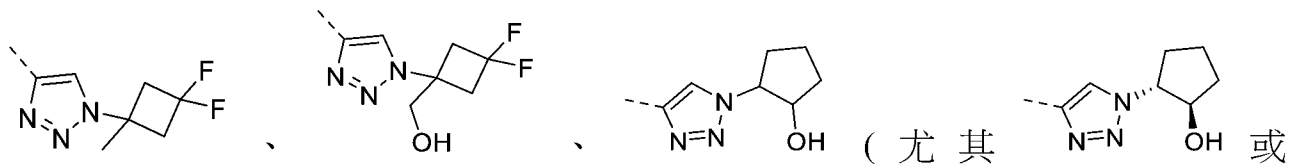
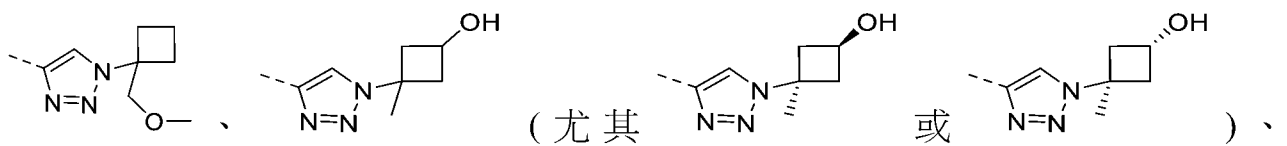
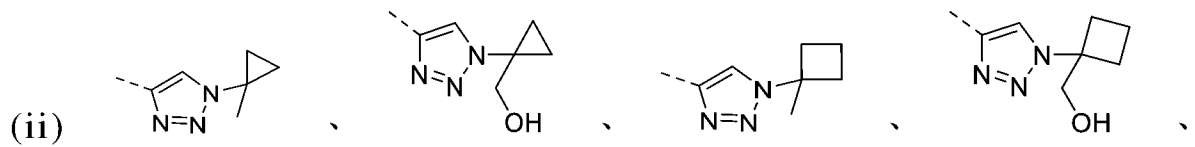
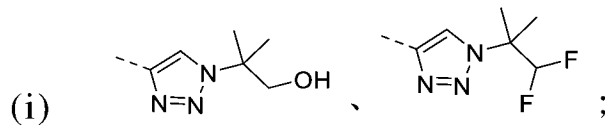
【0049】 16)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中：

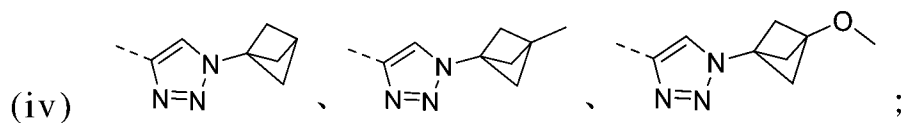
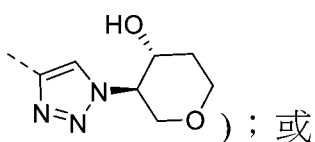
a)基團A-R²表示選自以下之基團  :



或

b)基團A-R²表示選自以下之基團  :

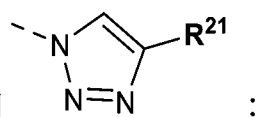




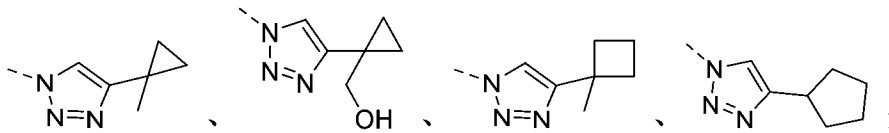
其中該等基團a)及b)中之各者形成各別子實施例。

【0050】 17)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中：

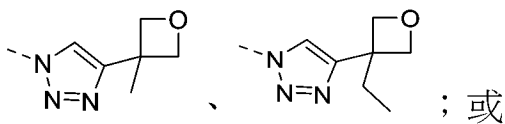
a)基團A-R²表示選自以下之基團



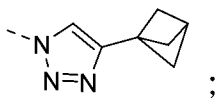
(i)



(ii)

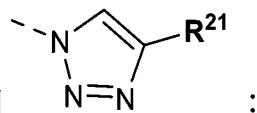


(iii)

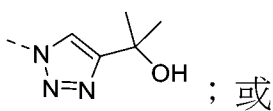


或

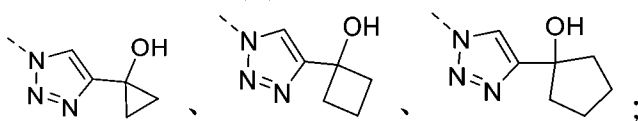
b)基團A-R²表示選自以下之基團



(i)

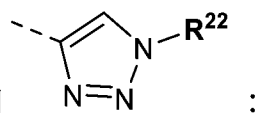


(ii)

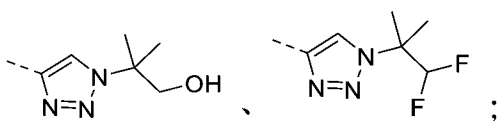


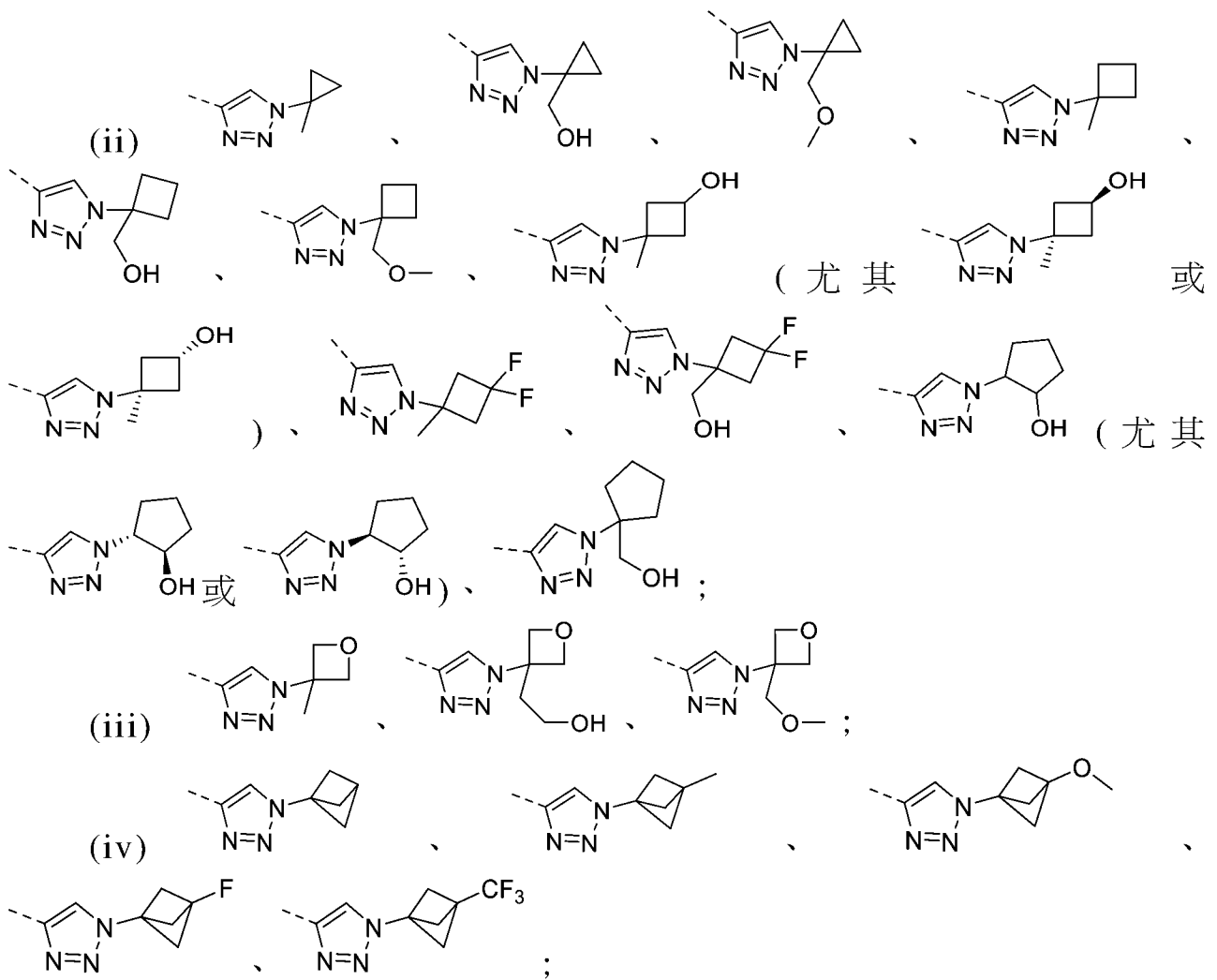
或

c)基團A-R²表示選自以下之基團



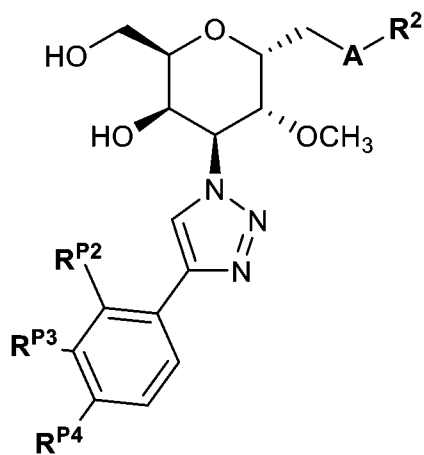
(i)





其中該等基團a)、b)及c)中之各者形成各別子實施例。

【0051】 18)在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其等亦係式(II)化合物，



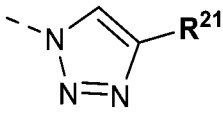
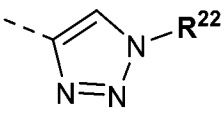
式(II)

其中

R^{P2} 表示鹵素(尤其氟)；

R^{P3} 表示鹵素(尤其氟)；

R^{P4} 表示鹵素(尤其氟、氯、溴)、甲基或氰基；及

基團-A- R^2 表示基團  或  ；其中

• R^{21} 及 R^{22} 獨立地表示分支鏈 C_{3-6} -烷基(尤其異丙基或三級丁基)，其中該分支鏈 C_{3-6} -烷基係

➢ 經羥基單取代[尤其此基團係2-羥基-1,1-二甲基-乙基或1-羥基-1-甲基-乙基]，

➢ 經-CO-O- C_{1-4} -烷基單取代[尤其此基團係1-甲氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基]，或

➢ 經 C_1 -氟烷基單取代[尤其此基團係2,2-二氟-1,1-二甲基-乙基]；

• 或 R^{21} 及 R^{22} 獨立地表示飽和3至8員單環或雙環基團，其中該單環或雙環基團係

➢ 單環 C_{3-6} -環烷基(尤其環丙基、環丁基或環戊基)，

➢ 含有一個環氧原子之單環4至6員雜環烷基(尤其氧雜環丁-3-基、四氫-2H-吡喃-3-基)，

➢ 橋接雙環 C_{5-8} -環烷基(尤其雙環[1.1.1]戊-1-基、雙環[2.2.2]辛-1-基)，

➢ 稠合雙環 C_{6-8} -環烷基(尤其雙環[3.1.0]己-6-基)，

➢ 螺雙環 C_{6-8} -環烷基(尤其螺[2.3]己-5-基)或

➢ 含有一個環氧原子之螺雙環7或8員雜環烷基(尤其氧雜螺[3.3]庚-6-基)；

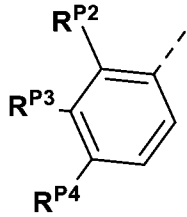
其中該單環或雙環基團獨立地係未經取代或經單取代、雙取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自羥基；C₁₋₃-烷基(尤其甲基；或乙基或異丙基)；C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)；-C₁₋₃-伸烷基-OH (尤其羥甲基或2-羥乙基)；C₁-氟烷基(尤其三氟甲基)；-NR^{N1}R^{N2}，其中R^{N1}表示氫，及R^{N2}表示氫或-CO-O-C₁₋₄-烷基(尤其-CO-O-三級丁基)；及氟；

在一子實施例中，該單環或雙環基團獨立地係

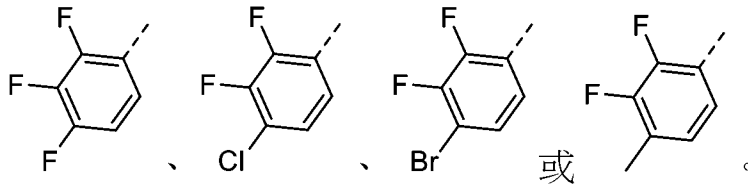
- 未經取代；
- 經羥基單取代；
- 經C₁₋₃-烷基(尤其甲基；或乙基或異丙基)單取代；
- 經C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)單取代；
- 經-C₁₋₃-伸烷基-OH (尤其羥甲基、2-羥乙基)單取代；
- 經-C₁₋₃-伸烷基-O-C₁₋₃-烷基(尤其甲氧基甲基)單取代；
- 經C₁-氟烷基(尤其三氟甲基)單取代；
- 經-NR^{N1}R^{N2}單取代，其中R^{N1}表示氫，及R^{N2}表示氫或-CO-O-C₁₋₄-烷基(尤其-CO-O-三級丁基)；
- 經氟單取代或雙取代；
- 經雙取代，其中一個取代基係羥基及另一個係C₁₋₃-烷基(尤其甲基)；或
- 經三取代，其中該等取代基中之兩者係氟(其等顯著結合至相同之環碳原子)；及剩餘之取代基係C₁₋₃-烷基(尤其甲基)或-C₁₋₃-伸烷基-OH (尤其羥甲基)。

其中實施例3)至6)及9)至17)中揭示之特性旨在經必要修改後亦適用於根據實施例18)之式(II)化合物。

【0052】 19)另一實施例係關於根據實施例18)之式(II)化合物，其中該基團



係如實施例3)中定義；其中尤其此基團係：



【0053】 20)另一實施例係關於根據實施例18)或19)之式(II)化合物，其中該基團-A-R²係如實施例12)、13)、14)、15)、16)或17)中定義。

【0054】 21)另一實施例係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其等選自下列化合物：

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-((1R,2S)-2-異丙基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-

(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-雙環[3.1.0]己-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(2-經乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[2.3]己-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

基)-6-((1-((1r,3R)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇)；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-(((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇)；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-(((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇)；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-(((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇)；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-(((1-(3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇)；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇)；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲

氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(2-異丙基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-雙環[3.1.0]己-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[2.3]己-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,3R)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,3R)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三

唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四

氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-

4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇。

【0055】 22)除實施例21)中列舉之化合物外，根據實施例1)之其他式(I)化合物選自：

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇。

【0056】 23)除實施例21)及22)中列舉之化合物外，根據實施例1)之其他式(I)化合物選自：

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[2.3]己-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[3.3]庚-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-

三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-2,2-二氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-2,2-二氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

6-((1-((R)-2,2-二氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-2,2-二氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(4-(三氟甲基)四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-4-氟四氫吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4S)-4-氟四氫吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4S)-4-氟四氫吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4R)-4-氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4,4-二氟螺[2.2]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-((R)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-((S)-3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-3-(二氟甲基)四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-3-(二氟甲基)四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2S)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2R)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2R)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

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

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

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

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

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

6-((1-((1R,2S)-2-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2R)-2-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2R)-2-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-3,3-二氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-3,3-二氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-4,4-二氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-4,4-二氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-2,2-二氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

6-((1-((S)-2,2-二氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2R)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(2,2-二氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2S)-2-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2R)-2-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-((1R,3R,5S)-3-(三氟甲基)雙環[3.1.0]己-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(2-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥

甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-4,4-二氟四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-4,4-二氟四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

6-((1-(1-(二氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(三級戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基戊-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,3-二氟苯甲脞；

2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3-羥基-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲脞；

2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3-羥基-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲脞；

4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(1-(二氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,3-二氟苯甲脞；

2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲脞；

2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲脞；

喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

((1S,3S)-3-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)環丁基)胺甲酸三級丁酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-((1S,3S)-3-胺基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丙基)-1H-

1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四

氫-2H-吡喃-3-醇；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇。

【0057】 24)除實施例21)、22)及23)中列舉之化合物外，根據實施例1)之其他式(I)化合物選自：

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((2R,3R)-2,3-二甲基四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((2S,3R)-2,3-二甲基四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4,4-二氟-1-(三氟甲基)環己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(2,2-二氟-1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,3R)-3-氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲

基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-(3,3-雙(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((1-((1R,3R)-3-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((1-((1S,3S)-3-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇。

【0058】 25)除實施例21)、22)、23)及24)中列舉之化合物外，根據實施例1)之其他式(I)化合物選自：

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((1-(3-(氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-(((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-

4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-4-氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4S)-4-氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-3,3-二氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-3,3-二氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-4,4-二氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-4,4-二氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

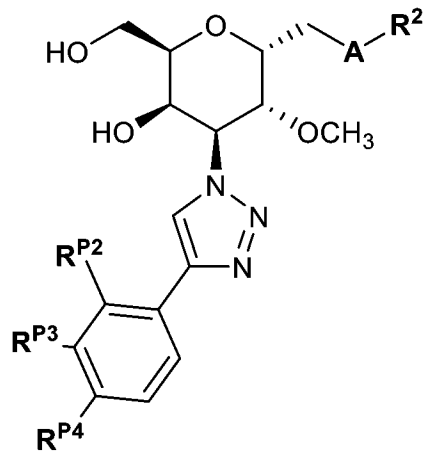
(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈；及

2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈。

【0059】 I)進一步揭示式(III)化合物



式(III)

其中

R^{P2}表示鹵素(尤其氟)；

R^{P3}表示鹵素(尤其氟)；

R^{P4}表示鹵素(尤其氟、氯、溴)、甲基或氰基；及

A表示[1,2,3]三唑-1,4-二基(其中應瞭解R²可結合至該[1,2,3]三唑-1,4-二基之位置1或位置4)；及

• R²表示

❖ 含有一個環氧原子之橋接雙環6或7員雜環烷基(尤其2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基或2-氧雜雙環[3.1.1]庚-5-基)；

其中該含有一個環氧原子之橋接雙環6或7員雜環烷基獨立地係未經取代或經單取代、雙取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自羥基；C₁₋₃-烷基(尤其甲基；或乙基或異丙基)；C₁₋₃-烷氧基(尤其甲氧基)；-C₁₋₃-伸烷基-OH(尤其羥甲基或2-羥乙基)；C₁-氟烷基(尤其三氟甲基)；-NR^{N1}R^{N2}，其中R^{N1}表示氫，及R^{N2}表示氫或-CO-O-C₁₋₄-烷基(尤其-CO-O-三級丁基)；及氟。

【0060】 II)其他揭示內容係關於根據揭示內容I)之式(III)化合物，

第 70 頁(發明說明書)

其中A表示[1,2,3]三唑-1,4-二基，其中R²結合至該[1,2,3]三唑-1,4-二基之位置4。

【0061】 III)其他揭示內容係關於根據揭示內容I)或II)之式(III)化合物，其中R²表示

❖含有一個環氧原子之橋接雙環6或7員雜環烷基(尤其2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基或2-氧雜雙環[3.1.1]庚-5-基)，其中該含有一個環氧原子之橋接雙環6或7員雜環烷基係未經取代或經C₁₋₃-烷基(尤其甲基)單取代。

【0062】 IV)進一步揭示根據揭示內容I)之式(III)化合物，其等選自下列化合物：

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[3.1.1]庚-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-

甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[3.1.1]庚-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[3.1.1]庚-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；及

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇。

【0063】 醫藥組合物之製備可以任何熟習此項技術者熟悉的方式(參見例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」 [由 Lippincott Williams & Wilkins 出版])藉由使所述式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽, 視需要與其他具有治療價值之物質組合, 連同合適之無毒、惰性、治療可相容之固體或液體載劑材料, 及視需要常用之醫藥佐劑一起製成葛倫投與形式來實現。

【0064】 本發明亦係關於一種用於預防/防治或治療本文提及之疾病或疾患之方法, 其包括對個體投與醫藥活性量之根據實施例1)至25)之式(I)化合物。

【0065】 為避免任何疑問，若化合物描述為適用於預防/防治或治療某些疾病，則此等化合物同樣適用於製備預防/防治或治療該等疾病之藥劑。同樣地，此等化合物亦適用於預防/防治或治療此等疾病之方法中，包括對有需要個體(哺乳動物，尤其人類)投與有效量之此化合物。

【0066】 26)另一實施例係關於如實施例1)至25)之任一項中定義之式(I)化合物，其等適用於預防/防治或治療與半乳糖凝集素-3結合至天然配體相關之疾病及疾患。

【0067】 與半乳糖凝集素-3結合至天然配體相關之此等疾病及疾患係尤其其中抑制Gal-3之生理活性係有用之疾病及疾患，諸如其中Gal-3受體參與涉及疾病之病因或病理或另外與該疾病之至少一種症狀相關之疾病。

【0068】 與半乳糖凝集素-3結合至天然配體相關之疾病或疾患可特定言之定義為包括：

- 器官纖維化，包含：

- 所有形式之肺/肺部纖維化，包括所有形式之纖維化間質性肺病，尤其特發性肺部纖維化(或者稱為隱源性纖維化肺泡炎)；繼發於全身性發炎疾病諸如類風濕性關節炎、硬皮症(全身性硬化症，SSc)、狼瘡(全身性紅斑狼瘡，SLE)、多發性肌炎或混合型結締組織疾病(MCTD)之肺部纖維化；繼發於類肉瘤病之肺部纖維化；醫源性肺部纖維化，包括輻射誘導之纖維化；矽肺誘導之肺部纖維化；石棉誘導之肺部纖維化；及胸膜纖維化；

- 腎/腎臟纖維化，包括由慢性腎病(CKD)、(急性或慢性)腎衰竭、腎小管間質性腎炎及/或慢性腎病變，諸如(原發性)腎絲球腎炎及繼發於全

身性發炎疾病(諸如SLE或SSc)之腎絲球腎炎、糖尿病、局灶節段性腎小球硬化、IgA腎病變、高血壓、腎異體移植及奧爾波特(Alport)症候群引起/與其相關之腎纖維化；

➤ 所有形式之肝/肝臟纖維化(與門靜脈高血壓相關或無關聯)，包括硬化、酒精誘導之肝纖維化、非酒精性脂肪性肝炎、膽管損傷、原發性膽管硬化(亦稱為原發性膽管膽管炎)、感染或病毒誘導之肝纖維化(例如慢性HCV感染)及自身免疫性肝炎；

➤ 所有形式之心/心臟纖維化，包括與心血管疾病、心臟衰竭、法布裡(Fabry)疾病、CKD；糖尿病、高血壓或高膽固醇血症相關之心/心臟纖維化；

➤ 腸道纖維化，包括繼發於SSc之腸道纖維化及輻射誘導之腸道纖維化；

➤ 皮膚纖維化，包括SSc及皮膚癍痕形成；

➤ 頭頸部纖維化，包括輻射誘導之頭頸部纖維化；

➤ 眼/角膜纖維化，包括癍痕形成(例如雷射輔助原位角膜磨鑲術或小梁切除術之後遺症)；

➤ 肥厚性癍痕形成及癍痕疙瘩，包括燒傷誘導或手術肥厚性癍痕形成及癍痕疙瘩；

➤ 器官移植(包括角膜移植)之纖維化後遺症；

➤ 及其他纖維化疾病，包括子宮內膜異位症、脊髓纖維化、骨髓纖維化、血管周圍及動脈纖維化；及癍痕組織之形成、佩羅尼氏(Peyronie's)病、腹部或腸道黏連、膀胱纖維化、鼻腔之纖維化及由纖維母細胞介導之纖維化；

- (急性或慢性)肝疾病及疾患，包括急性及慢性病毒性肝炎；由關節炎及脈管炎引起/與其相關之肝硬化；由關節炎、心肌炎、糖尿病或神經性症狀引起/與其相關之代謝性肝病；由高脂血症、發炎性腸道疾病(IBM)或潰瘍性結腸炎引起/與其相關之膽汁淤積症；肝腫瘤；由乳糜瀉、自體免疫溶血性貧血、IBM、自體免疫甲狀腺炎、潰瘍性結腸炎、糖尿病、腎絲球腎炎、心包炎、自體免疫甲狀腺炎、甲亢、多發性肌炎、乾燥症候群(Sjörgen syndrome)、脂膜炎、肺泡炎或酒精性脂肪變性引起/與其相關之自身免疫性肝炎及肝硬化；與失智相關之肝硬化；與周圍神經病相關之肝硬化；由口腔或食道癌引起/與其相關之肝硬化；由肥胖、代謝症候群或2型糖尿病引起/與其相關之非酒精性脂肪肝疾病(尤其非酒精性脂肪性肝炎)；肝血管疾病(包括布加症候群(Budd-Chiari)、門靜脈血栓形成、竇性阻塞症候群)；急性慢性肝衰竭(與門靜脈高血壓相關或無關聯)；肝功能減退；

- 急性腎損傷及慢性腎病(CKD) [尤其如改善全球腎病預後組織(Kidney Disease Improving Global Outcomes；KDIGO)指南定義之第1至5階段之CKD]，特定言之由心臟病引起/與其相關(尤其此等階段)之CKD(亦稱為1型及2型心腎症候群)，或由高血壓引起/與其相關(尤其此等階段)之CKD或由糖尿病引起/與其相關(尤其此等階段)之CKD(亦稱為糖尿病腎病(DKD)，包括與高血壓相關之DKD)，其中此等糖尿病尤其係1型或2型糖尿病)，或由發炎疾病及疾患(諸如腎絲球腎炎及繼發於全身性發炎疾病(諸如SLE或SSc、腎小管間質性腎炎、脈管炎、敗血症、尿道感染)之腎絲球腎炎)引起/與其相關(尤其此等階段)之CKD，或由多囊性腎病引起/與其相關(尤其此等階段)之CKD，或由阻塞性腎病變(包括結石、良

性前列腺增生症、前列腺癌、腹膜後盆腔腫瘤)引起/與其相關(尤其此等階段)之CKD，或由與神經性膀胱疾病相關之症狀引起/與其相關(尤其此等階段)之CKD；及急性慢性腎衰竭；

- 心血管疾病及疾患(包括由高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、發炎、肥胖、老人/年齡引起/與其相關之動脈粥樣硬化；由高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、老人/年齡引起/與其相關之外周動脈疾病；深靜脈血栓形成；由肥胖或癌症引起/與其相關之肺栓塞；由老人/年齡、高血壓、馬凡氏(Marfan)症候群、先天性心臟病、發炎或傳染病引起/與其相關之主動脈瘤及解剖；由高血壓、心房顫動、高膽固醇血症、糖尿病、老人/年齡引起/與其相關之腦血管疾病；由高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、老人/年齡，或CKD(尤其如改善全球預後組織(KDIGO)指南定義之第1至5階段之CKD)引起/與其相關之冠狀動脈心臟病；由細菌感染引起/與其相關之風濕性心臟病；心臟及血管腫瘤；心肌病及心律失常；瓣膜性心臟病(包括瓣膜鈣化及退行性主動脈瓣狹窄)；由感染、心臟炎、腎小球腎炎、癌症引起/與其相關之發炎心臟病；心臟衰竭(HF)定義為包括尤其充血性HF，包括特定言之收縮性HF /射血分數降低之HF (HFrEF)，及舒張性HF /射血分數保留之HF (HFpEF)；

- 間質性肺疾病及疾患(包括吸煙相關之間質性肺病；與慢性阻塞性肺病相關/由其引起之間質性肺病；與膠原血管病相關之間質性肺炎(包括常見間質性肺炎)，或肺炎)；

- 細胞增殖性疾病及癌症(包括實體瘤、實體瘤轉移、癌、肉瘤、骨髓瘤(及多發性骨髓瘤)、白血病、淋巴瘤、混合型癌症、血管纖維瘤、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、脊髓腫瘤及癌細胞

之侵襲轉移；特定言之該等細胞增殖性疾病及癌症係甲狀腺、中樞神經系統、舌頭、乳房、胃系統、頭頸部鱗狀細胞、胰臟、膀胱、腎、肝、甲狀旁腺或唾液腺之癌症；或淋巴瘤；癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤或神經母細胞瘤)；

- 發炎及自體免疫疾病及疾患，包括慢性及急性發炎及自體免疫疾病及疾患(特定言之包括敗血症、昆斯蘭熱(Q-fever)、哮喘、類風濕性關節炎、多發性硬化症(MS)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、全身性硬化症(SSc)、多發性肌炎、斑塊狀牛皮癬(包括由NASH引起/與其相關之牛皮癬)、特應性皮炎、發炎性腎/腎病，諸如腎病變(包括糖尿病性腎病變、腎絲球腎炎、腎小管間質性腎炎)、發炎性心臟/心臟病、發炎性肺/肺相關疾病；發炎性肝/肝相關疾病；糖尿病(1型或2型)及糖尿病相關疾病，諸如糖尿病性血管病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性周圍神經病或皮膚相關病症；病毒性腦炎；及COVID-19及其後遺症)；

- 胃腸道疾病及疾患(包括腸易激症候群(IBS)、發炎性腸道疾病(IBD)、胃炎及胰臟分泌異常)；

- 胰臟疾病及疾患(包括胰臟炎，例如與囊性纖維化相關)；

- 異常血管生成相關疾病及疾患(包括動脈阻塞)；

- 與腦相關疾病及疾患(包括中風及腦出血)；

- 神經性疼痛及周圍神經病；

- 眼部疾病及疾患(包括乾眼症(乾眼症候群)、與年齡相關之黃斑變性(AMD)、與糖尿病相關之疾病(糖尿病性視網膜病變)、增殖性玻璃體視網膜病變(PVR)、癥痕性類天皰瘡及青光眼(包括與眼內壓升高相關之青光眼及青光眼濾過手術後之眼部癥痕形成)及角膜血管生成/新生血管)；及

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

【0069】 27)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療器官纖維化，包括肝/肝臟纖維化、腎/腎臟纖維化、肺/肺部纖維化、心/心臟纖維化、眼/角膜纖維化及皮膚纖維化；及腸道纖維化、頭頸部纖維化、肥厚性瘢痕形成及瘢痕疙瘩；及器官移植之纖維化後遺症。

【0070】 28)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療心血管疾病及疾患。

【0071】 29)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療急性腎損傷及慢性腎病(CKD)。

【0072】 30)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療(急性或慢性)肝疾病及疾患。

【0073】 31)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療間質性肺疾病及疾患。

【0074】 32)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療眼部疾病及疾患。

【0075】 33)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療細胞增殖性疾病及癌症。

【0076】 尤其此等細胞增殖性疾病及癌症係甲狀腺、中樞神經系統、舌頭、乳房、胃系統、頭頸部鱗狀細胞、胰臟、膀胱、腎、肝、甲狀旁腺或唾液腺之癌症；或淋巴瘤；癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤或神經母

細胞瘤。

【0077】 34)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療慢性或急性發炎及自體免疫疾病及疾患。

【0078】 35)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療胃腸道疾病及疾患。

【0079】 36)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療胰臟疾病及疾患。

【0080】 37)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療異常血管生成相關疾病及疾患。

【0081】 38)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療腦相關疾病及疾患。

【0082】 39)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以預防/防治或治療神經性疼痛及周圍神經病。

【0083】 40)另一實施例係關於根據實施例26)使用之式(I)化合物，其中該等化合物係用以治療移植排斥。

【0084】 為避免任何疑問，若化合物描述為適用於預防/防治或治療某些疾病，則此等化合物同樣適用於製備用於預防/防治或治療該等疾病之藥劑。同樣地，此等化合物亦適用於預防/防治或治療此等疾病之方法中，包括對有需要個體投與(哺乳動物，尤其人類)有效量之此化合物。

【0085】 此外，針對式(I)化合物(無論針對該等化合物本身、其鹽、包含該等化合物或其鹽之組合物，或該等化合物或其鹽之用途等)指示之任何較佳及(子)實施例在經必要修改後適用於式(II)化合物。

【0092】 所有溫度均以 $^{\circ}\text{C}$ 表示。市售起始材料原樣使用而無需進一步純化。除非另有規定，否則所有反應均在氮或氬之氣氛下進行。化合物係藉由急速層析術於矽膠(Combiflash, ISCO)上，藉由製備型TLC (來自Merck之TLC盤，矽膠60 F₂₅₄)或藉由製備型HPLC純化。本發明中所述之化合物由¹H-NMR譜表徵，其等記錄於Bruker Avance II, 400 MHz Ultra ShieldTM或Brooker Avance III HD, Descend 500 MHz上；化學位移係相對於使用之溶劑以ppm給定；多重性：s = 單峰，d = 雙峰，t = 三峰，q = 四峰，quint = 五峰，hex = 六峰，hept = 七峰，m = 多峰，br = 寬峰，偶合常數係以Hz給定)及/或藉由LCMS (滯留時間 t_R 係以min給定；針對質譜獲得之分子量係以g/mol給定)使用下文列舉之條件及/或藉由掌性分析型HPLC (滯留時間 t_R 係以min給定)表徵。

【0093】

所用表徵方法：

LC-MS滯留時間係使用下列溶析條件獲得：

【0094】

A) LC-MS (A)：

Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 μm , 2.1x50 mm管柱，恆溫在 40°C 。兩種溶析溶劑如下：溶劑A=水+ 0.04% TFA；溶劑B = 乙腈。溶析液流動速率係0.8 mL/min及溶析混合物比例隨自開始溶析之時間 t 變化之特性概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

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

偵測：UV在210 nm下。

【0095】

B) LC-MS (B)：

Waters BEH C18，1.8 μm ，1.2*50 mm管柱，恆溫在40°C。兩種溶劑如下：溶劑A=水+ 13 mM NH_4OH ；溶劑B =乙腈。溶劑液流動速率係0.8 mL/min及溶劑混合物比例隨自開始溶劑之時間t變化之特性概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

| | | | | | |
|---------|----|------|------|------|------|
| t (min) | 0 | 0.01 | 1.20 | 1.90 | 2.00 |
| 溶劑A (%) | 95 | 95 | 5 | 5 | 95 |
| 溶劑B (%) | 5 | 5 | 95 | 95 | 5 |

偵測：UV在210 nm下。

藉由製備型LC-MS之純化係使用下文中描述之條件進行。

【0096】

C)製備型LC-MS (I)：

使用Waters管柱(Waters XBridge C18，10 μm OBD，30x75 mm)。兩種溶劑如下：溶劑A =水+ 25% NH_4OH 於水中之0.5%溶液；溶劑B =乙腈。溶劑液流動速率係75 mL/min及溶劑混合物比例隨自開始溶劑之時間t變化之特性概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

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

偵測210 nm。

【0097】

D)製備型LC-MS (II)：

使用Waters管柱(Zorbax SB-AQ 30x75 mm 5 μ m)。兩種溶析溶劑如下：溶劑A = 水+ HCOOH 0.5%；溶劑B = 乙腈。溶析液流動速率係75 mL/min及溶析混合物比例隨自開始溶析之時間t變化之特性概述於下表中(在兩個連續時間點之間使用線性梯度)：

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

偵測210 nm。

所用掌性製備型HPLC方法：

【0098】

E) 掌性製備型HPLC (I):

使用ChiralPack IC，5 μ m，30 x 250 mm，管柱恆溫在40°C。兩種溶析溶劑如下：溶劑A = CO₂；溶劑B = (MeCN/EtOH) = (1/1)。溶析液流動速率係160 mL/min。該溶析係使用60%溶劑A及40%溶劑B等度進行。注射V= 1.0 mL，10 mg/mL EtOH。

【0099】

F)掌性製備型HPLC (II)：

使用Chiralcel OJ-H，5 μ m，30 x 250 mm，管柱恆溫在40°C。兩種溶析溶劑如下：溶劑A = CO₂；溶劑B = (MeCN/EtOH) = (1/1)。溶析液流動速率係160 mL/min。該溶析係使用80%溶劑A及20%溶劑B等度進行。注射V= 1.0 mL，10 mg/mL EtOH。

【0100】

G)掌性製備型HPLC (III)：

使用ChiralPack IB，5 μm ，30 x 250 mm，管柱恆溫在40°C。兩種溶析溶劑如下：溶劑A = CO_2 ；溶劑B = EtOH。溶析液流動速率係160 mL/min。該溶析係使用75%溶劑A及25%溶劑B等度進行。注射V= 2.0 mL，10 mg/mL EtOH。

【0101】**H)掌性製備型HPLC (IV)：**

使用Chiralcel OJ-H，5 μm ，30 x 250 mm，管柱恆溫在40°C。兩種溶析溶劑如下：溶劑A = CO_2 ；溶劑B = EtOH。溶析液流動速率係160 mL/min。該溶析係使用80%溶劑A及20%溶劑B等度進行。注射V= 1.5 mL，10 mg/mL EtOH。

【0102】**I)掌性分析型HPLC (I)：**

非鏡像異構物混合物之非鏡像異構物藉由掌性分析型HPLC表徵。條件針對各非鏡像異構物混合物變化。已使用數種管柱，均具有相同尺寸：4.6 x 250 mm，5 μm 。若未另外規定，則在等度條件下進行溶析：溶析液A通常為 CO_2 ，若未另外規定，則溶析液B係有機溶劑或其混合物。運行持續2.5至5 min。

【0103】 在本文顯示之相應表中針對各非鏡像異構物提及管柱類型B溶劑在所需情況下亦溶劑A及溶析長度。

【0104】

縮寫(如本文使用)：

Ac₂O 乙酸酐

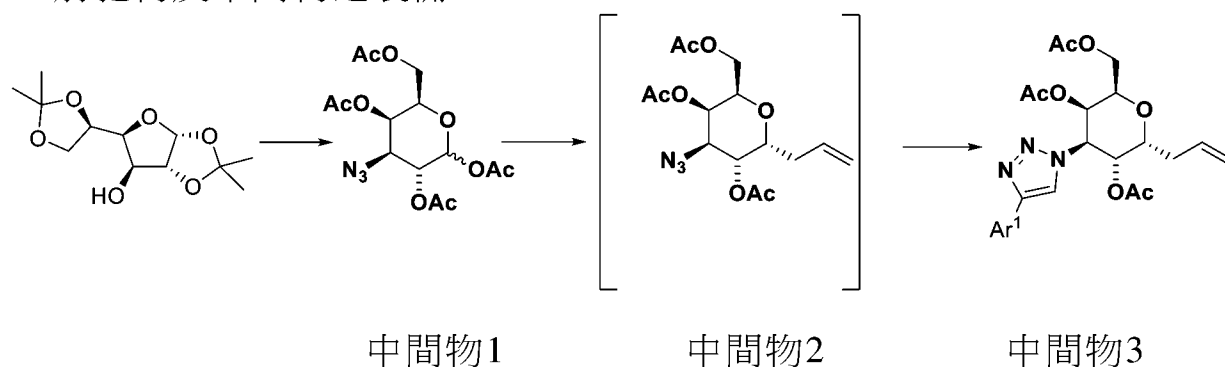
| | |
|----------------------------------|-----------------------|
| AcOH | 乙酸 |
| ADMP | 六氟磷酸2-疊氮基-1,3-二甲基咪唑啉鎊 |
| aq. | 水性 |
| BB | 建構組元 |
| BF ₃ OEt ₂ | 三氟化硼合乙醚 |
| BOC | 三級丁氧基羰基 |
| Bu | 丁基(諸如於nBuLi =正丁基鋰中) |
| CC | 二氧化矽上之管柱層析術 |
| conc. | 濃 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| dil. | 稀釋 |
| DIPEA | N-乙基二異丙胺 |
| DMAP | 4-二甲基胺基吡啶 |
| DMF | 二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲基亞砜 |
| EA | 乙酸乙酯 |
| eq | (莫耳)當量 |
| Et | 乙基 |
| EtOH | 乙醇 |
| Et ₂ O | 乙醚 |
| FC | 急速層析術 |
| h | 小時 |
| Hept | 庚烷 |

| | |
|--------------------|----------------------------|
| HPLC | 高效液相層析術 |
| M | 莫耳濃度[mol L ⁻¹] |
| Me | 甲基 |
| MeCN | 乙腈 |
| MeOH | 甲醇 |
| MS | 質譜術 |
| min. | 分鐘 |
| N | 當量濃度 |
| $K_2[OsO_2(OH)_4]$ | 二水合鐵酸鉀(VI) |
| NaIO ₄ | (偏)過碘酸鈉 |
| NaOAc | 乙酸鈉 |
| NaOMe | 甲醇鈉 |
| o/n | 整夜 |
| org. | 有機 |
| Pg | 保護基 |
| Ph | 苯基 |
| PTSA | 對甲苯磺酸 |
| rt | 室溫 |
| sat. | 飽和 |
| TBME | 三級丁基甲醚 |
| tBu | 三級丁基=第三丁基 |
| Tf | 三氟甲烷磺醯基 |
| Tf ₂ O | 三氟甲磺酸酐 |

| | |
|--------|-------------|
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |
| TMEDA | 四甲基乙二胺 |
| TMSCl | 三甲基氯矽烷 |
| TMSOTf | 三氟甲磺酸三甲基矽烷酯 |
| T3P | 丙基膦酸酐 |
| t_R | 滯留時間 |

【0105】

A-前驅物及中間物之製備



【0106】

中間物1：三乙酸(3R,4S,5R,6R)-6-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基四氫-2H-吡喃-2,3,5-三基酯

三乙酸(3R,4S,5R,6R)-6-(乙醯氧基甲基)-4-疊氮基四氫-2H-吡喃-2,3,5-三基酯由(3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-d][1,3]二氧戊環-6-醇遵循來自參考文獻：Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67及其中引用之參考文獻之文獻程序合成。

【0107】

中間物2：二乙酸(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(乙醯氧基甲基)-6-烯丙基-4-

疊氮基四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

向中間物1 (10 g, 26.8 mmol)於MeCN (100 mL)中之冷卻(0°C)溶液添加烯丙基三甲基矽烷98% (13 mL, 80.4 mmol, 3當量)並滴加TMSOTf (99%, 2.45 mL, 13.4 mmol, 0.5當量)。添加完成後移除冰浴並在室溫下將該混合物攪拌72 h。然後將該混合物倒至飽和NaHCO₃水溶液上並用TBME萃取。分離各相及經組合之有機相用鹽水清洗, 經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮。粗產物藉由經SiO₂ (10% TBME於DCM中)過濾純化以產生呈無色油之標題中間物(呈 α/β 異構體之9:1混合物), 其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

主要異構體: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 5.70-5.78 (m, 1 H), 5.31 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 3.4 Hz, 1 H), 5.06-5.14 (m, 2 H), 5.00 (dd, J¹ = 5.6 Hz, J² = 10.5 Hz, 1 H), 4.39 (dd, J¹ = 3.4 Hz, J² = 10.6 Hz, 1 H), 4.15 (五峰, J = 4.7 Hz, 1 H), 3.91-4.09 (m, 3 H), 2.56-2.65 (m, 1 H), 2.22-2.28 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H)。

【0108】

中間物3: 二乙酸(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(乙醯氧基甲基)-6-烯丙基-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

向中間物2 (18.75 g, 52.8 mmol)於DMF (120 mL)中之升溫(60°C)溶液添加碘化銅(I) (0.5 g, 2.64 mmol, 0.05當量)、DIPEA (27.1 mL, 158 mmol, 3.0當量)及1-氯-4-乙炔基-2,3-二氟苯(9.6 g, 55.4 mmol, 1.05當量)。在60°C下持續攪拌2 h, 然後在室溫下攪拌超過15 h。該混合物用EA稀釋, 分離各相及有機相用飽和NH₄Cl水溶液、水及飽和NaCl水溶液清洗, 經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由Combiflash (330 g匣,

Hz, 1 H), 4.57 (dd, $J^1 = 5.8$ Hz, $J^2 = 11.0$ Hz, 1 H), 3.98-4.04 (m, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 3.78 (t, $J = 6.3$, 1 H), 3.38-3.52 (m, 2 H), 2.66-2.78 (m, 1 H), 2.3-2.4 (m, 1 H)。

【0110】

中間物5：(4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-烯丙基-8-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-7-醇

用2,2-二甲氧基丙烷(16.1 mL, 128 mmol, 3.5當量)及單水合PTSA(0.355 g, 1.83 mmol, 0.05當量)處理中間物4 (15.22 g, 36.6 mmol)於THF/丙酮(100 mL / 20 mL)中之溶液並在50°C下將該溶液攪拌4 h。用EA稀釋該混合物，分離各層及有機層用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水清洗，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生呈米色泡沫之粗製標題中間物(呈 α/β 異構體之9:1混合物)。LCMS (A): $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 442.15$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.3 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 5.86 (m, 1 H), 5.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 5.06-5.18 (m, 3 H), 4.49 (m, 1 H), 4.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 4.09-4.12 (m, 1 H), 3.98-4.06 (m, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 3.63 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 2.65-2.74 (m, 1 H), 2.33-2.43 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (m, 3 H)。

【0111】

中間物6：(4aR,5aR,8aR,9R,9aR)-9-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基八氫吡喃并[2',3':5,6]吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-7-醇

向中間物5 (17.72 g, 40.1 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(216 mL)及

水(20 mL)中之溶液添加2,6-二甲吡啶(14.2 mL, 120 mmol, 3當量)及NaIO₄ (25.7 g, 120 mmol, 3當量), 接著添加K₂[OsO₂(OH)₄] (0.074 g, 0.20 mmol, 0.005當量)。在室溫下將該懸浮液劇烈攪拌超過15 h, 用EA (100 mL)稀釋, 過濾及用EA (50 mL)清洗沈澱。經組合之濾液用水(50 mL)、1N HCl水溶液、鹽水清洗, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮以回收粗製標題化合物(呈 α/β 異構體之9:1混合物)。LCMS (A): tR = 0.91 min; [M+H]⁺ = 444.06。

【0112】

中間物7: (4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2-二甲基-6-(丙-2-炔-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-7-醇

向中間物6 (17.8 g, 40.1 mmol)於MeOH (242 mL)及MeCN (81 mL)中之冷卻(-3°C)溶液添加(1-重氨基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(10.61 g, 54.1 mmol, 1.35當量)及K₂CO₃ (11.1 g, 80.2 mmol, 2當量)。在-5°C (低溫恆溫器)下將該混合物攪拌15 h, 然後再次添加(1-重氨基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(1.57 g, 8 mmol, 0.2當量)。將該溶液再攪拌4 h, 同時將該溶液緩慢升溫至室溫, 然後將其分配至DCM與飽和NH₄Cl水溶液之間。分離各層及水層用DCM再一次萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以回收粗產物。藉由Combiflash (220 g匣, 溶析梯度20 -> 100% EA於庚烷中)之純化產生標題化合物(11.78 g, 67%, 呈 α/β 異構體之9:1混合物)。LCMS (A): tR = 0.94min; [M+H]⁺ = 440.39。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.30 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.9-7.97

(m, 1 H), 7.55-7.59 (m, 1 H), 5.54 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 5.12 (dd, $J^1 = 11.3$ Hz, $J^2 = 3.2$ Hz, 1 H), 4.47-4.52 (m, 1 H), 4.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 4.22-4.17 (m, 1 H), 4.05-4.08 (m, 1 H), 3.75-3.65 (m, 2 H), 2.89-2.97 (m, 1 H), 2.80 (s, 1 H), 2.54 (m, 1H)1.31 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)。

【0113】

中間物8：4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-6-(丙-2-炔-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

向中間物7 (11.78 g, 26.8 mmol)於DMF (130 mL)中之冷卻(0°C)溶液添加MeI (2.19 mL, 34.8 mmol, 1.3當量), 接著NaH (55%, 0.1287 g, 29.5 mmol, 1.1當量)。在0°C下將該溶液攪拌1 h, 分配至飽和NH₄Cl水溶液與EA之間並分離各相。有機層用水及鹽水清洗, 經MgSO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮以產生粗產物。藉由Combiflash (將產物連接至Isolute上, 管柱80 g, 溶析梯度20 -> 60% EA於庚烷中)之純化產生呈白色粉末(10.57 g, 87%)之標題產物(呈 α/β 異構體之9:1混合物)。LCMS (A): tR = 1.03 min; [M+H]⁺ = 453.78。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.43 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.91-7.95 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 5.25 (dd, $J^1 = 11.4$ Hz, $J^2 = 3.3$ Hz, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.35-4.27 (m, 2 H), 4.07 (dd, $J^1 = 13.0$ Hz, $J^2 = 2.0$ Hz, 1 H), 3.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.89-2.98 (m, 1 H), 2.85 (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)。

【0114】

中間物9a：4-(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-6-(丙-2-炔-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

此中間物由中間物2及1-乙炔基-2,3-二氟-4-甲基苯類似於中間物8製成基本上純 α 異構體。LCMS (A): $t_R = 0.97$ min ; $[M+H]^+ = 434.02$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.34 (s, 1H), 7.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 5.23 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.29-4.33 (m, 2 H), 4.07 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 3.70 (m, 2 H), 3.17 (s, 3H), 2.91-3.01 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.44 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

【0115】

中間物10a：4-(2,3,4-三氟苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-6-(丙-2-炔-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

此中間物由中間物2及1-乙炔基-2,3,4-三氟苯類似於中間物8製成基本上純 α 異構體。LCMS (A): $t_R = 1.01$ min ; $[M+H]^+ = 453.85$ 。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 8.39 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.76-8.02 (m, 1 H), 7.43-7.49 (m, 1 H), 5.24 (dd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.27-4.36 (m, 2 H), 4.07 (dd, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H), 3.69-3.73 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.94 (ddd, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 10.7$ Hz, $J_3 = 17.5$ Hz, 1 H), 2.84 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.78-2.87 (m, 2 H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

【0116】

液滴加三甲基(炔丙基)矽烷(23.76 mL, 127 mmol, 2.5當量), 接著BF₃OEt₂ (18.8 mL, 153 mmol, 3當量)及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯(18.6 mL, 102 mmol, 2.0當量)。在0°C下將該混合物攪拌1.5 h並在室溫下攪拌1 h, 然後分配至TBME與飽和NaHCO₃水溶液之間。分離各相及有機相用鹽水清洗, 經MgSO₄乾燥, 過濾並在真空中移除溶劑。粗產物藉由FC (10% TBME於DCM中)純化以產生呈淡黃色油之所需丙二烯中間物, 其直接經進一步轉化(TLC: EA/Hept=2:1)。

【0118】

中間物13: 二乙酸(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(乙醯氧基甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(丙-1,2-二烯-1-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二基酯

標題化合物的製備類似於中間物3, 起始自中間物12 (呈 α/β 異構體之98/2混合物)。LCMS (A): t_R = 1.05 min; [M+H]⁺ = 526.10。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.68 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 5.86 (dd, J₁ = 5.8 Hz, J₂ = 11.9, 1 H), 5.72 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 5.67 (dd, J₁ = 3.1 Hz, J₂ = 11.9, 1 H), 5.44 (dd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 3.1, 1 H), 5.06 (dd, J¹ = 0.6 Hz, J² = 2.6 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J¹ = 0.8 Hz, J² = 2.9 Hz, J³ = 6.7 Hz, 2 H), 5.01-4.97 (m, 1 H), 4.46 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.01-3.97 (m, 2 H), 2.01-1.99 (m, 6 H), 1.87 (s, 3 H)。

【0119】

中間物14: 4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-6-(丙-1,2-二烯-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

標題中間物起始自中間物13遵循中間物4、5及8之程序製為 α/β 異構體之98/2混合物。LCMS (A): $t_R = 1.06$ min ; $[M+H]^+ = 454.12$ 。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.44 (d, $J = 3.4$ Hz 1 H), 7.91-7.96 (m, 1 H), 7.59-7.54 (m, 1 H), 5.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 5.19 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 11.4$ Hz), 4.95-5.05 (m, 3 H), 4.34-4.38 (m, 2 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 3.82 (m, 1H), 3.73 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 1 H), 3.69 (dd, $J_1 = 1.7$ Hz, $J_2 = 13$ Hz, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)。

【0120】

中間物15a : ((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-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-6-基)甲醇

將中間物14 (11.4 g, 25.1 mmol)溶解於DCM/MeOH (4:1, 500 mL)中並冷卻至 $-70^\circ C$ 。使臭氧鼓泡通過溶液直至洗滌器中之KI溶液變為棕色 (~2 h)。使 N_2 鼓泡通過該溶液歷時10 min來吹掃過量 O_3 。在 $-78^\circ C$ 下添加 $NaBH_4$ (0.95 g, 25.1 mmol, 1當量), 移除乾冰浴並讓該混合物於1 h內升溫至室溫。然後用水(25 mL)小心淬滅該混合物並分離各層。有機層用DCM再一次萃取, 合併之有機層用水清洗, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。粗製固體藉由FC使用CombiFlash (SiO_2 管柱; 溶析梯度0 -> 50% EA於Hept中)純化以產生呈基本上純 α 異構體之呈白色固體之標題中間物。LCMS (A): $t_R = 0.87$ min ; $[M+H]^+ = 446.12$ 。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.44 (d, $J = 3.4$ Hz 1 H), 7.91-7.96 (m, 1 H), 7.59-7.54 (m, 1 H), 5.34 (dd, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz, 1

H), 4.81 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.36 (dd, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 2 H), 3.97-4.05 (m, 2 H), 3.91 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 3.73 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 1 H), 3.64 (ddd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, $J_3 = 12.2$ Hz, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)。

【0121】

中間物16a：三氟甲磺酸((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-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-6-基)甲酯

將中間物15a (5.0 g, 0.011 mmol)溶解於DCM (50 mL)中，添加吡啶(1.81 mL, 0.024 mmol, 2.0當量)並將該反應混合物冷卻至0°C。在0°C下滴加Tf₂O (於DCM中之1M溶液, 14.0 mL, 0.014 mmol, 1.2當量)並在0°C下持續攪拌1 h。該混合物用DCM稀釋並用10%檸檬酸水溶液及水清洗。分離各層，有機層經MgSO₄乾燥並在減壓下濃縮。泡沫狀粗產物未經進一步純化並原樣使用。LCMS (A): $t_R = 1.13$ min; $[M+H]^+ = 577.76$ 。

【0122】

中間物17a：1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(疊氮基甲基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑

向中間物16a (7.6 g, 13.2 mmol)於無水DMF (120 mL)中之溶液添加疊氮化鈉(0.942 g, 14.5 mmol, 1.2當量)並在70°C下將該反應混合物加熱1 h。然後讓該混合物冷卻至室溫，用EA及水稀釋並分離各層。水層用EA (2x)萃取。合併之有機層用水(2x)、鹽水清洗，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗製棕色油藉由FC使用CombiFlash (SiO₂管柱；溶析

梯度：0 -> 10% MeOH於DCM中)純化以產生呈白色泡沫之所需中間物。第二批所需產物係由不純溶離份使用CombiFlash (SiO₂管柱；溶析梯度：0 -> 20% EA於Hept中)之二次純化獲得，以產生呈白色泡沫之所需中間物(4.89 g, 79%)。LCMS (A): $t_R = 1.05$ min ; $[M+H]^+ = 471.13$ 。

¹H NMR (500 Mz, DMSO) δ : 8.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 5.24 (dd, $J^1 = 11.6$ Hz, $J^2 = 3.4$ Hz, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 4.39 (dd, $J^1 = 6.1$ Hz, $J^2 = 11.4$ Hz, 1 H), 4.35 (dd, $J^1 = 1.2$ Hz, $J^2 = 3.4$ Hz, 1 H), 4.2 (dd, $J^1 = 10.5$ Hz, $J^2 = 13.7$ Hz, 1 H), 4.1 (dd, $J^1 = 13.0$ Hz, $J^2 = 2.1$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.7 (dd, $J^1 = 12.8$ Hz, $J^2 = 1.8$ Hz, 1 H), 3.26 (dd, $J^1 = 13.7$ Hz, $J^2 = 3.4$ Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.25 (s, 6 H)。

【0123】

中間物18a：1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(疊氮基甲基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑

標題化合物的製備類似於中間物17a，起始自中間物12及1-乙炔基-2,3-二氟-4-甲基苯。LCMS (A): $t_R = 1.03$ min ; $[M+H]^+ = 451.22$ 。¹H NMR (500 Mz, DMSO) δ : 8.37 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.77-7.80 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 5.22 (dd, $J^1 = 3.5$ Hz, $J^2 = 11.6$ Hz, 1 H), 4.63-4.68 (m, 1 H), 4.7 (dd, $J^1 = 6.1$ Hz, $J^2 = 11.7$ Hz, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.2 (dd, $J^1 = 10.7$ Hz, $J^2 = 13.7$ Hz, 1 H), 4.0.9 (dd, $J^1 = 2$ Hz, $J^2 = 13$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.69 (dd, $J^1 = 1.4$ Hz, $J^2 = 13.0$ Hz, 1 H), 3.26 (dd, $J^1 = 3.4$ Hz, $J^2 = 13.7$ Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.25 (s, 6 H)。

【0124】

中間物19a：1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(疊氮基甲基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑

標題化合物的製備類似於中間物17a，起始自中間物12及1-乙炔基-2,3,4-三氟苯。LCMS (A): $t_R = 1.0 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 455.18$ 。

【0125】

中間物20a：1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(疊氮基甲基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑

標題化合物的製備類似於中間物17a，起始自中間物12及1-溴-4-乙炔基-2,3-二氟苯。LCMS (A): $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 515.12$ 。

【0126】

B-實例之製備

實例3.1.7.

【0127】

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇

1. 4-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-8-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-6-基)甲基)-1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑

在室溫下向1-(甲氧基甲基)環丙-1-胺鹽酸鹽(0.189 g, 1.37 mmol,)

4.0當量)及TEA (0.335 mL, 2.40 mmol, 7.0當量)於MeCN (2.5 mL)中之溶液滴加ADMP (0.535 g, 1.78 mmol, 5.2當量)於MeCN (2.5 mL)中之溶液。添加一經完成，即在30°C下將該混合物攪拌40 min，然後冷卻至室溫，並添加中間物10 (0.15 g, 0.343 mmol, 1.0當量)，接著(+)-L-抗壞血酸鈉(0.007 g, 0.0343 mmol, 0.1當量)、CuI (0.007 g, 0.0343 mmol, 0.1當量)及反式N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.00836 mL, 0.0514 mmol, 0.15當量)於DMSO/H₂O (5/1, 2.0 mL)中之溶液。在50°C下將該反應混合物攪拌20 h，冷卻至室溫，分配至EA與水之間並分離各層。水層用EA萃取，合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中移除溶劑以產生黃色油。粗製材料藉由製備型HPLC/MS (I)純化以回收呈黃色油之標題化合物(0.120 g, 62%)。LCMS (A): t_R = 0.94 min; [M+H]⁺ = 565.22。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.43 (d, 2.5 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.85-7.97 (m, 1 H), 7.37-7.56 (m, 1 H), 5.32 (dd, J¹ = 2.8 Hz, J² = 12.8 Hz, 1 H), 4.54-4.65 (m, 1 H), 4.35-4.4 (m, 2 H), 4.03 (d, J = 12.8, 1 H), 3.85 (s, 1 H), 3.69 (m, 2 H), 3.62 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.27-3.32 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 2.88 (dd, J¹ = 1.8 Hz, J² = 15 Hz, 1 H), 1.32-1.38 (m, 5 H), 1.27 (s, 3 H), 1.18 (m, 2H)。

【0128】

2. (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇(實例3.1.7.)

向實例3.1.7.步驟1. (0.120 g, 0.213 mmol, 1.0當量)於THF (4.0

mL)中之溶液添加冰AcOH (8.0 mL)及H₂O (8.0 mL)。在55°C下將該反應混合物攪拌20 h，冷卻至室溫，在真空中移除溶劑以產生淡黃色油，其藉由製備型HPLC/MS (I)直接純化以產生呈白色固體之標題化合物(0.045 g，40%)。LCMS (A): t_R = 0.77 min；[M+H]⁺ = 525.16。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.47 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.88-7.97 (m, 1 H), 7.25-7.35 (m, 1 H), 5.17 (dd, J¹ = 1.5 Hz, J² = 11.5 Hz, 1 H), 4.6-4.7 (m, 1 H), 4.5 (dd, J¹ = 6.0 Hz, J² = 11.5 Hz, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 4.06 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.63-3.80 (m, 4 H), 3.42 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (dd, J¹ = 3.0 Hz, J² = 15.5 Hz, 1 H), 1.42 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

【0129】 下列實例起始自中間物8、9a、10a或11a及相應胺，根據針對實例3.1.7.描述之程序製備。LC-MS資料列於下表1中。LC-MS條件係LC-MS (A)。

表1

| 實例 | 化合物 | t _R [min] | MS 資料 m/z [M+H] ⁺ |
|----------|---|----------------------|------------------------------------|
| 1.1.1. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.73 | 537.08 |
| 1.1.2. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 521.12 |
| 1.1.3. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 521.12 |
| 1.1.4. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.73 | 507.10 |
| 1.1.5.** | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.80 | 535.12 |
| 1.1.6. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲氧基雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.77 | 507.113 |
| 1.1.7. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三 | 0.80 | 521.26 |

| | | | |
|-----------|---|------|---------|
| | 唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | | |
| 1.1.8. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 561.09 |
| 1.1.9. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.75 | 509.23 |
| 1.1.10. | 2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯 | 0.83 | 537.16 |
| 1.1.11. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 521.17 |
| 1.1.12. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 503.12 |
| 1.1.13.* | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 505.46 |
| 1.1.14. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.89 | 517.24 |
| 1.1.15. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 541.27 |
| 1.1.16. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.77 | 533.26 |
| 1.1.17. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-((1RS,2SR)-2-異丙基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.91 | 519.25 |
| 1.1.18. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.80 | 557.24 |
| 1.1.19. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.74 | 521.24 |
| 1.1.20. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-雙環[3.1.0]己-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.89 | 517.16 |
| 1.1.21. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.77 | 537.23 |
| 1.1.22. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.71 | 537.27 |
| 1.1.23. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 491.25 |
| 1.1.24. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.93 | 570.98 |
| 1.1.25.** | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 521.122 |
| 1.1.26. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1- | 0.89 | 517.12 |

| | | | |
|----------|---|------|---------|
| | 基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[2.3]己-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | | |
| 1.1.27. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,3R)-3-經基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.74 | 521.22 |
| 2.1.7. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 541.17 |
| 2.1.28. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.89 | 548.98 |
| 2.1.4. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-6-((1-(1-(經甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.75 | 527.02. |
| 2.1.5. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-6-((1-(1-(經甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 555.16 |
| 2.1.11. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-6-((1-(1-(經甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.79 | 541.05 |
| 2.1.8. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4-經基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.79 | 581.15 |
| 2.1.9. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-經基-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.77 | 529.12 |
| 2.1.10. | 2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-經基-6-(經甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯 | 0.85 | 557.11 |
| 2.1.12.* | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 523.10 |
| 2.1.13.* | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 525.14 |
| 2.1.6. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.79 | 527.18 |
| 2.1.14. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.92 | 537.19 |
| 2.1.29. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 553.21 |
| 2.1.15. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.89 | 562.05 |
| 2.1.16. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.79 | 553.21 |
| 2.1.17. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-6-((1-((1RS,2SR)-2-異丙基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.93 | 539.25 |
| 2.1.18. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3,3-二氟-1-(經甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 577.19 |

| | | | |
|------------|--|------|--------|
| 2.1.19. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 541.16 |
| 2.1.20. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-雙環[3.1.0]己-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.91 | 537.22 |
| 2.1.21. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.80 | 557.21 |
| 2.1.22. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.73 | 557.19 |
| 2.1.23. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 511.11 |
| 2.1.24. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 551.20 |
| 2.1.25.*** | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 541.17 |
| 2.1.26. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[2.3]己-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.91 | 537.20 |
| 2.1.27. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,3R)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 541.17 |
| 3.1.5. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.78 | 539.18 |
| 3.1.4. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.71 | 511.18 |
| 3.1.7. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.77 | 525.16 |
| 3.1.12. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.83 | 507.15 |
| 3.1.11. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.74 | 525.2 |
| 3.1.25. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 525.21 |
| 3.1.24. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.91 | 575.22 |
| 3.1.15. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 546.05 |
| 3.1.18. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.78 | 562.08 |
| 3.1.16. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.75 | 537.24 |

| | | | |
|---------|--|--------|--------|
| 3.1.27. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,3R)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.72 | 525.21 |
| 3.1.19. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.72 | 525.2 |
| 3.1.21. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 541.24 |
| 3.1.22. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.69 | 541.22 |
| 3.1.23. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 495.18 | 495.18 |
| 4.1.6. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.80 | 571.05 |
| 4.1.13. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 568.20 |
| 4.1.12. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 566.88 |
| 4.1.21. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 566.88 |
| 4.1.4. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.75 | 570.88 |
| 4.1.3. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.78 | 584.89 |
| 2.1.40. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 543.21 |
| 2.1.41. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.92 | 579.05 |
| 2.1.42. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.8 | 541.22 |
| 2.1.43. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 561.25 |
| 2.1.44. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.79 | 539.12 |
| 2.1.46. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 528.91 |
| 3.1.26. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[2.3]己-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 521.24 |
| 3.1.14. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 521.23 |

| | | | |
|---------|--|------|--------|
| 3.1.13. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.83 | 509.22 |
| 3.1.44. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.75 | 523.21 |
| 3.1.82. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[3.3]庚-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.89 | 535.27 |
| 3.1.62. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[3.1.1]庚-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.79 | 551.24 |
| 3.1.51. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.81 | 531.00 |
| 4.1.15. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.89 | 605.17 |
| 4.1.19. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 587.18 |
| 4.1.22. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.74 | 601.18 |
| 4.1.23 | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 557.15 |
| 4.1.44. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.80 | 583.06 |
| 4.1.24. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.89 | 605.21 |
| 4.1.29. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 597.08 |

*已於掌性製備型HPLC/MS(I)上進行另外純化。

**已於掌性製備型HPLC/MS(II)上進行另外純化。

***已於掌性製備型HPLC/MS(III)上進行另外純化。

****已於掌性製備型HPLC/MS(IV)上進行另外純化。

【0130】

實例2.1.65.A

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥

甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇

【0131】

1. 4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((1-((3R,4R)-4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

向(3R,4R)-4-氟氧雜環丁-3-胺鹽酸鹽(0.034 g, 0.22 mmol, 2.0當量)及DBU (0.049 mL, 0.33 mmol, 3.0當量)於MeCN (2.5 mL)中之溶液添加ADMP (0.066 g, 0.22 mmol, 2.0當量)並在室溫下將該反應混合物攪拌17 h。然後將此溶液添加至中間物8 (50 mg, 0.11 mmol, 1.0當量)、銅(35 mg, 0.551 mmol, 5.0當量)、AcOH (0.12 mL, 2.2 mmol, 20當量)及CuSO₄飽和水溶液(0.203 mL, 1.1 mmol, 10當量)於THF (2.0 mL)中之懸浮液並在室溫下攪拌1.0 h。再次添加銅(0.035 g, 0.551 mmol, 5.0當量)並在室溫下將該反應混合物攪拌超過17 h。將該反應混合物過濾，濾液用EA萃取並分離各相。有機相用飽和NaCl水溶液清洗，經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中移除溶劑以回收呈油之粗產物。於製備型HPLC(I)上純化產生呈白色固體之所需產物(0.012 g, 19%)。LCMS (A): t_R = 0.99 min; [M+H]⁺ = 599.05。

【0132】

2. (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇(實例2.1.65.A)

向實例2.1.65.A步驟1. (0.012 g, 0.021 mmol, 1.0當量)於二噁烷(1.0 mL)中之溶液添加水(0.5 mL)，接著TFA (0.023 mL, 0.417 mmol，

20當量)並在室溫下將其攪拌17 h。該反應混合物用25% NH₄OH (pH = 10)淬滅並及於製備型HPLC(I)上直接純化以回收呈白色固體之所需產物(0.008 g, 66%)。LCMS (A): t_R = 0.82 min; [M+H]⁺ = 559。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.51 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.1-5.30 (m, 2 H), 4.62-4.79 (m, 2 H), 4.51 (dd, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 11.5 Hz), 4.18-4.27 (m, 1 H), 4.16 (s), 4.04-4.13 (m, 2 H), 3.78-3.88 (m, 1 H), 3.6-3.75 (m, 3 H), 3.41 (dd, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 16.0 Hz), 3.14 (dd, J₁ = 3.3 Hz, J₂ = 16.5 Hz), 2.25-2.35 (m, 1 H), 1.95-2.05 (m, 1 H)。

【0133】 下列實例起始自中間物8、9a、10a或11a及相應胺類似於針對實例2.1.65.A.描述之程序製備。步驟2. 如描述用TFA或如針對實例3.1.7.步驟2.描述用AcOH進行。以掌性胺合成之選定實例已產生非鏡像異構物之混合物，其等藉由掌性製備型HPLC分離。

【0134】 LC-MS資料列於下表2中。LC-MS條件係LC-MS (A)。亦列舉選定實例之非鏡像異構物之掌性分析型HPLC (I) (條件及滯留時間)。

表2

| 實例 | 名稱 | t _R [min] | [M+H] ⁺ | 掌性HPLC條件 | t _R 掌性 [min] |
|----------|--|----------------------|--------------------|---|-------------------------|
| 2.1.65.A | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(4-氟四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 559 | Chiralpak IB B: 30% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 2.23 |
| 2.1.52. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-α-D-半乳-吡喃糖)-1-(1-(3-氟甲基)-3-氧雜環丁基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.79 | 544.82 | | |

| | | | | | |
|----------------------|---|------|--------|--|-------------|
| 2.1.53. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-(3-二氟甲基-3-氧雜環丁基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.82 | 562.95 | | |
| 2.1.58. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-(3-三氟甲基-3-氧雜環丁基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.87 | 581.13 | | |
| 2.1.59. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 552.83 | | |
| 2.1.62. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[3.1.1]庚-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.83 | 567 | | |
| 2.1.63.A 2.1.63.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(2,2-二氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | .87 | 547.07 | Chiralpak IG B: 40% MeCN/ MeOH (1:1) 5 min運行 | 1.9 2.77 |
| 2.1.64.A | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(R)-2,2-二氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 560.88 | Chiralpak IG B: 40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 2.12 |
| 2.1.64.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(S)-2,2-二氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 560.89 | Chiralpak IG B: 40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 2.28 |
| 2.1.66.C | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3S,4R)-3-氟-四氫吡喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.81 | 560.88 | Chiralpak ID B: 30% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 4.17 |
| 2.1.66.D | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3R,4S)-3-氟-四氫吡喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.82 | 560.88 | Chiralpak ID B: 30% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 3.47 |
| 2.1.68.A 2.1.68.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((2R*,3R*)-2,3-二甲基四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 554.8 | Chiralpak IA B: 30% MeCN/MeOH (1:1) 梯度 0.5 至 60% 於 2 min 中 5 min運行 | 3.1 3.24 |
| 2.1.71. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4,4-二氟-1-(三氟甲基)環己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 1.0 | 643.11 | | |
| 2.1.72. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(4-(三氟甲基)四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 1.0 | 611.11 | | |

| | | | | | |
|----------------------|--|------|--------|--|--------------|
| 2.1.74.A 2.1.74.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R*,4R*)-4-氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3R,4R)-3-氟-四氫呋喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷]及/或[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3S,4S)-3-氟-四氫呋喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.79 | 545.05 | Chiralpak ID B: 35% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 1.97 2.45 |
| 2.1.74.C 2.1.74.D | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R*,4S*)-4-氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.79 | 545.24 | Chiralpak AY-H B:35% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 2.15 3.83 |
| 2.1.75. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4,4-二氟螺[2.2]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.9 | 559.22 | | |
| 2.1.76. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(2,2-二氟-1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 565.22 | | |
| 2.1.77.A 2.1.77.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.9 | 596.13 | Chiralpak IE A: 30% Hept B: 70% EtOH 5 min 運行 | 6.47 8.64 |
| 2.1.78.A 2.1.78.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(二氟甲基)四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 577.26 | Chiralpak ID B: 30% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 2.24 3.1 |
| 2.1.79.A | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2S)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 543.27 | Chiralpak IG B: 45% EtOH 5 min 運行 | 3.08 |
| 2.1.79.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2R)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 543.27 | Chiralpak IG B: 45% EtOH 5 min 運行 | 4.09 |
| 2.1.79.CD | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R*,2R*)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 543.01 | | |
| 2.1.80.A 2.1.80.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(2,2-二氟環己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.92 | 575.21 | Chiralpak ID B: 40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 2.49 3.44 |
| 2.1.81.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2R)-2-氟環己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.9 | 557.27 | Chiralpak IC B:40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 3.47 |
| 2.1.81.C | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2R)-2-氟環己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.9 | 557.2 | Chiralpak IC B:40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 3.1 |
| 2.1.81.D | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-氟環己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.9 | 557.27 | Chiralpak IC B:40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 4.05 |
| 2.1.88.A 2.1.88.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R*,2S*)-2-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 530.27 | Chiralpak IC B: 40% MeOH 5 min運行 | 4.16 3.65 |

| | | | | | |
|----------------------|--|------|--------|--|--------------|
| 2.1.88.C 2.1.88.D | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R*,2R*)-2-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 530.14 | Chiralpak IC B: 40% MeOH 5 min運行 | 2.95 2.93 |
| 2.1.89.A 2.1.89.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((RS)-3,3-二氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((4R)-3,3-二氟-四氫吡喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷]及/或[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((4S)-3,3-二氟-四氫吡喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.85 | 579.23 | Chiralpak IG B: 40% EtOH 5 min 運行 | 2.65 3.39 |
| 2.1.90.A 2.1.90.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((RS)-4,4-二氟四氫吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3R)-4,4-二氟-四氫吡喃-3-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷]及/或[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3S)-4,4-二氟-四氫吡喃-3-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.85 | 563.22 | Chiralpak IG B: 40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 2.25 2.95 |
| 3.1.6. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.74 | 511.03 | | |
| 3.1.46. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.78 | 512.92 | | |
| 3.1.43. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 544.79 | | |
| 3.1.28. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 532.87 | | |
| 3.1.40. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(1-(氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.81 | 527.02 | | |
| 3.1.55. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 563.00 | | |
| 3.1.58. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.83 | 565.00 | | |
| 3.1.66.C 3.1.66.D | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3S*,4R*)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3S,4R)-3-氟-四氫吡喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷]及/或[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3R,4S)-3-氟-四氫吡喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.79 | 543.17 | Chiralpak AZ-H B:45% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 1.87 2.92 |
| 4.1.46. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.83 | 572.99 | | |

| | | | | | |
|-----------|---|------|--------|---|------|
| 4.1.59. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.83 | 596.77 | | |
| 4.1.52. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.81 | 589.07 | | |
| 4.1.62. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[3.1.1]庚-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 610.96 | | |
| 4.1.25. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 584.93 | | |
| 4.1.55. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.95 | 622.95 | | |
| 4.1.40. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 586.97 | | |
| 4.1.64.A | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(R)-2,2-二氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 604.98 | Chiralpak IG B: 40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 2.35 |
| 4.1.64.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(S)-2,2-二氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 605 | Chiralpak IG B: 40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 3.12 |
| 4.1.14. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.92 | 580.99 | | |
| 4.1.79.CD | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1S*,2S*)-2-氟環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 586.97 | | |
| 4.1.63.AB | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(2,2-二氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 590.94 | | |
| 4.1.88.AB | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1R*,2S*)-2-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 572.96 | | |
| 1.1.53 | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.8 | 543.23 | | |

【0135】

實例2.1.45.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇

【0136】

1. 4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((1-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

向1-氟-2-甲基丙-2-胺鹽酸鹽(0.1 g, 0.745 mmol)於MeOH (1.0 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (0.210 g, 1.49 mmol, 2.0當量)、五水硫酸銅(II) (0.02 g, 0.074 mmol, 0.1當量)、1H-咪唑-1-磺醯基疊氮化物鹽酸鹽(0.2 g, 0.893 mmol, 1.2當量)並在室溫下將該反應混合物攪拌17 h。將中間物8 (0.2 g, 0.44 mmol, 1.0當量)及噻吩-2-羧酸銅(I) (0.025 g, 0.132 mmol, 0.3當量)於THF (6.0 mL)中之溶液添加至該混合物並在50°C下攪拌4天。該反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液(10.0 mL)及水淬滅並用EA (10.0 mL)稀釋。水相再一次用EA (10.0 mL)萃取，分離各相及經組合之有機相於相分離器上乾燥並在真空中移除溶劑以回收呈棕色油之粗產物。於製備型HPLC(I)上純化產生呈白色泡沫之所需產物(0.038 g, 15%)。LCMS (A): t_R = 1.01 min ; [M+H]⁺ = 571.09。

【0137】

2. (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇(實例2.1.45.)

向實例2.1.45.步驟1. (0.035 g, 0.061 mmol, 1.0當量)於二噁烷(1.0 mL)中之溶液添加水(0.5 mL)並將該反應混合物冷卻至0°C (冰浴)。滴加TFA (0.38 mL, 4.9 mmol, 80當量)並在室溫下將該溶液攪拌20 h。該反應混合物用25% NH₄OH (pH = 10)淬滅並於製備型HPLC(I)上直接純化以

回收呈白色固體之所需產物(0.026 g, 88%)。LCMS (A): $t_R = 0.84$ min ;
 $[M+H]^+ = 531.02$ 。

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 8.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.95-7.98 (m, 1 H), 7.55-7.9 (m, 1 H), 5.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.21 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz), 4.85 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 47.1$ Hz, 2 H), 4.44-4.49 (m, 2 H), 3.93-4.0 (m, 2 H), 3.47-3.53 (m, 2 H), 3.38-3.333 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 2.87-2.91 (m, 1H), 1.62 (s, 6 H)。

【0138】 下列實例起始自中間物8及相應胺根據針對實例2.1.45.描述之程序製備。LC-MS資料列於下表3中。LC-MS條件係LC-MS (A)。

表3

| 實例 | 化合物 | t_R [min] | MS 資料 m/z [M+H] ⁺ | 掌性HPLC條件 | t_R 掌性 [min] |
|----------|---|----------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| 2.1.45. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 531.02 | | |
| 2.1.47.A | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 543.04 | Chiralpak IG B: 40% EtOH 5 min運行 | 3.4 |
| 2.1.48.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,3R)-3-氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 543.03 | Chiralpak IG B: 40% EtOH 5 min運行 | 2.47 |

【0139】

實例2.1.54.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇

【0140】

1. 4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二

甲基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

向1H-咪唑-1-磺醯基疊氮化物鹽酸鹽(0.16 g, 0.71 mmol, 1.2當量)於MeOH (2.0 mL)中之懸浮液添加K₂CO₃ (0.210 g, 1.2 mmol, 2.0當量)及五水硫酸銅(II) (0.015 g, 0.059 mmol, 0.1當量), 接著1-(三氟甲基)環丙-1-胺鹽酸鹽(0.1 g, 0.59 mmol)並在室溫下攪拌17 h。將該懸浮液添加至中間物8 (0.12 g, 0.44 mmol, 1.0當量)於THF (3.0 ml)及銅(I) (0.085 g, 1.32 mmol, 5.0當量)、AcOH (0.61 mL, 10.6 mmol, 40當量)及飽和CuSO₄水溶液(0.54 mL)中之溶液並在室溫下攪拌1.5 h。該反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液(10.0 mL)及水淬滅, 用EA (10.0 mL)稀釋及水相再一次用EA (10.0 mL)萃取。經組合之有機相用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)、飽和NaCl水溶液(10 mL)萃取, 經MgSO₄乾燥, 過濾並在真空中移除溶劑以回收呈油之粗產物。於製備型HPLC(I)上純化產生呈白色固體之標題產物 (0.134 g, 82%)。LCMS (A): t_R = 1.05 min; [M+H]⁺ = 604.83。

【0141】

2. (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇(實例2.1.54.)

向實例2.1.54.步驟1. (0.128 g, 0.212 mmol, 1.0當量)於二噁烷(3.0 mL)中之溶液添加水(1.5 mL)並將該反應混合物冷卻至0°C (冰浴)。滴加TFA (0.33 mL, 4.24 mmol, 20當量)並在室溫下將該溶液攪拌20 h。該反應混合物用25% NH₄OH (pH = 10)淬滅並於製備型HPLC(I)上直接純化

以回收呈白色固體之標題產物(0.098 g, 82%)。LCMS (A): $t_R = 0.09$ min; $[M+H]^+ = 564.91$ 。

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 8.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 5.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.21 (dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1 H), 4.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.45-4.53 (m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.48 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.39 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 2.91 (dd, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 15.7$ Hz, 1H), 1.63-1.83 (m, 4 H)。

【0142】 下列實例起始自中間物8、9a、10a或11a及相應胺，類似於針對實例2.1.54.描述之程序製備。步驟2.如描述用TFA或如針對實例3.1.7.步驟2.描述用AcOH進行。用掌性胺合成之選定實例已產生非鏡像異構物之混合物，其等藉由掌性製備型HPLC分離。

【0143】 LC-MS資料列於下表4中。LC-MS條件係LC-MS (A)。亦列舉選定實例之非鏡像異構物之掌性分析型HPLC (I) (條件及滯留時間)。

表4

| 實例 | 化合物 | t_R [min] | MS 資料 m/z [M+H] ⁺ | 掌性HPLC條件 | t_R 掌性 [min] |
|----------|--|-------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| 2.1.54. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.9 | 564.91 | | |
| 2.1.55. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.93 | 578.91 | | |
| 2.1.56. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.91 | 566.92 | | |
| 2.1.57. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-雙(三氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.98 | 646.94 | | |
| 2.1.60.A | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,3R)-3-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.93 | 596.95 | Chiralpak AD-H B: 30% EtOH 5 min運行 | 1.38 |

| | | | | | |
|----------|---|------|--------|---|------|
| 2.1.60.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.92 | 596.96 | Chiralpak AD-H B: 30% EtOH 5 min運行 | 2.11 |
| 2.1.67. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.95 | 592.9 | | |
| 2.1.69. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-((1R,3R,5S)-3-(三氟甲基)雙環[3.1.0]己-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.97 | 604.85 | | |
| 2.1.70. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(2-(三氟甲基)雙環[2.2.1]庚-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 1.0 | 618.86 | | |
| 2.1.66.A | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3R,4R)-3-氟-四氫吡喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.8 | 558.85 | Chiralpak IC B: 40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 2.89 |
| 2.1.66.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3S,4S)-3-氟-四氫吡喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.8 | 558.85 | Chiralpak IC B: 40% MeCN/MeOH (1:1) 5 min運行 | 3.4 |
| 2.1.73.A | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4,4-二氟四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 578.14 | Chiralcel OJ-H B: 25% MeCN/MeOH (1:1) 3 min運行 | 1.43 |
| 2.1.73.B | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4,4-二氟四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 578.14 | Chiralcel OJ-H B: 25% MeCN/MeOH (1:1) 3 min運行 | 1.96 |
| 3.1.59. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.78 | 537.05 | | |
| 3.1.29. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.81 | 537.03 | | |
| 3.1.52. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.75 | 528.90 | | |
| 3.1.53. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.78 | 546.97 | | |
| 4.1.28. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 593.17 | | |
| 4.1.43. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.89 | 604.76 | | |
| 4.1.53. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-(3-二氟甲基-3-氧雜環丁基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.84 | 607.05 | | |
| 4.1.58. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇[1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-(3-二氟甲基-3-氧雜環丁基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | 0.88 | 624.67 | | |

| | | | | | |
|---------|--|------|--------|--|--|
| | 1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-(3-三氟甲基-3-氧雜環丁基)-1H-三唑-4-基)-甲烷] | | | | |
| 1.1.58. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(β -甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 561.09 | | |

【0144】

實例2.1.51.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(β -甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇

【0145】

1. 4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

向中間物8 (0.1 g, 0.22 mmol, 1.0當量)於DMF (2.0 mL)中之溶液添加1-疊氮基-1-(二氟甲基)環丙烷(14.5%於TBME中, 0.22 g, 0.242 mmol, 1.1當量)、碘化銅(I) (0.0042 g, 0.022 mmol, 0.1當量)及DIPEA (0.115 mL, 0.661 mmol, 3.0當量)並在50°C下將該反應混合物攪拌3 h。將該混合物分配至EA與水/NH₄Cl之間並分離各層。水層用EA (1x)萃取及合併之有機層用飽和NH₄Cl水溶液、水及鹽水清洗, 經MgSO₄乾燥, 過濾並在減壓下還原溶劑以回收粗產物。藉由製備型HPLC/MS (I)純化產生呈米色固體之所需產物(0.1 g, 77%)。LCMS (A): t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 587.07。

【0146】

2. (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(β -甲基)-5-

甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇(實例2.1.51.)

向實例2.1.51.步驟1. (99 mg, 0.169 mmol, 1當量)於水(4.0 mL)中之溶液添加乙酸(4.0 mL)並在55°C下將該溶液攪拌48 h。在真空中移除溶劑及粗材料藉由製備型HPLC/MS (I)純化以產生呈白色固體之標題化合物(0.045 g, 49%)。LC-MS (A): $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+$: 547.01。

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 8.2 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 6.02 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 5.18 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 1 H), 4.64-4.7 (m, 1 H), 4.50 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 1 H), 4.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 3.65-3.75 (m, 2 H), 3.41 (dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 15.8$ Hz, 1 H), 3.1-3.17 (m, 1 H), 1.54-1.6 (m, 4 H)。

【0147】 下列實例起始自中間物8、10a或11a及相應疊氮化物，根據針對實例2.1.51.描述之程序製備。步驟2如描述用AcOH或如針對實例2.1.54.步驟2描述用TFA進行。LC-MS資料列於下表5中。LC-MS條件係LC-MS (A)。

表5

| 實例 | 化合物 | t_R [min] | MS資料 m/z $[M+H]^+$ |
|---------|---|-------------|-------------------------|
| 2.1.51. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.84 | 546.88 |
| 3.1.54. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 548.99 |
| 4.1.51. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 591 |
| 4.1.54. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.90 | 608.94 |

【0148】

實例2.1.49.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(三級戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇

【0149】

1. 4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-甲氧基-2,2-二甲基-6-((1-(三級戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

三唑合成係於商業連續流動反應器(Vapourtec)上使用PFA (2.0 mL內部體積)及銅盤管(10.0 mL內部體積)及背壓調節器(7.0 bar)進行。將三級阿米夫胺(*tert*-Amilamine)(0.0315 mL, 0.264 mmol, 1.2當量, 0.12 M於DMSO中)及二乙胺(0.165 mL, 1.59 mmol, 7.2當量)溶解於DMSO (1.96 mL)中。將六氟磷酸2-疊氨基-1,3-二甲基咪唑啉鎂(95.2 mg, 0.317 mmol, 1.44當量, 0.15 M於DMSO中)溶解於DMSO (2.15 mL)中。使該等兩種溶液在T= 50°C下以0.063 mL/min之流量泵送通過PFA盤管。將反應器出口直接餽入該銅盤管內, 保持在145°C之溫度下, 連同中間物8 (0.1 g, 0.22 mmol, 1當量, 0.05 M於DMSO/水中)、(+)-L-抗壞血酸鈉 (4.41 mg, 0.022 mmol, 0.1當量)及反式N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.00537 mL, 0.033 mmol, 0.15當量)於DMSO/水(5/1) (4.3 mL)中之溶液以0.125 mL/min之流動速率一起通過。收集該反應器出口, 用EA (20 mL)及飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)稀釋。將層分離及有機層用飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)清洗。分離各層及殘餘水層再一次用EA (20 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾, 在真空中濃縮以回收粗產物, 其係於製備型HPLC(I)上純化以產生作為標題化合物之白色泡沫 (0.058 g)。LC-MS (A): t_R = 1.05 min ; [M+H]⁺: 567.05。

【0150】

2. (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(三級戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇(實例2.1.49.)

標題化合物由實例2.1.49.步驟1.於TFA中類似於實例2.1.51.步驟2.製成無色玻璃(0.014, 25%)。LCMS (A): $t_R = 0.88$ min ; $[M+H]^+ = 527.01$ 。

【0151】 下列實例起始自中間物8及相應胺根據針對實例2.1.49.描述之程序製備。LC-MS資料列於下表6中。LC-MS條件係LC-MS (A)。

表6

| 實例 | 化合物 | t_R [min] | MS資料m/z [M+H] ⁺ |
|---------|---|-------------|-------------------------------|
| 2.1.49. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(三級戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 527.01 |
| 2.1.50. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基戊-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.91 | 541.04 |

【0152】

實例5.1.53.

4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-經基-6-(經甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,3-二氟苯甲脞

【0153】

1. 4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑

標題化合物由中間物11a及3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-胺類似於實例2.1.51.步驟1.製成淡綠色玻璃(0.21, 65%)。LCMS (A): $t_R = 0.99$ min ;

$[M+H]^+ = 647.09$ 。

【0154】

2. 4-(1-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-8-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,3-二氟苯甲脞

向實例5.1.53.步驟1.(0.15 g, 0.232 mmol, 1.0當量)及氰化銅(I) (0.042 g, 0.463 mmol, 2.0當量)於DMF (3.0 mL)中之混合物添加碘化銅(I) (0.0004 g, 0.0232 mmol, 0.1當量)並在120°C下將所得黃色溶液攪拌72 h。將該反應混合物冷卻至室溫並用EA及水淬滅。分離各相，有機相用鹽水清洗，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗製材料藉由ISCO純化以回收呈無色固體之所需產物(0.112 g, 81%)。LCMS (A): $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 593.99$ 。

【0155】

3. 4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,3-二氟苯甲脞(實例5.1.53)

標題化合物由實例5.1.53.步驟2.於TFA中類似於實例2.1.51.步驟2.製成無色玻璃(0.087, 65%)。LCMS (A): $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 554.16$ 。

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ : 8.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 6.57 (t, $J = 54.5$ Hz), 5.19-5.24 (m, 3 H), 5.15 (dd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 2H), 4.70 (m, 1 H), 4.53 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 2 H, 1H), 4.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.07-4.10 (m, 1

H), 3.67-3.76 (m, 2 H), 3.46 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 11.9$ Hz, 1 H), 3.15-3.19 (m, 1 H)。

【0156】 下列實例起始自中間物11a及相應胺根據針對5.1.53.描述之程序製備。步驟3.如描述用TFA或如針對3.1.7.步驟2.報告用AcOH進行。LC-MS資料列於下表7中。LC-MS條件係LC-MS (A)。

表7

| 實例 | 化合物 | tr [min] | MS資料 m/z [M+H] ⁺ |
|-----------|---|----------|-----------------------------|
| 5.1.53. | 4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,3-二氟苯甲脞 | 0.77 | 554.16 |
| 5.1.58. | 2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3-羥基-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲脞 | 0.82 | 572.17 |
| 5.1.6. | 2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3-羥基-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲脞 | 0.75 | 518.22 |
| 5.1.43. | 4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-(1-(二氟甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,3-二氟苯甲脞 | 0.85 | 552.21 |
| 5.1.66CD. | 2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R*,4S*)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲脞 [1-(1,2,3-三去氧-2-甲氧基-3-[4-(4-氟基-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- α -D-半乳-吡喃糖)-1-(1-((3R*,4S*)-3-氟-四氫吡喃-4-基)-1H-三唑-4-基)-甲脞] | 0.77 | 550.28 |

【0157】

實例1.2.34.

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇

【0158】

1. 2-(1-(((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2,2-二甲基六氫吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-醇

將2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.017 g, 0.2 mmol, 1當量)及中間物18a

第 124 頁(發明說明書)

(90.1 mg, 0.2 mmol)溶解於DMF (2 mL)中並添加碘化銅(I) (3.89 mg, 0.02 mmol, 0.1當量)及DIPEA (0.10 mL, 0.6 mmol, 3.0當量)。在室溫下將該混合物攪拌15 h, 然後過濾並藉由製備型HPLC/MS (I)直接純化以回收所需化合物(0.094 g, 88%)。LCMS (A): $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 535.23$ 。

【0159】

2. (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇(實例1.2.34.)

向實例1.2.34. 1.步驟(0.094, 0.18 mmol)於THF (6.0 mL)中之溶液添加AcOH/水之混合物(1/1, 10 mL)並在65°C下將該溶液攪拌24 h。將該反應混合物分配至EA與飽和NaHCO₃水溶液之間。分離各層及水相用EA (2 x 15 mL)萃取, 經組合之有機相係經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮。粗產物藉由製備型HPLC/MS (I)純化以回收所需產物(0.072 g, 83%)。LCMS (A): $t_R = 0.73$ min; $[M+H]^+ = 495.20$ 。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.47 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J^1 = 2.8$ Hz, $J^2 = 11.5$ Hz, 1 H), 5.09 (dd, $J^1 = 11.5$ Hz, $J^2 = 15.1$ Hz, 1 H), 4.85-4.75 (m, 2 H), 4.59 (dd, $J^1 = 6.5$ Hz, $J^2 = 11.5$ Hz, 1 H), 4.25-4.21 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H)。

【0160】 下列實例起始自中間物17a或18a, 及相應炔烴根據針對實例1.2.34.描述之程序製備。LC-MS資料列於下表8中。LC-MS條件係LC-MS (A)。

表8

| 實例 | 化合物 | tr [min] | MS資料m/z [M+H] ⁺ |
|---------|--|----------|----------------------------|
| 1.2.31. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 507.20 |
| 1.2.32. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.89 | 505.23 |
| 1.2.33. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.78 | 521.21 |
| 1.2.34. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.73 | 495.20 |
| 1.2.6. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲氧基雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.77 | 507.20 |
| 1.2.35. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.71 | 537.23 |
| 1.2.36. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.74 | 493.17 |
| 1.2.4. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-羥甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.74 | 507.23 |
| 1.2.37. | (4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯 | 0.97 | 660.38 |
| 1.2.38. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.80 | 521.22 |
| 1.2.39. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.66 | 560.32 |
| 2.2.31. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.78 | 527.16 |
| 2.2.32. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.91 | 525.17 |
| 2.2.33. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.80 | 541.18 |
| 2.2.34. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.75 | 515.14 |
| 2.2.6. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲氧基雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.80 | 527.17 |
| 2.2.35. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.74 | 557.18 |
| 2.2.36. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 513.13 |
| 2.2.4. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-羥甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 527.24 |
| 2.2.37. | (4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯 | 0.98 | 680.27 |
| 2.2.38. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 551.20 |
| 2.2.39. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.68 | 580.27 |

【0161】 下列實例係/可起始自中間物18a、19a或20a，及相應炔烴根據針對實例1.2.34.描述之程序製備。LC-MS資料列於下表9中。LC-MS條件係LC-MS (A)。

表9

| 實例 | 化合物 | tr [min] | MS資料m/z [M+H] ⁺ |
|---------|---|----------|----------------------------|
| 3.2.31. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.73 | 511.19 |
| 3.2.32. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 509.21 |
| 3.2.33. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 525.24 |
| 3.2.34. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.71 | 499.21 |
| 3.2.6. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.75 | 511.21 |
| 3.2.35. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((4-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.69 | 541.23 |
| 3.2.36. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.71 | 497.02 |
| 3.2.4. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.72 | 511.2 |
| 3.2.38. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.78 | 525.24 |
| 3.2.37. | (4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯 | 0.95 | 664.36 |
| 3.2.39. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.63 | 564.33 |
| 2.2.12. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.90 | 522.97 |
| 2.2.23. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 511.2 |
| 2.2.13. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.91 | 525.21 |
| 2.2.83. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3,3-二氟環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 547.16 |
| 2.2.84. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.95 | 587.23 |
| 2.2.51. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-(二氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.87 | 547.17 |
| 2.2.85. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3,3-二氟-1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 563.13 |
| 2.2.46. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-(氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 528.79 |
| 2.2.54. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-(三氟甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.92 | 564.83 |
| 2.2.86. | ((1S,3S)-3-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)- | 0.92 | 625.81 |

| | | | |
|---------|--|------|--------|
| | 5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-(基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-(基)環丁基)胺甲酸三級丁酯 | | |
| 2.2.87. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-((1S,3S)-3-胺基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.65 | 526.02 |
| 3.2.23. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.83 | 494.9 |
| 3.2.13. | (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.86 | 508.9 |
| 3.2.12. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.85 | 506.88 |
| 4.2.31. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.77 | 573.17 |
| 4.2.32. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.9 | 569.23 |
| 4.2.33. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.8 | 585.2 |
| 4.2.34. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.75 | 559.15 |
| 4.2.6. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲氧基雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.79 | 571.19 |
| 4.2.35. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.73 | 601.21 |
| 4.2.36. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 557.17 |
| 4.2.4. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.76 | 573.19 |
| 4.2.38. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.82 | 585.19 |
| 4.2.37. | (4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-(基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-(基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯 | 0.98 | 724.25 |
| 4.2.39. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.69 | 623.97 |
| 4.2.23. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.88 | 554.8 |
| 4.2.13. | (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.91 | 568.8 |
| 4.2.12. | (2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇 | 0.9 | 566.97 |

【0162】

II.生物分析

化合物抑制活性(IC₅₀)之評估

【0163】 在競爭性結合分析中測定化合物之抑制活性。此分光光度分析量測生物素化人類Gal-3 (hGal-3)或人類Gal-1 (hGal-1)分別對微孔盤吸附之醣蛋白、去唾液酸胎球蛋白(ASF)之結合(Proc Natl Acad Sci U S

A. 2013 Mar 26;110(13):5052-7.)。或者且較佳地，可使用其中所有六個半胱胺酸均經絲胺酸取代之人類Gal-1形式。

【0164】簡而言之，將化合物連續稀釋於DMSO (工作稀釋液)中。對經ASF塗佈之384孔盤補充22.8 μL /孔之含在分析緩衝液中之生物素化hGal-3或hGal-1 (即300至1000 ng/mL生物素化hGal-3或hGal-1)中，向該分析緩衝液添加1.2 μL 化合物工作稀釋液並混合之。

【0165】在4°C下將盤培養3小時，然後用冷分析緩衝液(3x50 μL)清洗，以25 μL /孔之卵白素-過氧化酶溶液(於分析緩衝液中稀釋至80 ng/mL)在4°C下培養1小時，接著用分析緩衝液(3x50 μL)進行進一步清洗步驟。最後，添加25 μL /孔之ABTS受質。30至45 min後記錄OD (410 nm)並計算IC₅₀值。

【0166】計算之IC₅₀值可根據每日分析性能波動。此種波動為熟習此項技術者已知。來自數次量測之IC₅₀值以幾何平均值給定。

【0167】

hGal-3上之活性(以 μM 計之IC₅₀)

表10

| 實例 | Gal-3 IC ₅₀ | 實例 | Gal-3 IC ₅₀ | 實例 | Gal-3 IC ₅₀ | 實例 | Gal-3 IC ₅₀ |
|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|
| 1.1.1. | 0.05 | 1.1.2. | 0.04 | 1.1.3. | 0.04 | 1.1.4. | 0.04 |
| 1.1.5. | 0.05 | 1.1.6. | 0.04 | 1.1.7. | 0.06 | 1.1.8. | 0.05 |
| 1.1.9. | 0.07 | 1.1.10. | 0.06 | 1.1.11. | 0.04 | 1.1.12. | 0.05 |
| 1.1.13. | 0.03 | 1.1.14. | 0.04 | 1.1.15. | 0.03 | 1.1.16. | 0.05 |
| 1.1.17. | 0.11 | 1.1.18. | 0.05 | 1.1.19. | 0.02 | 1.1.20. | 0.05 |
| 1.1.21. | 0.04 | 1.1.22. | 0.04 | 1.1.23. | 0.02 | 1.1.24. | 0.08 |
| 1.1.25. | 0.04 | 1.1.26. | 0.06 | 1.1.27. | 0.03 | 2.1.7. | 0.06 |
| 2.1.28. | 0.04 | 2.1.4. | 0.04 | 2.1.5. | 0.06 | 2.1.11. | 0.05 |
| 2.1.8. | 0.03 | 2.1.9. | 0.04 | 2.1.10. | 0.06 | 2.1.12. | 0.05 |
| 2.1.13. | 0.02 | 2.1.6. | 0.04 | 2.1.14. | 0.05 | 2.1.29. | 0.06 |
| 2.1.15. | 0.05 | 2.1.16. | 0.09 | 2.1.17. | 0.16 | 2.1.18. | 0.04 |
| 2.1.19. | 0.04 | 2.1.20. | 0.06 | 2.1.21. | 0.05 | 2.1.22. | 0.05 |
| 2.1.23. | 0.02 | 2.1.24. | 0.08 | 2.1.25. | 0.05 | 2.1.26. | 0.1 |
| 2.1.27. | 0.03 | 3.1.5. | 0.06 | 3.1.4. | 0.06 | 3.1.7. | 0.12 |
| 3.1.12. | 0.06 | 3.1.11. | 0.04 | 3.1.25. | 0.04 | 3.1.24. | 0.09 |

| | | | | | | | |
|-----------|------|-----------|------|----------|------|-----------|------|
| 3.1.15. | 0.05 | 3.1.18. | 0.09 | 3.1.16. | 0.12 | 3.1.27. | 0.03 |
| 3.1.19. | 0.06 | 3.1.21. | 0.06 | 3.1.22. | 0.06 | 3.1.23. | 0.05 |
| 4.1.6. | 0.04 | 4.1.13. | 0.02 | 4.1.12. | 0.04 | 4.1.21. | 0.07 |
| 4.1.4. | 0.04 | 4.1.3. | 0.04 | | | | |
| 2.1.40. | 0.05 | 2.1.41. | 0.13 | 2.1.42. | 0.04 | 2.1.43. | 0.02 |
| 2.1.44. | 0.03 | 2.1.46. | 0.03 | 3.1.26. | 0.07 | 3.1.14. | 0.06 |
| 3.1.13. | 0.03 | 3.1.44 | 0.04 | 3.1.82. | 0.05 | 3.1.62. | 0.06 |
| 3.1.51. | 0.04 | 4.1.15. | 0.05 | 4.1.19. | 0.05 | 4.1.22. | 0.07 |
| 4.1.23. | 0.03 | 4.1.44. | 0.04 | 4.1.24. | 0.13 | 4.1.29. | 0.05 |
| 2.1.65.A | 0.06 | 2.1.52. | 0.02 | 2.1.53. | 0.02 | 2.1.58. | 0.02 |
| 2.1.59. | 0.05 | 2.1.62. | 0.03 | 2.1.63.A | 0.06 | 2.1.63.B | 0.04 |
| 2.1.64.A | 0.03 | 2.1.64.B | 0.03 | 2.1.66.C | 0.02 | 2.1.66.D | 0.01 |
| 2.1.68.A | 0.03 | 2.1.68.B | 0.02 | 2.1.71. | 0.05 | 2.1.72. | 0.05 |
| 2.1.74.A | 0.01 | 2.1.74.B | 0.04 | 2.1.74.C | 0.06 | 2.1.74.D | 0.07 |
| 2.1.75. | 0.05 | 2.1.76. | 0.02 | 2.1.77.A | 0.03 | 2.1.77.B | 0.03 |
| 2.1.78.A | 0.04 | 2.1.78.B | 0.02 | 2.1.79.A | 0.02 | 2.1.79.B | 0.03 |
| 2.1.79.CD | 0.06 | 2.1.80.A | 0.02 | 2.1.80.B | 0.03 | 2.1.81.B | 0.04 |
| 2.1.81.C | 0.06 | 2.1.81.D | 0.06 | 2.1.88.A | 0.03 | 2.1.88.B | 0.03 |
| 2.1.88.C | 0.05 | 2.1.88.D | 0.04 | 2.1.89.A | 0.01 | 2.1.89.B | 0.02 |
| 2.1.90.A | 0.03 | 2.1.90.B | 0.02 | | | | |
| 3.1.6. | 0.05 | 3.1.46. | 0.07 | 3.1.43. | 0.03 | 3.1.28. | 0.03 |
| 3.1.40. | 0.07 | 3.1.55. | 0.04 | 3.1.58. | 0.04 | 3.1.66.C | 0.04 |
| 3.1.66.D | 0.02 | 4.1.46. | 0.03 | 4.1.59. | 0.03 | 4.1.52. | 0.03 |
| 4.1.62. | 0.02 | 4.1.25. | 0.05 | 4.1.55. | 0.03 | 4.1.40. | 0.06 |
| 4.1.64.A | 0.03 | 4.1.64.B | 0.05 | 4.1.14. | 0.06 | 4.1.79.CD | 0.07 |
| 4.1.63.AB | 0.07 | 4.1.88.AB | 0.03 | 1.1.53. | 0.02 | 2.1.45. | 0.04 |
| 2.1.47.A | 0.03 | 2.1.47.B | 0.03 | 2.1.54. | 0.03 | 2.1.55. | 0.02 |
| 2.1.56. | 0.05 | 2.1.57. | 0.5 | 2.1.60.A | 0.02 | 2.1.60.B | 0.04 |
| 2.1.67. | 0.04 | 2.1.69. | 0.04 | 2.1.70. | 0.05 | 2.1.66.A | 0.01 |
| 2.1.66.B | 0.04 | 2.1.73.A | 0.03 | 2.1.73.B | 0.06 | 3.1.59. | 0.04 |
| 3.1.29. | 0.03 | 3.1.52. | 0.03 | 3.1.53. | 0.02 | 4.1.28. | 0.05 |
| 4.1.43. | 0.03 | 4.1.53. | 0.02 | 4.1.58. | 0.02 | 1.1.58. | 0.03 |
| 2.1.51. | 0.02 | 3.1.54. | 0.05 | 4.1.51. | 0.03 | 4.1.54. | 0.03 |
| | | 2.1.49. | 0.03 | 2.1.50. | 0.07 | 5.1.53. | 0.06 |
| 5.1.58. | 0.07 | 5.1.6. | 0.07 | 5.1.43. | 0.03 | 5.1.66.CD | 0.03 |
| 1.2.31. | 0.06 | 1.2.32. | 0.06 | 1.2.33. | 0.11 | 1.2.34. | 0.08 |
| 1.2.6. | 0.04 | 1.2.35. | 0.07 | 1.2.36. | 0.08 | 1.2.4. | 0.04 |
| 1.2.37. | 0.02 | 1.2.38. | 0.03 | 1.2.39. | 0.06 | 2.2.31. | 0.09 |
| 2.2.32. | 0.05 | 2.2.33. | 0.08 | 2.2.34. | 0.07 | 2.2.6. | 0.03 |
| 2.2.35. | 0.06 | 2.2.36. | 0.09 | 2.2.4. | 0.05 | 2.2.37. | 0.07 |
| 2.2.38. | 0.03 | 2.2.39. | 0.07 | 3.2.31. | 0.1 | 3.2.32. | 0.06 |
| 3.2.33. | 0.09 | 3.2.34. | 0.44 | 3.2.6. | 0.07 | 3.2.35. | 0.06 |
| 3.2.36. | 0.13 | 3.2.4. | 0.1 | 3.2.38. | 0.05 | 3.2.37. | 0.04 |
| 3.2.39. | 0.05 | | | | | | |
| 2.2.12. | 0.05 | 2.2.23. | 0.06 | 2.2.13. | 0.03 | 2.2.83. | 0.16 |
| 2.2.84. | 0.24 | 2.2.51. | 0.06 | 2.2.85. | 0.17 | 2.2.46. | 0.06 |
| 2.2.54. | 0.07 | 2.2.86. | 0.06 | 2.2.87. | 0.12 | 3.2.23. | 0.08 |

| | | | | | | | |
|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|
| 3.2.13. | 0.08 | 3.2.12. | 0.04 | 3.2.31. | 0.09 | 4.2.32. | 0.06 |
| 4.2.33. | 0.1 | 4.2.34. | 0.1 | 4.2.6. | 0.07 | 4.2.35. | 0.07 |
| 4.2.36. | 0.13 | 4.2.4. | 0.07 | 4.2.38. | 0.05 | 4.2.23. | 0.05 |
| 4.2.37. | 0.05 | 4.2.13. | 0.05 | 4.2.39. | 0.06 | 4.2.12. | 0.09 |

【0168】

hGal-1上之活性 IC50 (μM)

表11

| 實例 | Gal-1 IC ₅₀ | 實例 | Gal-1 IC ₅₀ | 實例 | Gal-1 IC ₅₀ | 實例 | Gal-1 IC ₅₀ |
|-----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|
| 1.1.1. | 2.61 | 1.1.2. | 6.46 | 1.1.3. | 3.15 | 1.1.4. | 2.57 |
| 1.1.5. | 2.57 | 1.1.6. | 2.21 | 1.1.7. | 5.1 | 1.1.8. | 4.01 |
| 1.1.9. | 44.01 | 1.1.10. | 4.37 | 1.1.11. | 2.09 | 1.1.12. | 4.15 |
| 1.1.13. | 1.45 | 1.1.14. | 2.61 | 1.1.15. | 1.76 | 1.1.16. | 3.69 |
| 1.1.17. | 5 | 1.1.18. | 1.47 | 1.1.19. | 0.67 | 1.1.20. | 3.44 |
| 1.1.21. | 0.84 | 1.1.22. | 0.69 | 1.1.23. | 1.06 | 1.1.24. | 5.04 |
| 1.1.25. | 3.95 | 1.1.26. | 17.1 | 1.1.27. | 1.41 | 2.1.7. | 2.95 |
| 2.1.28. | 0.78 | 2.1.4. | 3.05 | 2.1.5. | 2.25 | 2.1.11. | 2.51 |
| 2.1.8. | 4.43 | 2.1.9. | 1.67 | 2.1.10. | 2.26 | 2.1.12. | 3.25 |
| 2.1.13. | 0.69 | 2.1.6. | 0.76 | 2.1.14. | 3.45 | 2.1.29. | 2.1 |
| 2.1.15. | 1.71 | 2.1.16. | 5.93 | 2.1.17. | 11.5 | 2.1.18. | 2.81 |
| 2.1.19. | 0.63 | 2.1.20. | 2.06 | 2.1.21. | 0.9 | 2.1.22. | 0.68 |
| 2.1.23. | 1.09 | 2.1.24. | 6.7 | 2.1.25. | 1.96 | 2.1.26. | 7.86 |
| 2.1.27. | 0.7 | 3.1.5. | 0.6 | 3.1.4. | 0.81 | 3.1.7. | 1.2 |
| 3.1.12. | 0.95 | 3.1.11. | 0.89 | 3.1.25. | 1.55 | 3.1.24. | 2.08 |
| 3.1.15. | 0.46 | 3.1.18. | 1.39 | 3.1.16. | 1.11 | 3.1.27. | 0.14 |
| 3.1.19. | 0.26 | 3.1.21. | 0.77 | 3.1.22. | 0.42 | 3.1.23. | 0.39 |
| 4.1.6. | 1.46 | 4.1.13. | 2.2 | 4.1.12. | 3.92 | 4.1.21. | 1.53 |
| 4.1.4. | 2.93 | 4.1.3. | 4.7 | | | | |
| 2.1.40. | 1.63 | 2.1.41. | 9.17 | 2.1.42. | 1.83 | 2.1.43. | 0.61 |
| 2.1.44. | 2.1 | 2.1.46. | 1.07 | 3.1.26. | 0.76 | 3.1.14. | 0.7 |
| 3.1.13. | 0.29 | 3.1.44. | 0.8 | 3.1.82. | 0.37 | 3.1.62. | 0.81 |
| 3.1.51. | 0.24 | 4.1.15. | 2.41 | 4.1.19. | 1.82 | 4.1.22. | 1.14 |
| 4.1.23. | 1.8 | 4.1.44. | 3.3 | 4.1.24. | 28.4 | 4.1.29. | 3.63 |
| 2.1.65.A | 1.8 | 2.1.52. | 0.65 | 2.1.53. | 0.42 | 2.1.58. | 0.47 |
| 2.1.59. | 2.37 | 2.1.62. | 1.2 | 2.1.63.A | 2.17 | 2.1.63.B | 2 |
| 2.1.64.A | 0.94 | 2.1.64.B | 2.34 | 2.1.66.C | 0.95 | 2.1.66.D | 0.78 |
| 2.1.68.A | 1.1 | 2.1.68.B | 0.67 | 2.1.71. | 0.67 | 2.1.72. | 0.48 |
| 2.1.74.A | 0.45 | 2.1.74.B | 1.62 | 2.1.74.C | 3.94 | 2.1.74.D | 3.54 |
| 2.1.75. | 2.78 | 2.1.76. | 0.81 | 2.1.77.A | 0.76 | 2.1.77.B | 0.59 |
| 2.1.78.A | 0.36 | 2.1.78.B | 0.24 | 2.1.79.A | 1.51 | 2.1.79.B | 3.16 |
| 2.1.79.CD | 3.48 | 2.1.80.A | 1.02 | 2.1.80.B | 1.74 | 2.1.81.B | 3.05 |
| 2.1.81.C | 2.92 | 2.1.81.D | 2.18 | 2.1.88.A | 1.77 | 2.1.88.B | 0.92 |
| 2.1.88.C | 1.68 | 2.1.88.D | 2.27 | 2.1.89.A | 0.1 | 2.1.89.B | 0.87 |
| 2.1.90.A | 1.13 | 2.1.90.B | 0.91 | | | | |
| 3.1.6. | 0.19 | 3.1.46. | 0.4 | 3.1.43. | 0.21 | 3.1.28. | 0.29 |

| | | | | | | | |
|-----------|------|-----------|------|----------|------|-----------|------|
| 3.1.40. | 0.26 | 3.1.55. | 0.18 | 3.1.58. | 0.2 | 3.1.66.C | 0.27 |
| 3.1.66.D | 0.31 | 4.1.46. | 1.94 | 4.1.59. | 2.03 | 4.1.52. | 0.85 |
| 4.1.62. | 2.03 | 4.1.25. | 3.22 | 4.1.55. | 1.48 | 4.1.40. | 1.03 |
| 4.1.64.A | 1.74 | 4.1.64.B | 1.81 | 4.1.14. | 1.36 | 4.1.79.CD | 4.96 |
| 4.1.63.AB | 3.19 | 4.1.88.AB | 2.45 | 1.1.53. | 0.52 | 2.1.45. | 1.49 |
| 2.1.47.A | 1.37 | 2.1.47.B | 1.2 | 2.1.54. | 0.7 | 2.1.55. | 0.62 |
| 2.1.56. | 0.82 | 2.1.57. | 28.1 | 2.1.60.A | 0.69 | 2.1.60.B | 1.19 |
| 2.1.67. | 1.03 | 2.1.69. | 0.47 | 2.1.70. | 0.83 | 2.1.66.A | 0.57 |
| 2.1.66.B | 2.9 | 2.1.73.A | 1.4 | 2.1.73.B | 1.2 | 3.1.59. | 0.52 |
| 3.1.29. | 0.76 | 3.1.52. | 0.24 | 3.1.53. | 0.13 | 4.1.28. | 1.02 |
| 4.1.43. | 0.96 | 4.1.53. | 0.65 | 4.1.58. | 1.07 | 1.1.58. | 0.8 |
| 2.1.51. | 0.83 | 3.1.54. | 0.28 | 4.1.51. | 1.29 | 4.1.54. | 1.17 |
| | | 2.1.49. | 1.33 | 2.1.50. | 1.6 | 5.1.53. | 1.35 |
| 5.1.58. | 1.91 | 5.1.6. | 3.99 | 5.1.43. | 1.32 | 5.1.66.CD | 1.6 |
| 1.2.31. | 3.76 | 1.2.32. | 5.13 | 1.2.33. | 5.7 | 1.2.34. | 5.33 |
| 1.2.6. | 2.97 | 1.2.35. | 4.5 | 1.2.36. | 7.71 | 1.2.4. | 2.46 |
| 1.2.37. | 9.4 | 1.2.38. | 2.65 | 1.2.39. | 11 | 2.2.31. | 2.63 |
| 2.2.32. | 3.81 | 2.2.33. | 4.78 | 2.2.34. | 5.12 | 2.2.6. | 1.17 |
| 2.2.35. | 3.91 | 2.2.36. | 3.16 | 2.2.4. | 1.48 | 2.2.37. | 13.1 |
| 2.2.38. | 1.4 | 2.2.39. | 6.07 | 3.2.31. | 0.73 | 3.2.32. | 1.15 |
| 3.2.33. | 1.25 | 3.2.34. | 0.72 | 3.2.6. | 0.58 | 3.2.35. | 0.86 |
| 3.2.36. | 2.14 | 3.2.4. | 0.65 | 3.2.38. | 0.47 | 3.2.37. | 1.72 |
| 3.2.39. | 0.81 | | | | | | |
| 2.2.12. | 3.4 | 2.2.23. | 1.71 | 2.2.13. | 1.51 | 2.2.83. | 8.8 |
| 2.2.84. | 11 | 2.2.51. | 2.55 | 2.2.85. | 5.4 | 2.2.46. | 2.3 |
| 2.2.54. | 2.46 | 2.2.86. | 2.57 | 2.2.87. | 7.15 | 3.2.23. | 0.3 |
| 3.2.13. | 0.67 | 3.2.12. | 0.97 | 4.2.31. | 2.55 | 4.2.32. | 2.68 |
| 4.2.33. | 4.11 | 4.2.34. | 5.49 | 4.2.6. | 2.53 | 4.2.35. | 4.6 |
| 4.2.36. | 5.91 | 4.2.4. | 4.64 | 4.2.38. | 2.26 | 4.2.23. | 2.48 |
| 4.2.37. | 11.3 | 4.2.13. | 1.93 | 4.2.39. | 2.19 | 4.2.12. | 3.31 |

【0169】本發明之化合物的進一步表徵可為關於其在競爭性結合分析中之效力/選擇性，使用例如Gal-1、Gal-2、Gal-4N、Gal-4C、Gal-8N、Gal-8C、Gal-9N、Gal-9C、Gal-10作為探針；關於其在使用基於阻抗之細胞分析中量測Gal-3誘導之細胞形狀變化之抑制性之效力；關於其在抑制肝星狀細胞活化或抑制T細胞凋亡中之效力；關於其在量測化合物防止經純化之Gal-3或Gal-3在細胞(包括彼等於血液及器官中之細胞)中之熱變性之能力的熱位移分析中之效力；關於其在抑制細胞內Gal-3募集至細胞器損傷位點之效力(Stegmayr等人，2019; doi.org/10.1038/s41598-019-38497-8)；或關於其與Gal-3之熱力學及動力學相互作用概況，其係

使用此項技術中熟知的習知分析，例如使用量測Gal-3-化合物相互作用之結合焓、結合熵、結合親和力、結合速率及解離速率的表面電漿共振分析(Biacore)或等溫量熱分析(ITC)。

【0170】 本發明之化合物的進一步表徵可為關於其一般藥物動力學及藥理學性質，其係使用此項技術中熟知的習知分析；例如關於其藥物安全性及/或毒理學性質之性質，其係使用此項技術中熟知的習知分析，例如關於細胞色素P450酶抑制性及隨時間之抑制性、孕烷X受體(PXR)活化、麩胱甘肽結合，或其結合至不同蛋白質之能力，其係使用例如血漿蛋白結合分析，或其進入血細胞內之能力，其係使用例如血液與血漿分佈係數分析；例如關於其活體外代謝穩定性，其係使用(人類)肝微粒體分析或新鮮(人類)肝細胞分析；或其滲透能力，其係使用例如Caco-2 (人類結腸癌細胞系)或MDCK (麥丁達比(Madin Darby)犬腎細胞系)細胞分析；或關於其跨越血腦屏障之能力，其係使用例如人類P-醣蛋白1 (MDR 1)受質分析，或關於其於不同物種(諸如大鼠或狗)中之生體可用率；

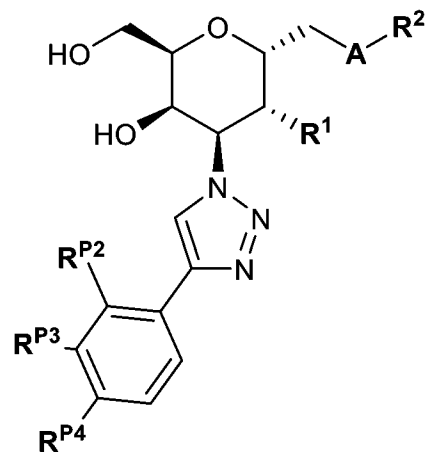
【0171】 本發明之化合物的進一步表徵可為關於其心血管安全性行為，其係使用例如人類誘導之多能幹細胞(iPSC)衍生之心肌細胞分析；或其對Kv11.1通道(一種由人類ether-à-go-go相關基因(hERG通道)編碼之鉀離子通道)之影響，其係在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞分析中使用例如膜片鉗量測對hERG K⁺電流之影響。

【0172】 本發明之化合物的進一步表徵可為關於其對細胞存活率之影響，使用商業CellTiter-Glo發光分析以定量作為代謝活性細胞之標誌物之細胞ATP。可使用螢光標誌物染料以自死細胞標記並定量活細胞來進一步評估化合物之細胞毒性效應。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物，



式(I)

其中：

R^{P2}表示鹵素；

R^{P3}表示鹵素；

R^{P4}表示鹵素、甲基或氰基；

R¹表示

羥基；

C₁₋₄-烷氧基；

-O-CO-C₁₋₃-烷基；

O-CO-NH-R^{N11}，其中R^{N11}表示氫或C₁₋₃-烷基；

-O-CH₂-C₁-氟烷基；

-O-CH₂-HET¹，其中HET¹表示5員雜芳基，其中該5員雜芳基獨立地係未經取代或經甲基單取代；或

-O-CH₂-CO-R^{1X}，其中R^{1X}表示

-羥基；

C₁₋₃-烷氧基；

嗎啉-4-基；或

-NR^{N21}R^{N22}，其中R^{N21}及R^{N22}均獨立地表示氫或甲基；或R^{N21}及R^{N22}連同其等結合之氮原子一起形成選自氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基及哌啉-1-基之4至6員單環雜環烷基，其中該4至6員雜環烷基係經經基單取代；

A表示[1,2,3]三唑-1,4-二基；及

R²表示分支鏈C₃₋₆-烷基，其中該分支鏈C₃₋₆-烷基係

經經基單取代，

經-CO-O-C₁₋₄-烷基單取代，或

經C₁-氟烷基單取代；

或R²表示飽和3至8員單環或雙環基團，其中該單環或雙環基團係

單環C₃₋₆-環烷基，

含有一個環氧原子之單環4至6員雜環烷基，

橋接雙環C₅₋₈-環烷基，

稠合雙環C₆₋₈-環烷基，

螺雙環C₆₋₈-環烷基，或

含有一個環氧原子之螺雙環7或8員雜環烷基；

其中該單環或雙環基團獨立地係

未經取代；

經經基單取代；

經C₁₋₃-烷基單取代；

經C₁₋₃-烷氧基單取代；

經-C₁₋₃-伸烷基-OH單取代；

經-C₁₋₃-伸烷基-O-C₁₋₃-烷基單取代；

經C₁-氟烷基單取代；

經-NR^{N1}R^{N2}單取代，其中R^{N1}表示氫，及R^{N2}表示氫或-CO-O-C₁₋₄-烷基；

經氟單取代或雙取代；

經雙取代，其中一個取代基係羥基及另一個係C₁₋₃-烷基；或

經三取代，其中該等取代基中之兩者係氟；及剩餘之取代基係

C₁₋₃-烷基或-C₁₋₃-伸烷基-OH；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中：

R^{P2}表示氟或氯；

R^{P3}表示氟或氯；及

R^{P4}表示鹵素、甲基或氰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中：

R^{P2}表示氟；

R^{P3}表示氟；及

R^{P4}表示氟、氯、溴或甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 表示甲氧基；
或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A表示[1,2,3]三唑-1,4-二基，其中 R^2 係結合至該[1,2,3]三唑-1,4-二基之位置1；
或其醫藥上可接受之鹽。

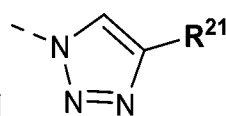
【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物；其中A表示[1,2,3]三唑-1,4-二基，其中 R^2 係結合至該[1,2,3]三唑-1,4-二基之位置4；
或其醫藥上可接受之鹽。

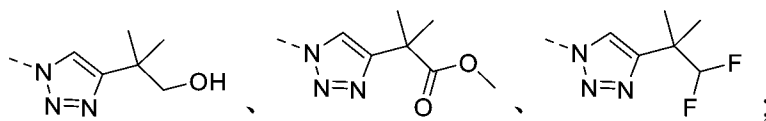
【請求項7】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中：

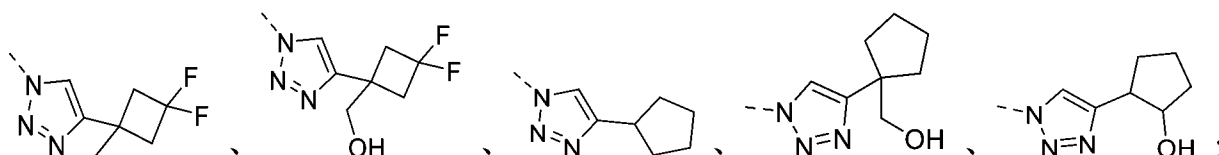
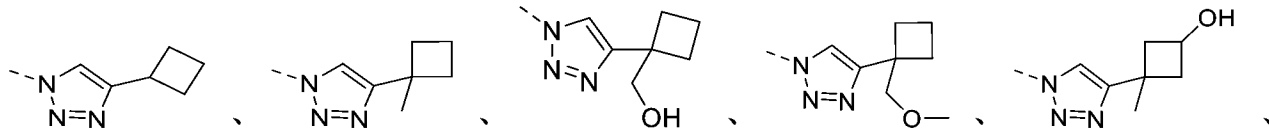
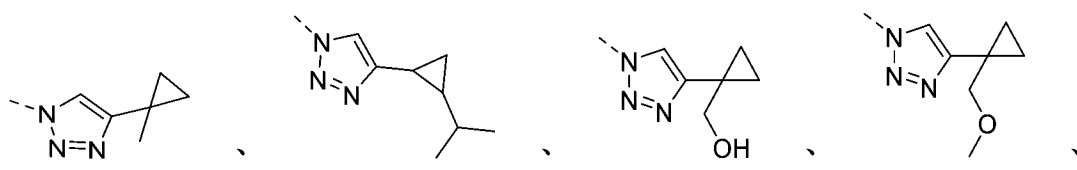
d)基團A- R^2 表示選自以下之基團



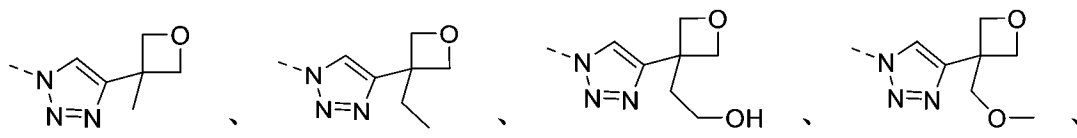
(vi)

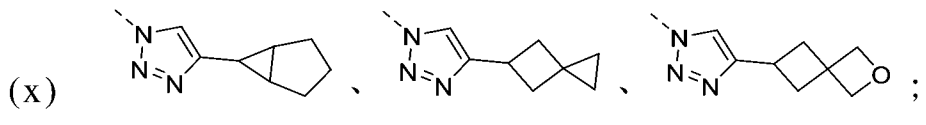
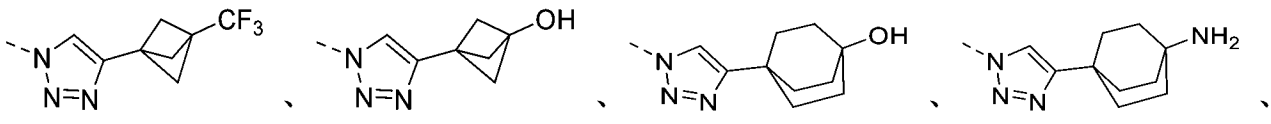
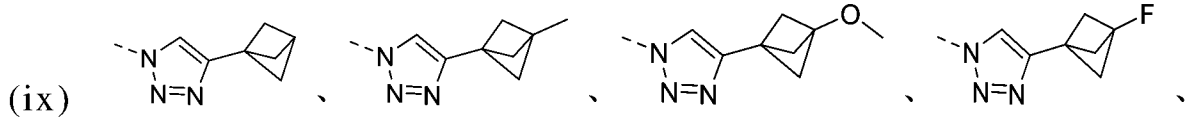
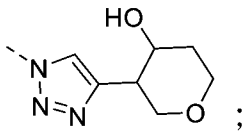


(vii)

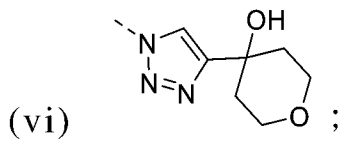
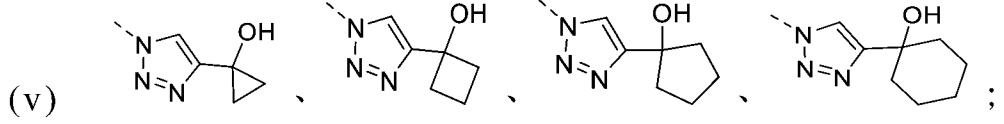
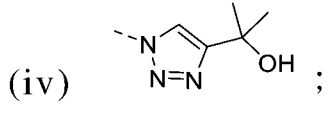


(viii)

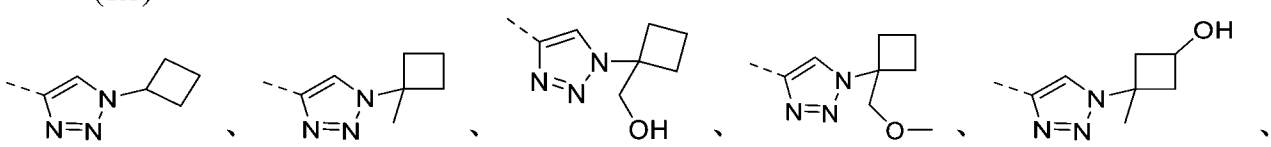
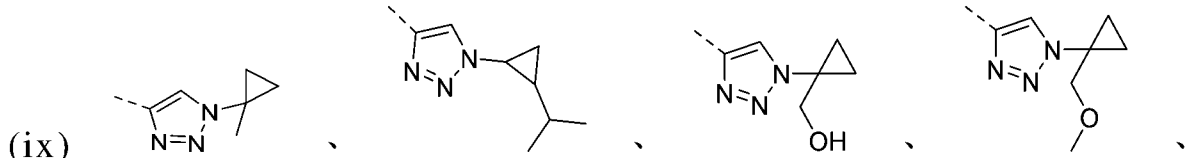
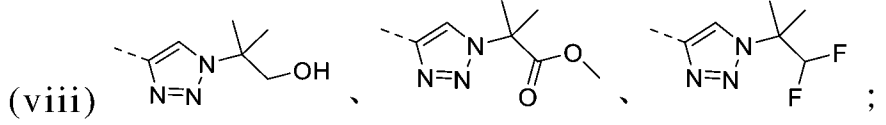


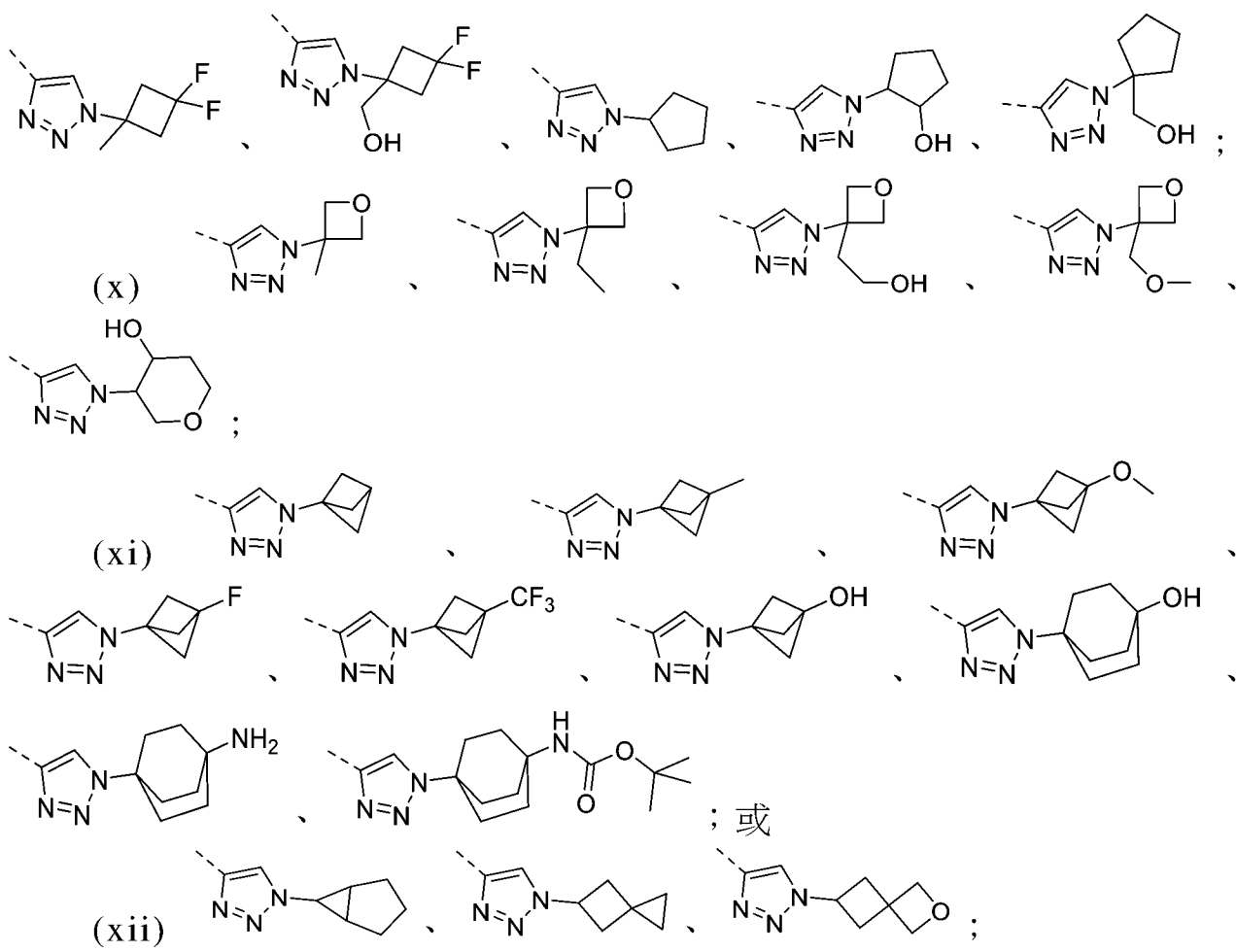


或



或





或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項8】

如請求項1之化合物，其中該化合物係：

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(經甲基)-6-((1-((3R,4R)-4-經基四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,2R)-2-經基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-經基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(經甲基)-

5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯；

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

基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-((1R,2S)-2-異丙基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-雙環[3.1.0]己-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[2.3]己-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲

基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,3R)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

6-((1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

2-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(2-異丙基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,5S)-雙環[3.1.0]己-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四

氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(螺[2.3]己-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1R,3R)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3,3-二氟-1-(羥甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1R,3R)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((1S,3S)-3-羥基-1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(3-(2-羥乙基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(1-(甲氧基甲基)環丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)

甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((1-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

基)-2-(羥甲基)-6-((4-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-環戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲

氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((1-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((4-(1-羥基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((4-環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((4-(1-羥基環戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-(((4-(2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-(((4-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(((4-(1-羥基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-

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

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(羥甲基)-6-((4-(1-(羥甲基)環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(3-乙基氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(4-(1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲酸三級丁酯；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；或

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((4-(1-甲基環丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項9】

如請求項1之化合物，其中該化合物係：

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-4-氟四氫吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4S)-4-氟四氫吡喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-3,3-二氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥

甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-3,3-二氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((R)-4,4-二氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((S)-4,4-二氟四氫呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-6-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-4-(4-(2,3,4-三氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3R,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-氯-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((1-((3S,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

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

6-((1-(3-(二氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羥甲基)-5-甲氧基-6-((1-(3-(三氟甲基)氧雜環丁-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-醇；

2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈；或

2,3-二氟-4-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-2-((1-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-羥基-6-(羥甲基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項10】

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

【請求項11】

如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用以預防或治療器官纖維化；肝疾病及疾患；急性腎損傷及慢性腎病；心血管疾病及疾患；間質性肺疾病及疾患；細胞增殖性疾病及癌症；發炎及自體免疫疾病及疾患；胃腸道疾病及疾患；胰臟疾病及疾患；異常血管生成相

關疾病及疾患；腦相關疾病及疾患；神經性疼痛及周圍神經病；眼部疾病及疾患；或移植排斥。

【請求項13】

一種如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製備用於預防或治療以下之藥劑：器官纖維化；肝疾病及疾患；急性腎損傷及慢性腎病；心血管疾病及疾患；間質性肺疾病及疾患；細胞增殖性疾病及癌症；發炎及自體免疫疾病及疾患；胃腸道疾病及疾患；胰臟疾病及疾患；異常血管生成相關疾病及疾患；腦相關疾病及疾患；神經性疼痛及周圍神經病；眼部疾病及疾患；或移植排斥。

【請求項14】

一種防治或治療以下之方法，器官纖維化；肝疾病及疾患；急性腎損傷及慢性腎病；心血管疾病及疾患；間質性肺疾病及疾患；細胞增殖性疾病及癌症；發炎及自體免疫疾病及疾患；胃腸道疾病及疾患；胰臟疾病及疾患；異常血管生成相關疾病及疾患；腦相關疾病及疾患；神經性疼痛及周圍神經病；眼部疾病及疾患；或移植排斥；該方法包括對有需要個體投與有效量之如請求項1至9中任一項定義之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。