



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201736362 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：106109801

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/03/24 美國

62/312,780

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：皮 祖蘭 PI, ZULAN (US)；拜爾得 唐娜 M BILDER, DONNA M. (US)；布里斯 羅伯特 保羅 BRIGANCE, ROBERT PAUL (US)；芬雷 海瑟 FINLAY, HEATHER (GB)；蔣 文 JIANG, WEN (US)；強森 詹姆斯 A JOHNSON, JAMES A. (US)；勞倫斯 R 麥可 LAWRENCE, R. MICHAEL (US)；孟 巍 MENG, WEI (US)；麥爾斯 麥可 C MYERS, MICHAEL C. (US)；菲利浦 莫尼克 PHILLIPS, MONIQUE (US)；托拉 喬治 O TORA, GEORGE O. (KE)；張曉軍 ZHANG, XIAOJUN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 342 頁

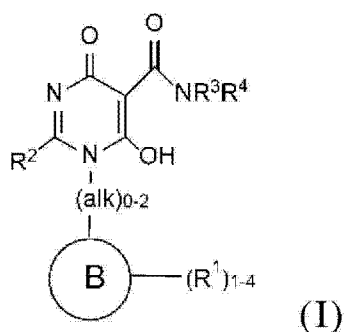
(54)名稱

做為 APJ 促效劑之 6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘓啶-5-甲醯胺

6-HYDROXY-4-OXO-1,4-DIHYDROPYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDES AS APJ AGONISTS

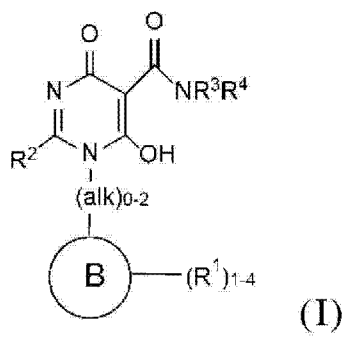
(57)摘要

本發明提供式(I)之化合物，



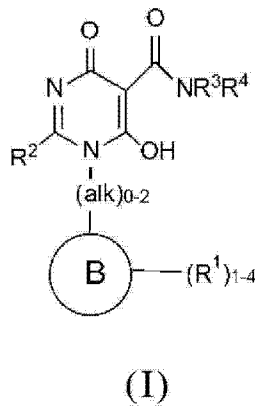
其中所有變數如本說明書中所定義，及包含此類新穎化合物中之任一者的組合物。此等化合物係可用作藥劑之 APJ 促效劑。

The present invention provides compounds of Formula (I):



wherein all variables are as defined in the specification, and compositions comprising any of such novel compounds. These compounds are APJ agonists which may be used as medicaments.

特徵化學式：





201736362

【發明摘要】

申請日: 106/03/23

IPC分類: **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

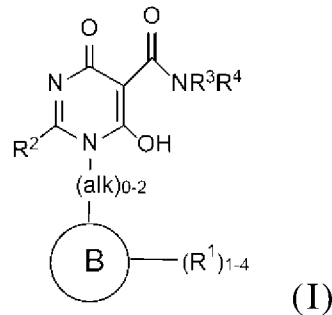
做為APJ促效劑之6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-甲醯胺

【英文發明名稱】

6-HYDROXY-4-OXO-1,4-DIHYDROPYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDES AS APJ AGONISTS

【中文】

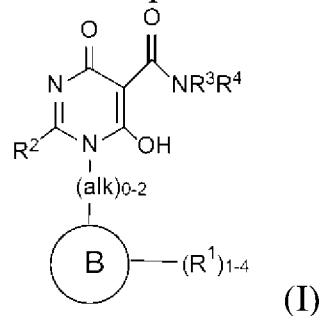
本發明提供式(I)之化合物，



其中所有變數如本說明書中所定義，及包含此類新穎化合物中之任一者的組合物。此等化合物係可用作藥劑之APJ促效劑。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula (I):



wherein all variables are as defined in the specification, and compositions comprising any of such novel compounds. These compounds are APJ agonists which may be used as medicaments.

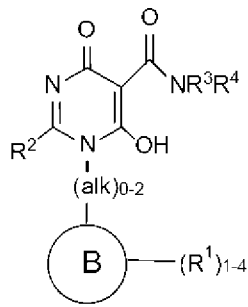
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

做為APJ促效劑之6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-甲醯胺

【英文發明名稱】

6-HYDROXY-4-OXO-1,4-DIHYDROPYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDES AS APJ AGONISTS

【技術領域】

本發明提供作為APJ促效劑之新穎1,4-二氫嘧啶-5-甲醯胺及其類似物、含有其之組合物，及其使用方法，例如其用於治療或預防心臟衰竭、動脈粥樣硬化、缺血性心臟病及相關病狀。

【先前技術】

在已開發國家中，心臟衰竭(HF)及相關併發症構成主要健康負擔，單在美國估計就有5,700,000人患病(Roger, V.L.等人, *Circulation*, 125(1):e2-e220 (2012))。儘管近二十年來取得相當大的進展，但預後仍然很差，且在確診5年內存活率僅為約50%(Roger, V.L.等人, *JAMA*, 292(3):344-350 (2004))。除存活率較低以外，生活品質之降低及反覆住院針對開發新穎治療選擇上顯然尚未滿足的醫學需求。

HF係以心臟不能輸送足夠的血液及氧供應來滿足體內器官之代謝需求為特徵的臨床症候群。與HF相關之主要症狀包括由肺水腫引起之呼吸短促、疲勞、運動耐力下降及下肢水腫。HF之病因非常複雜，存在多種相關之風險因素及潛在病因。

HF之主要病因係冠狀動脈疾病及心臟缺血、急性心肌梗塞、內源性心肌病及長期不受控高血壓。HF可急性地(心肌梗塞後之功能減退)或作為

慢性病狀發生，其特徵在於長期不適應之心臟組織重塑、肥大及心臟功能障礙(例如由不受控之長期高血壓引起)。根據診斷標準及心室功能障礙的類型，HF分為兩個主要群，「射血分數降低」之HF(HFrEF)或具有「射血分數保持」之HF(HFpEF)。兩種類型伴隨類似的病徵及症狀，但心室功能損傷的類型不同(Borlaug, B.A.等人, *Eur. Heart J.*, 32(6):670-679 (2011))。

APJ受體(APLNR)及其內源性肽配位體愛帕琳(apelin)已經表明為心血管功能之重要調節劑及用於治療性地干預HF之候選物(相關評述，參見 Japp, A.G.等人, *Biochem. Pharmacol.*, 75(10):1882-1892 (2008))。

由臨床前疾病模型及人類心臟衰竭患者積累之證據表明愛帕琳及APJ促效作用在HF情況下係有益的。缺乏愛帕琳或APJ基因之小鼠之肌細胞收縮性減弱(Charo, D.N.等人, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5):H1904-H1913 (2009))。愛帕琳基因敲除(KO)小鼠隨著衰老而發展進行性心臟功能障礙，且在反向主動脈縮窄(TAC)模型中較易患上HF(Kuba, K.等人, *Circ. Res.*, 101(4):e32-42 (2007))。

在處於正常條件之嚙齒動物中以及在心臟衰竭模型中，急性投與愛帕琳增加心輸出量(Berry, M.F., *Circulation*, 110(11增刊1):II187-II193 (2004))。直接加強心臟收縮力及降低動脈及靜脈床中周邊血管阻力會引起心輸出量增加(Ashley, E.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1):73-82 (2005))。降低血管阻力導致心臟前負荷及後負荷減小，且因此產生更低之工作負荷(Cheng, X.等人, *Eur. J. Pharmacol.*, 470(3):171-175 (2003))。類似於嚙齒動物研究，向健康人類個體及患有心臟衰竭之患者急性輸注愛帕琳產生類似的血液動力學反應，出現心輸出量增加及周邊及冠狀動脈中血管舒張

反應增加(Japp, A.G.等人, *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010))。

愛帕琳之潛在心肌收縮作用機制未得到充分瞭解，但由於心跳速率不增加而看起來不同於臨床上使用之 β_1 腎上腺素促效劑(多巴酚丁胺)。愛帕琳之血管舒張作用主要經由內皮氧化氮合成酶路徑介導(Tatemoto, K., *Regul. Pept.*, 99(2-3):87-92 (2001))。愛帕琳在低氧條件下經誘導，促進血管生成且經顯示其限制缺血-再灌注模型中梗塞之大小(Simpkin, J.C., *Basic Res. Cardiol.*, 102(6):518-528 (2007))。

除前述評價急性投與愛帕琳之研究以外，若干研究亦已清晰地展示在包括血管收縮素II模型、TAC模型及大鼠Dahl鹽敏感性模型在內的許多HF慢性嚙齒動物模型中長期投與愛帕琳的有益作用(Siddiquee, K.等人, *J. Hypertens.*, 29(4):724-731 (2011)；Scimia, M.C.等人, *Nature*, 488(7411):394-398 (2012)；Koguchi, W.等人, *Circ. J.*, 76(1):137-144 (2012))。在此等研究中，長期輸注愛帕琳減輕心臟肥大及心臟纖維化，且伴隨心臟效能之改善。

基因學證據亦顯示，APJ基因之多形現象與HF之較慢進展相關(Sarzani, R.等人, *J. Card. Fail.*, 13(7):521-529 (2007))。重要的是，儘管APJ及愛帕琳之表現會隨HF進展而降低或顯著變化，但愛帕琳之心血管血液動力學作用在罹患HF且接受標準照護療法之患者中持續存在(Japp, A.G.等人, *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010))。

概言之，大量證據指示，APJ受體促效作用在HF中起心臟保護作用且對HF患者將具有潛在益處。愛帕琳在循環中之極短半衰期限制其治療效用，且因此需要具有改善之藥物動力學及信號傳導型態，同時保持或增強內源性APJ促效劑愛帕琳之有益作用的APJ受體促效劑。

【發明內容】

本發明提供用作APJ促效劑之1,4-二氫嘧啶-5-甲醯胺及其類似物，包括其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明亦提供用於製備本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之方法及中間物。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明化合物可用於治療及/或預防與APJ相關之多種疾病或病症，諸如心臟衰竭、冠狀動脈疾病、心肌症、糖尿病及相關病狀，包括(但不限於)急性冠狀動脈症候群、心肌缺血、高血壓、肺高血壓、冠狀動脈痙攣、腦血管痙攣、缺血性/再灌注損傷、心絞痛、腎病、代謝症候群及胰島素抵抗。

本發明化合物可用於療法中。

本發明化合物可用於製造供治療及/或預防與APJ相關之多種疾病或病症用之藥劑。

本發明化合物可單獨使用，與本發明之其他化合物組合使用或與一或多種其他藥劑組合使用。

本發明之其他特徵及優勢將自以下實施方式及申請專利範圍顯而易知。

【實施方式】

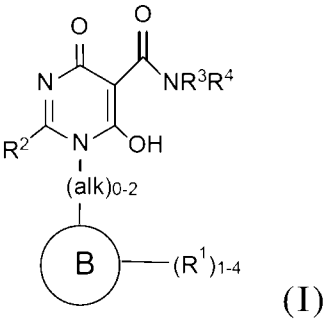
相關申請案之交叉引用

本申請案要求2016年3月24日提交之美國臨時申請案第62/312,780號

之優先權，該案整體併入本文中。

I. 本發明化合物

在第一態樣中，本發明特別提供式(I)化合物：



或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

alk係經0-5個R^e取代之C₁₋₆烷基；

環B獨立地選自C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烯基、芳基、雙環碳環基及6員雜芳基；

R¹在每次出現時獨立地選自H、鹵素、NO₂、-(CH₂)_nOR^b、(CH₂)_nS(O)_pR_c、-(CH₂)_nC(=O)R^b、-(CH₂)_nNR^aR^a、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b、-(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b、-(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a、-(CH₂)_nC(=O)OR^b、-(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aS(O)_pR_c、經0-3個R^e取代之C₁₋₄烷基、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-C₃₋₆碳環基及經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

R²獨立地選自經0-3個R^e取代之C₁₋₅烷基、經0-3個R^e取代之C₂₋₅烯基、經0-3個R^e取代之芳基、經0-3個R^e取代之雜芳基及經0-3個R^e取代之C₃₋₆環烷基；其限制條件為，當R²係C₁₋₅烷基時，除連接至嘧啶環之碳原子外的碳原子及與其連接之基團可經O、N及S置換；

R^3 獨立地選自H及 C_{1-5} 烷基；

R^4 獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nOR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nS(O)_pR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nC(=O)R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nNR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nC(=O)NR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nNR^aC(=O)R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nS(O)_pNR^aR^6$ 及 $-(CR^7R^7)_nNR^aS(O)_pR^6$ ；

或者， R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成雜環或螺雜環，其包含碳原子及額外的1至4個選自 NR^{5a} 、O及S之雜原子且經0-5個 R^5 取代；

R^5 在每次出現時獨立地選自OH、鹵素、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NR^aR^6$ 、 $-C(=O)NR^aR^6$ 、 $-NR^aC(=O)R^6$ 、 $-NR^aC(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)NR^aR^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-S(O)_pNR^aR^6$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ 及 $-NR^aS(O)_pR^6$ ；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自 $-C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)NR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 及 $-S(O)_pR^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n-C_{3-10}$ 碳環基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n-C_{3-12}$ 碳環基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、鹵素、 $-(CH_2)_nOR^b$ 、 $(CH_2)_nS(O)_pR^c$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基、經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳環基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-$ C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-$ 雜環基；或 R^a 與 R^a 連同其同時連接之氮原子一起形成經0-5個 R^e 取代之雜環；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-$ C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-$ 雜環基；

R^c 在每次出現時獨立地選自經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R^d 在每次出現時獨立地選自H及經0-5個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R^e 在每次出現時獨立地選自經0-5個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n-$ 芳基、 $-(CH_2)_n-$ 雜芳基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $S(O)_pR^f$ 、 $C(=O)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=O)R^f$ 、 $S(O)_pNR^fR^f$ 、 $NR^fS(O)_pR^f$ 、 $NR^fC(=O)OR^f$ 、 $OC(=O)NR^fR^f$ 及 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ ；

R^f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(最佳經鹵素及OH取代)、 C_{3-6} 環烷基及苯基，或 R^f 與 R^f 連同其同時連接之氮原子一起形成視情況經 C_{1-4} 烷基取代之雜環；

n在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

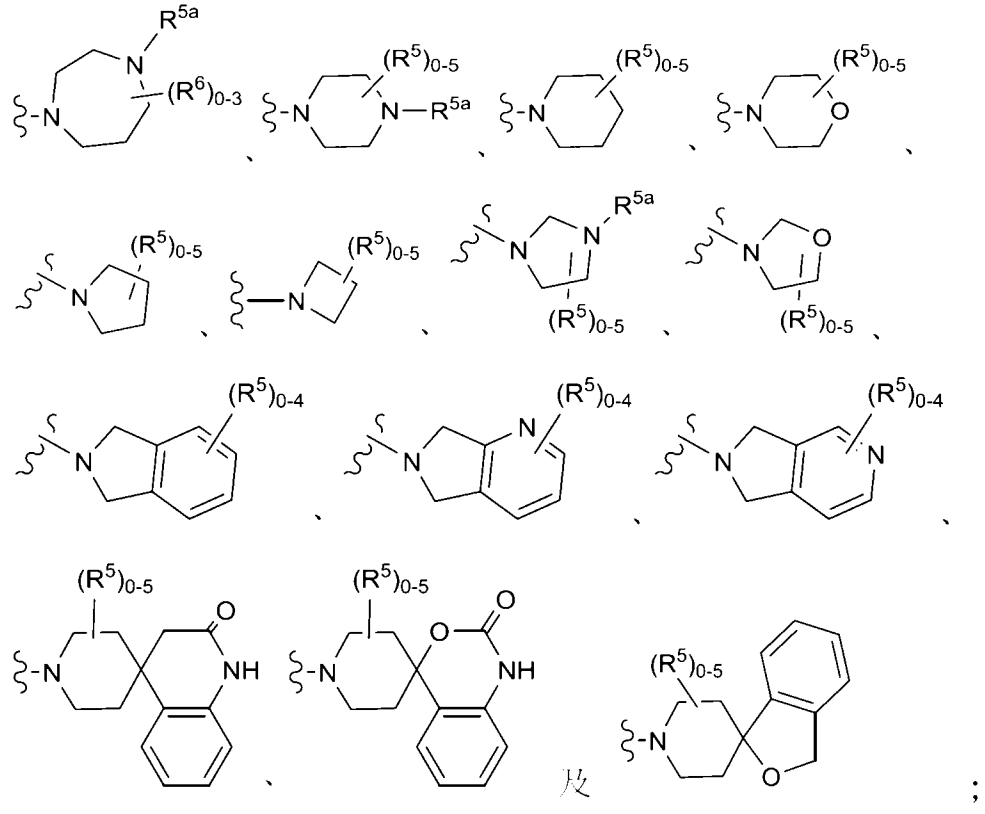
p在每次出現時獨立地選自0、1及2。

在第二態樣中，本發明提供在第一態樣之範圍內的式(I)之化合物或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 NO_2 、 $-(CH_2)_nOR^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基； C_{2-5} 烯基、經0-3個 R^e 取代之芳基、經0-3個 R^e 取代之雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_{1-4}OC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-4}NHC_{1-5}$ 烷基及 $-(CH_2)_{1-3}OC_{3-6}$ 環烷基；

R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下之雜環或螺雜環



R^5 在每次出現時獨立地選自 OH 、 $-(CH_2)_n-R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 OR^6 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NR^aR^6$ 、 $-C(=O)NR^aR^6$ 、 $-NR^aC(=O)R^6$ 、 $-NR^aC(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)NR^aR^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-S(O)_pNR^aR^6$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ 及 $-NR^aS(O)_pR^6$ ；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自 $-C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)NR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n$ 、

R^6 、 $-C(=O)-R^6$ 及 $-S(O)_pR^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n$ -芳基、 $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-6} 環烷基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-12} 碳環基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OR^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、CN、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} 碳環基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；或 R^a 與 R^a 連同其同時連接之氮原子一起形成經0-5個 R^e 取代之雜環；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

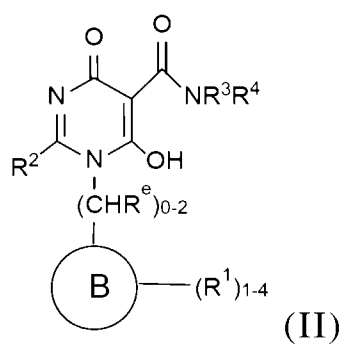
R^e 在每次出現時獨立地選自經0-5個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_nOR_f$ 、 $S(O)_pR^f$ 、 $C(=O)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=O)R^f$ 、 $S(O)_pNR^fR^f$ 、 $NR^fS(O)_pR^f$ 、 $NR^fC(=O)OR^f$ 、 $OC(=O)NR^fR^f$ 及 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ ；

R^f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(最佳經鹵素及OH取代)、 C_{3-6} 環烷基及苯基；

n在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

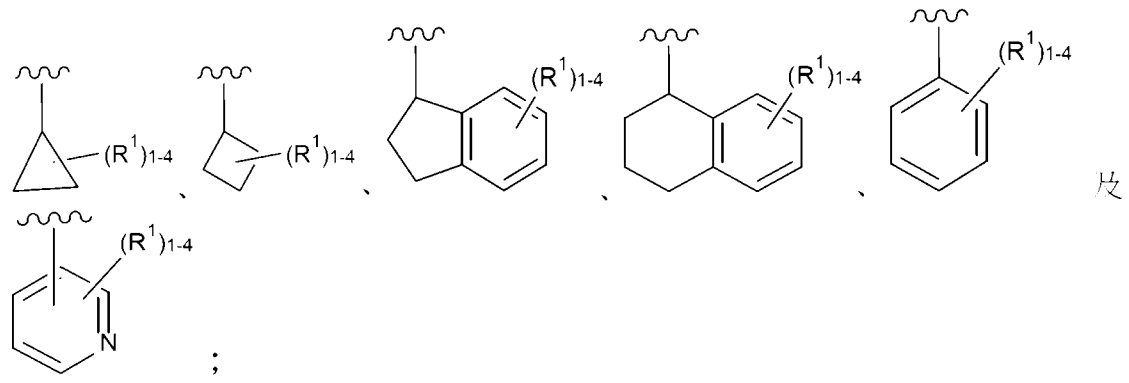
p在每次出現時獨立地選自0、1及2。

在第三態樣中，本發明提供在第一或第二態樣範圍內之式(II)之化合物：



或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

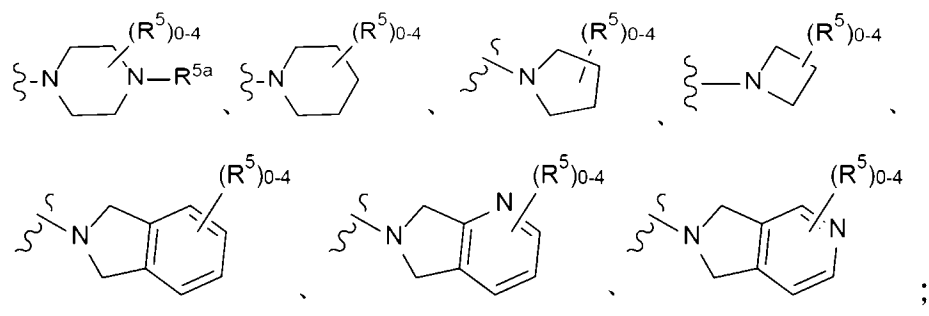
環B獨立地選自



R¹在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN、OC₁₋₄烷基及C₃₋₆環烷基；

R²獨立地選自經0-3個R^e取代之C₁₋₅烷基；C₂₋₅烯基、經0-3個R^e取代之芳基、經0-3個R^e取代之雜芳基、C₃₋₆環烷基、-(CH₂)₁₋₄OC₁₋₅烷基及-(CH₂)₁₋₃OC₃₋₆環烷基；

R³與R⁴連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下之雜環



R^5 在每次出現時獨立地選自OH、 $-(CH_2)_n-R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NR^aR^6$ 、 $-C(=O)NR^aR^6$ 、 $-NR^aC(=O)R^6$ 、 $-NR^aC(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)NR^aR^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-S(O)_pNR^aR^6$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ 及 $-NR^aS(O)_pR^6$ ；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自 $-C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)NR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 及 $-S(O)_pR^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n$ -芳基、 $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-6} 環烷基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-12} 碳環基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OR^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、CN、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} 碳環基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；或 R^a 與 R^a 連同其同時連接之氮原子一起形成經0-5個 R^e 取代之雜環；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -

C₃₋₁₀碳環基及經0-5個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

R^e在每次出現時獨立地選自C₁₋₆烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、OCH₃、OCF₃、-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基、-(CH₂)_n-C₄₋₆雜環基、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-雜芳基、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H；且

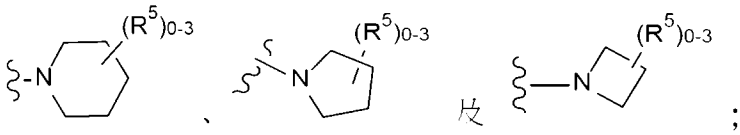
n在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在第四態樣中，本發明提供在第一、第二及第三態樣中任一個之範圍內之式(II)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

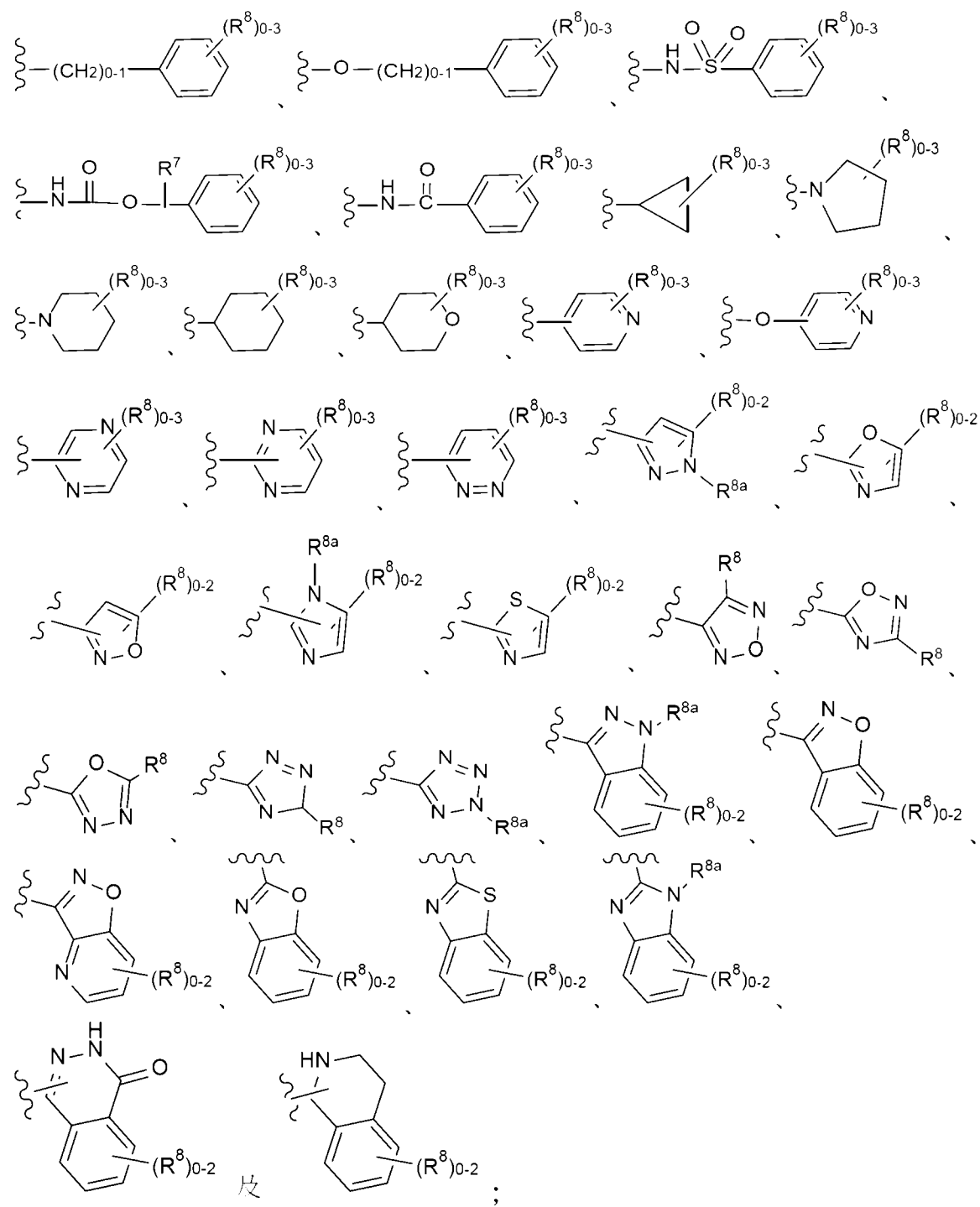
R¹在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH及OC₁₋₄烷基；

R²獨立地選自經0-3個R^e取代之C₁₋₅烷基；C₂₋₅烯基、經0-3個R^e取代之苯基、經0-3個R^e取代之6員雜芳基、C₃₋₆環烷基；及CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃；

R³與R⁴連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下之雜環



R⁵在每次出現時獨立地選自OH、



R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

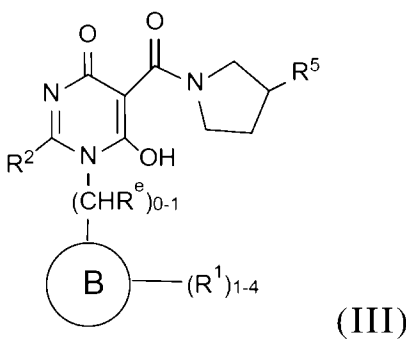
R^{8a} 在每次出現時獨立地選自H、 CH_3 、經0-3個 R^e 取代之芳基及經0-3個 R^e 取代之雜環基；

R^a在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R^e取代之C₁₋₆烷基、經0-5個R^e取代之-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳環基及經0-5個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

R^e在每次出現時獨立地選自C₁₋₆烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、OCH₃、OCF₃、-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基、-(CH₂)_n-C₄₋₆雜環基、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-雜芳基、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H；且

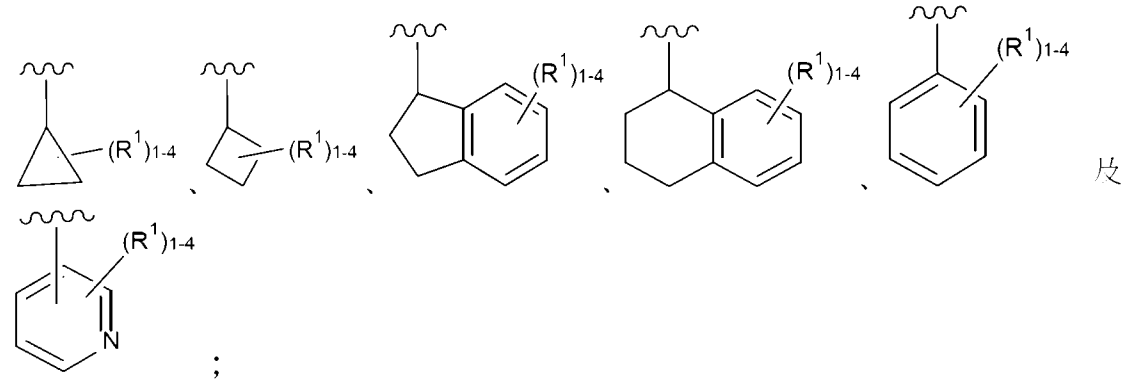
n在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

在第五態樣中，本發明提供在第一或第二態樣範圍內之式(III)之化合物：



或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

環B獨立地選自



R¹在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH及OC₁₋₄烷基；

R²獨立地選自經0-3個R^e取代之C₁₋₅烷基；C₂₋₅烯基、經0-1個R^e取代之苯基、經0-1個R^e取代之6員雜芳基，及C₃₋₆環烷基；及CH₂O(CH₂)₁₋₃

OCH₃、OCF₃、-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基、-(CH₂)_n-C₄₋₆雜環基、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-雜芳基、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H；且

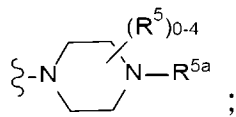
n 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

在第六態樣中，本發明提供在第一、第二及第三態樣中任一個之範圍內之式(III)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R¹在每次出現時獨立地選自F、Cl、OH、-OCH₃及-¹³C₂D₃；

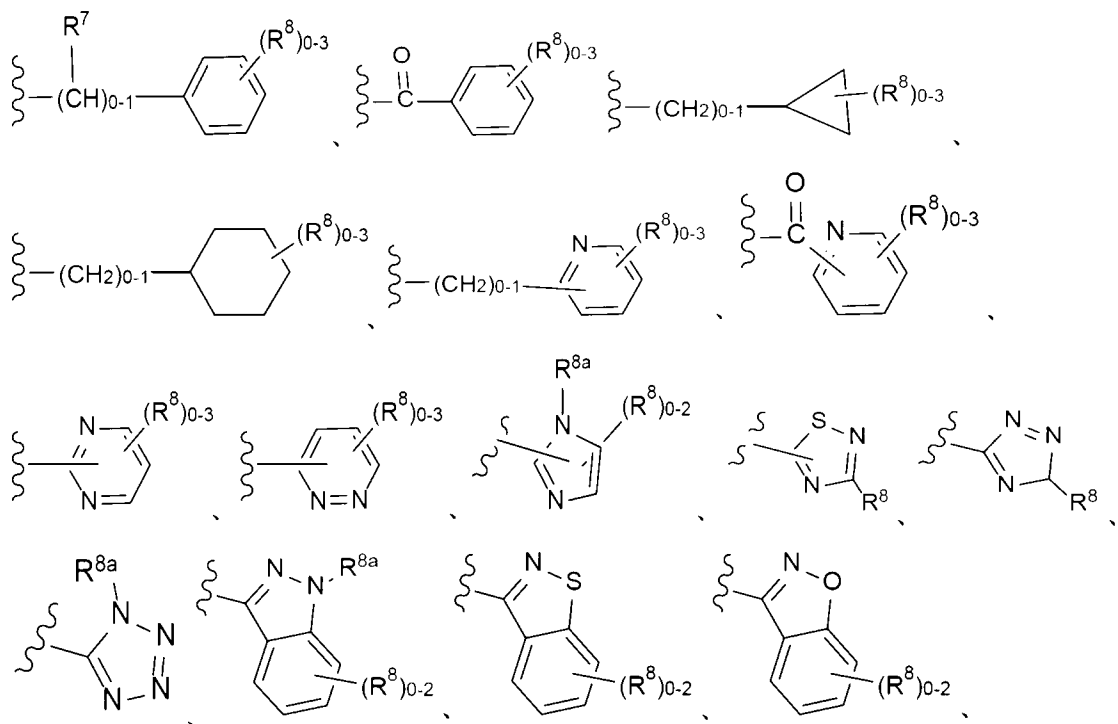
R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基； C_{2-5} 烯基、經0-3個 R^e 取代之苯基、經0-3個 R^e 取代之6員雜芳基，及 C_{3-6} 環烷基；及 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ ；

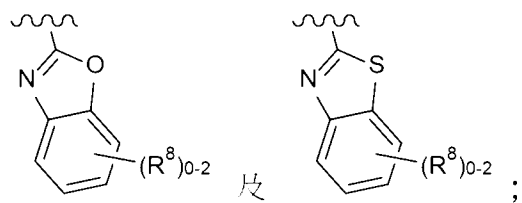
R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成



R⁵在每次出現時獨立地選自OH、F及Cl；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自





R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}$
 OCH_3 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之-
 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^{8a} 在每次出現時獨立地選自H、 CH_3 、經0-3個 R^e 取代之芳基及經0-3
個 R^e 取代之雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個
 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個
 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -
 C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、
 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳
基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H ；且

n 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

在第七態樣中，本發明提供在第一、第二及第三態樣中任一個之範
圍內之式(I)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、
互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCD_3$ 、
 OCH_2Ph 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 及環丙
基；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基； C_{2-4} 烯基、經0-3個 R^e 取代

之苯基、經0-3個 R^e 取代之6員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基及 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ ；

R^3 獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基；

R^4 獨立地選自 $-(CHR^7)_{1-4}-R^6$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OR^6$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHR^6$ 及 $-(CH_2)_{0-3}NHC(=O)R^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n$ -芳基、 $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-6} 環烷基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及芳基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0-3個 R^e 取代之苯基及經0-3個 R^e 取代之雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -苯基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H ；且

n獨立地選自0、1、2、3及4。

在第八態樣中，本發明提供在第一、第二及第三態樣範圍內之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 OCH_2Ph 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 及環丙基；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基； C_{2-5} 烯基、經0-3個 R^e 取代

之苯基、經0-3個 R^e 取代之6員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基及 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ ；

R^3 及 R^4 獨立地選自經0-3個 R^6 取代之 C_{1-5} 烷基；經0-3個 R^6 取代之 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳環基及經0-3個 R^6 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^6 在每次出現時獨立地選自H、鹵素、 $-(CH_2)_nOR^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基、經0-3個 R^e 取代之苯基及經0-3個 R^e 取代之雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -苯基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H ；且

n在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在第九態樣中，本發明提供一種選自例示性實例之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物。

在另一態樣中，本發明提供一種選自在第八態樣範圍內之化合物之任何子集清單的化合物。

在另一態樣中，本發明提供式(I)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑

合物，其中：

alk係經0-5個R^e取代之C₁₋₆烷基；

環B獨立地選自C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烯基、芳基、雙環碳環基及6員雜芳基；

R¹在每次出現時獨立地選自H、鹵素、NO₂、-(CH₂)_nOR^b、(CH₂)_nS(O)_pR^c、-(CH₂)_nC(=O)R^b、-(CH₂)_nNR^aR^a、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b、-(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b、-(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a、-(CH₂)_nC(=O)OR^b、-(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c、經0-3個R^e取代之C₁₋₄烷基、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-C₃₋₆碳環基及經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

R²獨立地選自經0-3個R^e取代之C₁₋₅烷基；經0-3個R^e取代之C₂₋₅烯基、經0-3個R^e取代之芳基、經0-3個R^e取代之雜芳基及經0-3個R^e取代之C₃₋₆環烷基；其限制條件為，當R²係C₁₋₅烷基時，除連接至嘧啶環之碳原子外的碳原子及與其連接之基團可經O、N及S置換；

R³獨立地選自H及C₁₋₅烷基；

R⁴獨立地選自-(CR⁷R⁷)_n-R⁶、-(CR⁷R⁷)_nOR⁶、-(CR⁷R⁷)_nS(O)_pR⁶、-(CR⁷R⁷)_nC(=O)R⁶、-(CR⁷R⁷)_nNR^aR⁶、-(CR⁷R⁷)_nNR^aC(=O)R⁶、-(CR⁷R⁷)_nS(O)_pNR^aR⁶及-(CR⁷R⁷)_nNR^aS(O)_pR⁶；

或者，R³與R⁴連同其同時連接之氮原子一起形成雜環或螺雜環，其包含碳原子及額外的1至4個選自NR^{5a}、O及S之雜原子且經0-5個R⁵取代；

R⁵在每次出現時獨立地選自OH、鹵素、-(CR⁷R⁷)_n-R⁶、-OR⁶、-S(O)_pR⁶、-C(=O)R⁶、-NR^aR⁶、-C(=O)NR^aR⁶、-NR^aC(=O)R⁶、-

$\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ ；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^6$ 、 $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳環基及 $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 $(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-12}$ 碳環基；

R^8 在每次出現時獨立地選自 H 、鹵素、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基、經0-3個 R^e 取代之 $(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 碳環基及經0-3個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自 H 、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜環基；或 R^a 與 R^a 連同其同時連接之氮原子一起形成經0-5個 R^e 取代之雜環；

R^b 在每次出現時獨立地選自 H 、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜環基；

R^c 在每次出現時獨立地選自經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取

代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R^d 在每次出現時獨立地選自H及經0-5個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、經0-5個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基、 $-(CH_2)_nOR_f$ 、 $S(O)_pR^f$ 、 $C(=O)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=O)R^f$ 、 $S(O)_pNR^fR^f$ 、 $NR^fS(O)_pR^f$ 、 $NR^fC(=O)OR^f$ 、 $OC(=O)NR^fR^f$ 及 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ ；

R^f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(最佳經鹵素及OH取代)、 C_{3-6} 環烷基及苯基，或 R^f 與 R^f 連同其同時連接之氮原子一起形成視情況經 C_{1-4} 烷基取代之雜環；

n在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

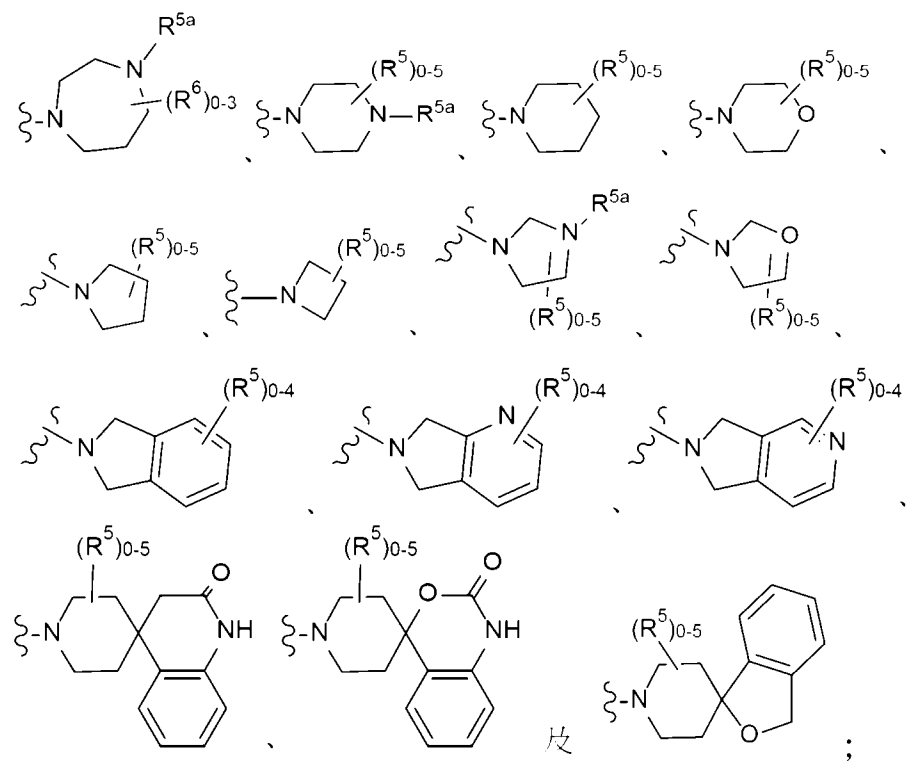
p在每次出現時獨立地選自0、1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(I)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 NO_2 、 $-(CH_2)_nOR^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基； C_{2-5} 烯基、經0-3個 R^e 取代之芳基、經0-3個 R^e 取代之雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_{1-4}OC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-4}NHC_{1-5}$ 烷基及 $-(CH_2)_{1-3}OC_{3-6}$ 環烷基；

R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下雜環或螺雜環



R^5 在每次出現時獨立地選自OH、 $-(CH_2)_n-R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 OR^6 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NR^aR^6$ 、 $-C(=O)NR^aR^6$ 、 $-NR^aC(=O)R^6$ 、 $-NR^aC(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)NR^aR^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-S(O)_pNR^aR^6$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ 及 $-NR^aS(O)_pR^6$ ；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自 $-C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)NR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 及 $-S(O)_pR^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n$ -芳基、 $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-6} 環烷基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-12} 碳環基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OR^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、CN、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} 碳環基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；或 R^a 與 R^a 連同其同時連接之氮原子一起形成經0-5個 R^e 取代之雜環；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、經0-5個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基、 $-(CH_2)_nOR_f$ 、 $S(O)_pR^f$ 、 $C(=O)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=O)R^f$ 、 $S(O)_pNR^fR^f$ 、 $NR^fS(O)_pR^f$ 、 $NR^fC(=O)OR^f$ 、 $OC(=O)NR^fR^f$ 及 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ ；

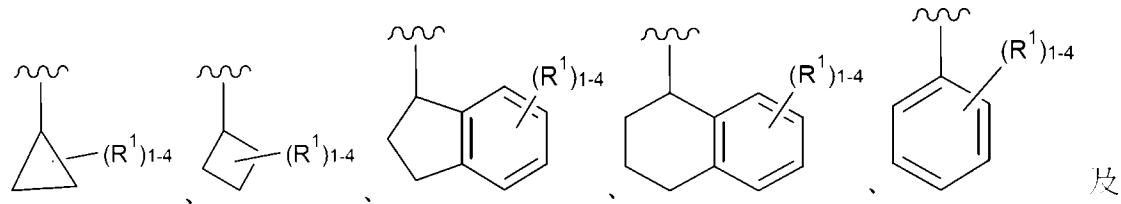
R^f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(最佳經鹵素及OH取代)、 C_{3-6} 環烷基及苯基；

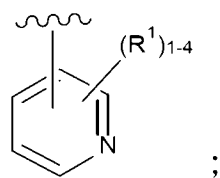
n在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

p在每次出現時獨立地選自0、1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(II)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

環B獨立地選自

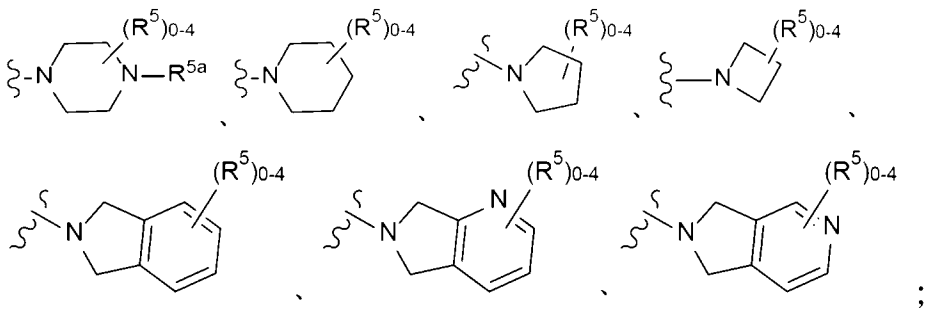




R^1 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基； C_{2-5} 烯基、經0-3個 R^e 取代之芳基、經0-3個 R^e 取代之雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_{1-4}OC_{1-5}$ 烷基及 $-(CH_2)_{1-3}OC_{3-6}$ 環烷基；

R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下之雜環



R^5 在每次出現時獨立地選自OH、 $-(CH_2)_n-R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NR^aR^6$ 、 $-C(=O)NR^aR^6$ 、 $-NR^aC(=O)R^6$ 、 $-NR^aC(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)NR^aR^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-S(O)_pNR^aR^6$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ 及 $-NR^aS(O)_pR^6$ ；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自 $-C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)NR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 及 $-S(O)_pR^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n$ -芳基、 $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-6} 環烷基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-12} 碳環基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OR^b$ 、-

$(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 CN 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0-3個 R^e 取代之 $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ 碳環基及經0-3個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自 H 、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜環基；或 R^a 與 R^a 連同其同時連接之氮原子一起形成經0-5個 R^e 取代之雜環；

R^b 在每次出現時獨立地選自 H 、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經 F 及 Cl 取代)、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ 雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基及 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-4}$ 烷基；且

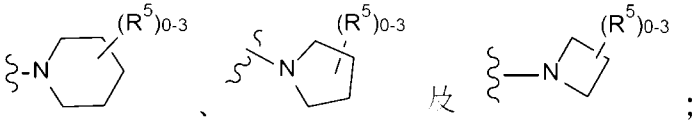
n 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(II)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

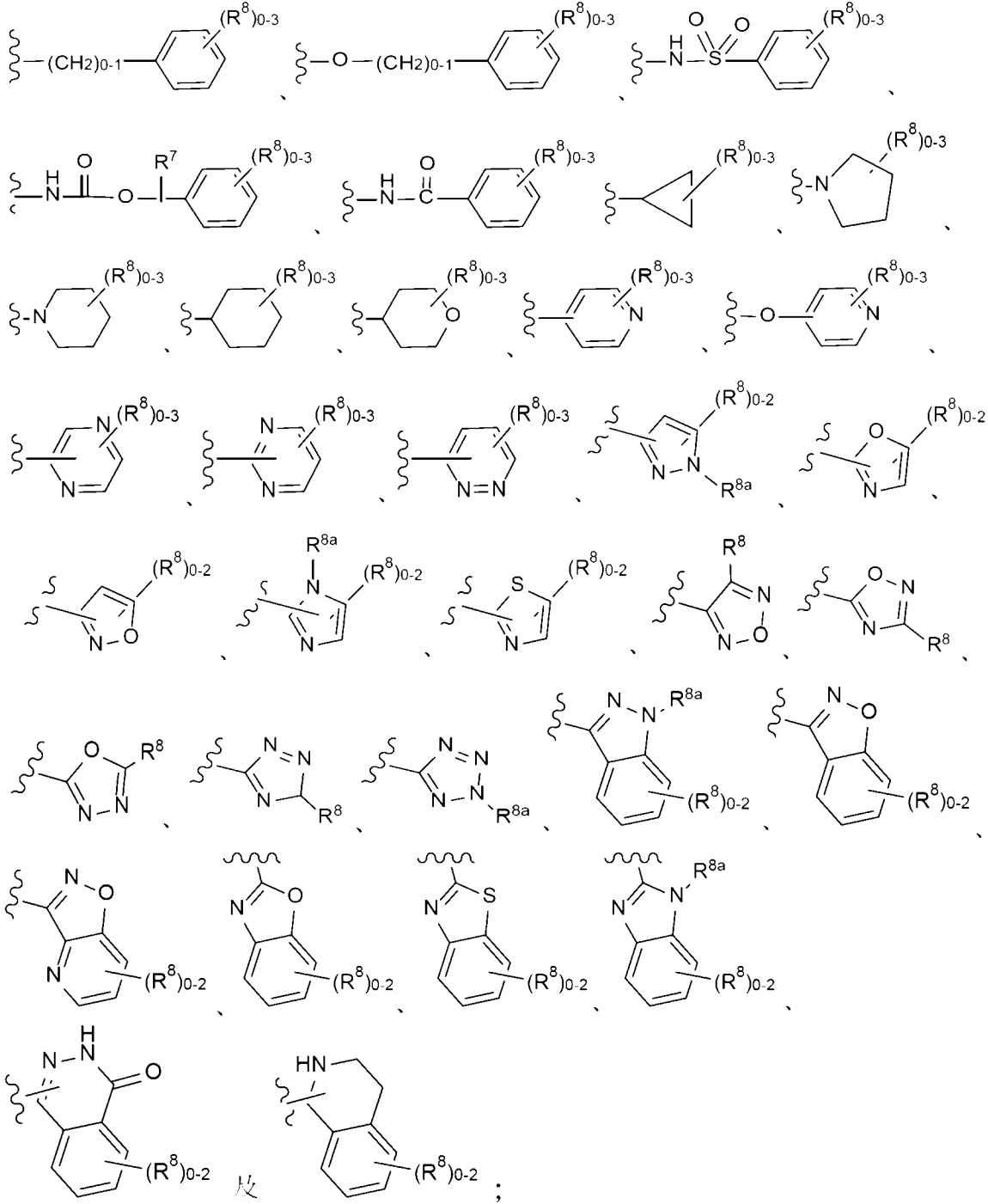
R^1 在每次出現時獨立地選自 H 、 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 C_{1-4} 烷基及 OC_{1-4} 烷基；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基； C_{2-5} 烯基、經0-3個 R^e 取代之苯基、經0-3個 R^e 取代之5至6員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基及 $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$ ；

R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下之雜環



R^5 在每次出現時獨立地選自OH、



R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、

CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及
經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^{8a} 在每次出現時獨立地選自H、 CH_3 、經0-3個 R^e 取代之芳基及經0-3個 R^e 取代之雜環基；

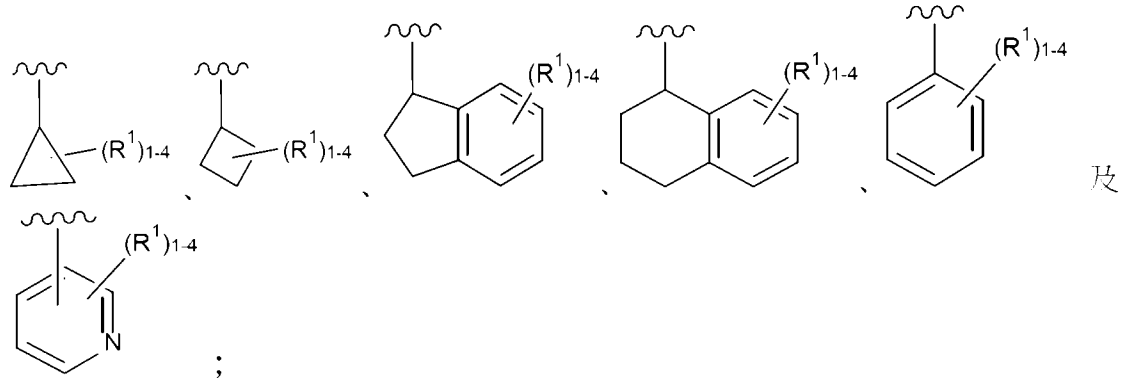
R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基及 $-(CH_2)_nOC_{1-4}$ 烷基；且

n在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

在另一態樣中，本發明提供式(III)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

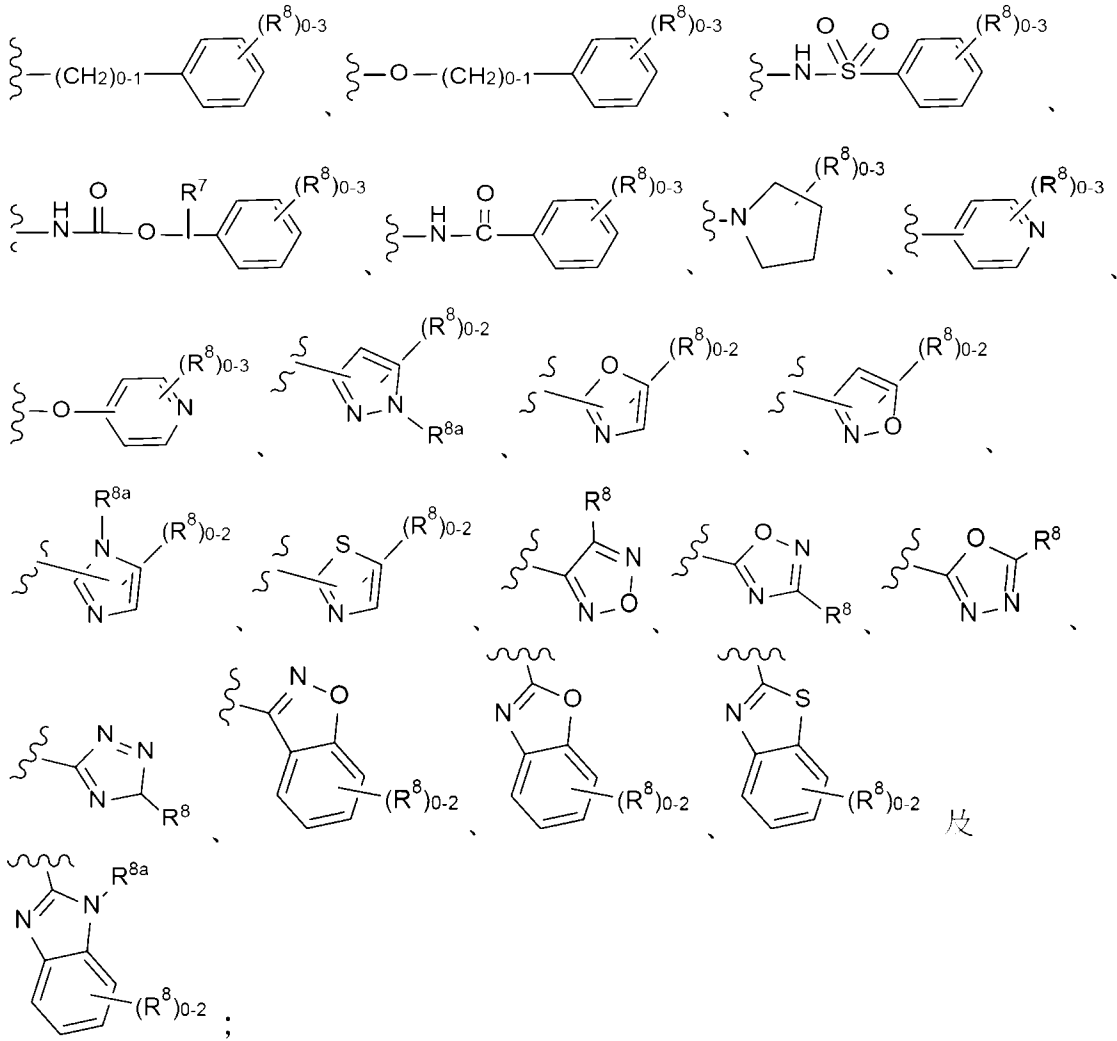
環B獨立地選自



R^1 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN、 C_{1-4} 烷基及 OC_{1-4} 烷基；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基； C_{2-5} 烯基、經0-3個 R^e 取代之苯基、經0-3個 R^e 取代之5至6員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基及 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ ；

R^5 在每次出現時獨立地選自OH、



R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、

CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^{8a} 在每次出現時獨立地選自H、 CH_3 、經0-3個 R^e 取代之芳基及經0-3個 R^e 取代之雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷

基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基及 $-(CH_2)_nOC_{1-4}$ 烷基；且

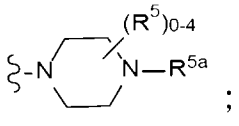
n在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

在另一態樣中，本發明提供式(II)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自F、Cl、OH、 CH_2CH_3 、 $-OCH_3$ 及 OCD_3 ；

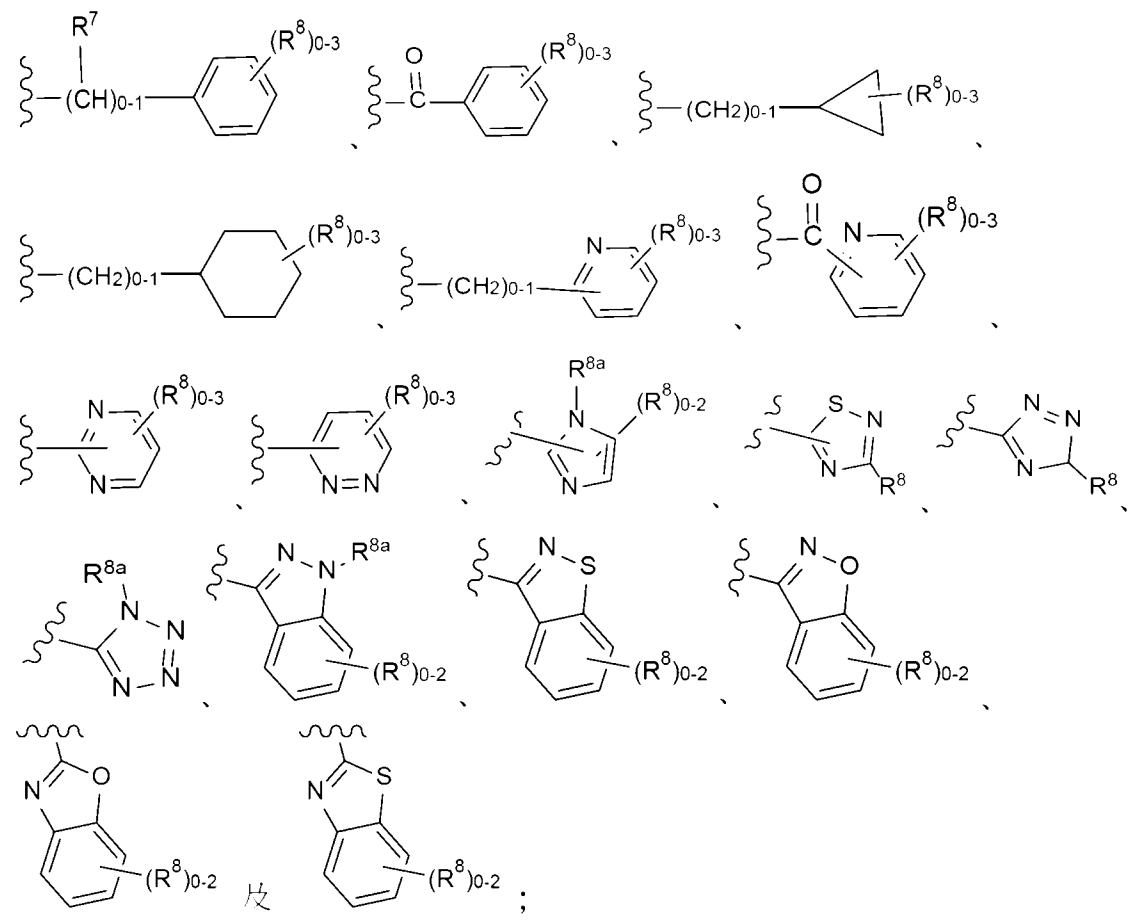
R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基； C_{2-5} 烯基、經0-3個 R^e 取代之苯基、經0-3個 R^e 取代之5至6員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基及 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ ；

R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成



R^5 在每次出現時獨立地選自OH、F及Cl；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自



R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$
 OCH_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之-
 $(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜環基；

R^{8a} 在每次出現時獨立地選自H、 CH_3 、經0-3個 R^e 取代之芳基及經0-3
個 R^e 取代之雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個
 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜環基；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個
 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -
 C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 CN 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 CO_2H 、
 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} 環烷

基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ 雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-芳基}$ 及 $-(\text{CH}_2)_n\text{-雜芳基}$ ；且

n 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

在另一態樣中，本發明提供式(I)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 OCH_2Ph 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及環丙基；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基； C_{2-4} 烯基、經0-3個 R^e 取代之苯基、經0-3個 R^e 取代之5至6員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基及 $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$ ；

R^3 獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

R^4 獨立地選自 $-(\text{CHR}^7)_{1-4}\text{-R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NHR}^6$ 及 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n\text{-芳基}$ 、 $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n\text{-C}_{3-6}$ 環烷基及 $-(\text{CR}^7\text{R}^7)_n\text{-雜芳基}$ ，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基及芳基；

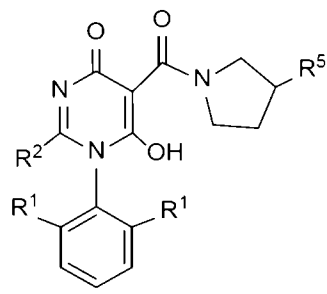
R^8 在每次出現時獨立地選自 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0-3個 R^e 取代之苯基及經0-3個 R^e 取代之雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自 H 、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n\text{-苯基}$ 及經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n\text{-雜芳基}$ ；

R^b 在每次出現時獨立地選自 H 、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(\text{CH}_2)_n\text{-雜環基}$ ；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；且
 n 獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)之化合物：



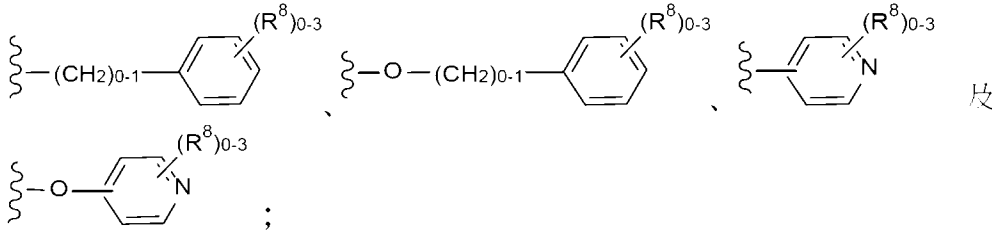
(IV)

或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自F、Cl、OH、 C_{1-2} 烷基及 OC_{1-2} 烷基；

R^2 獨立地選自 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -環丙基、 $-CH_2CH_2$ -環丙基、環丁基、環戊基、 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、經0-2個 R^e 取代之苯基及經0-2個 R^e 取代之5至6員雜芳基；

R^5 在每次出現時獨立地選自



R^8 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

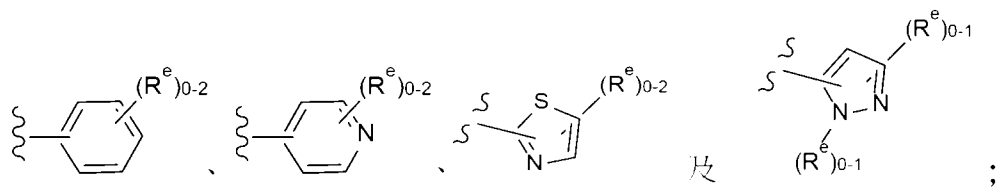
R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{4-6}$ 雜環基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基及 $-(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基；且

n 獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R^1 均為 CH_2CH_3 或均為 OCH_3 ；

R^2 獨立地選自

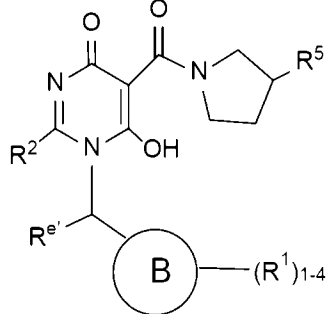


R^5 在每次出現時獨立地選自 ；

R^8 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、CN、 CH_3 及 CF_3 ；且

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 C_{1-3} 烷基及環丙基。

在另一態樣中，本發明提供式(V)之化合物：

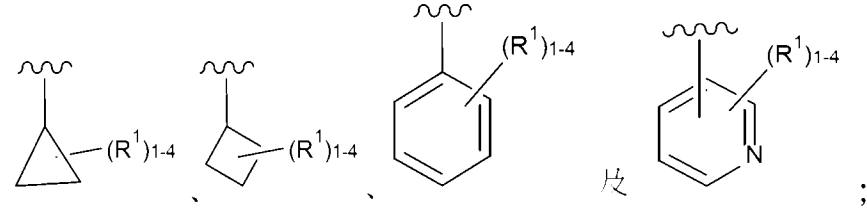


(V)

或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥

學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

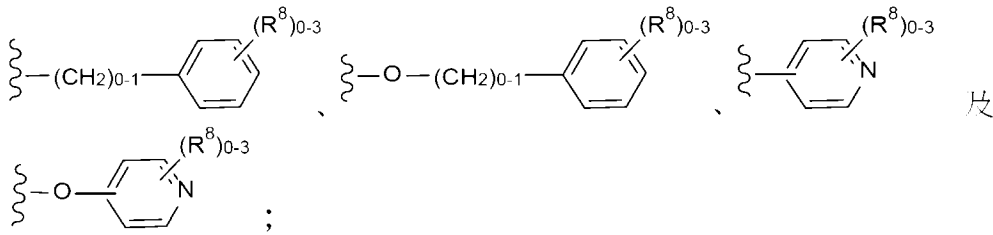
環B獨立地選自



R^1 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN及 OC_{1-4} 烷基；

R^2 獨立地選自 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -環丙基、 $-CH_2CH_2$ -環丙基、環丁基、環戊基、 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 及 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、經0-2個 R^e 取代之苯基，及經0-2個 R^e 取代之5至6員雜芳基；

R^5 在每次出現時獨立地選自



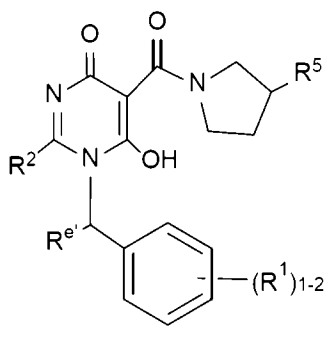
R^8 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；

R^{e1} 獨立地選自 C_{1-2} 烷基、 $-CH_2OC_{1-2}$ 烷基及環丙基；且

n 獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(VI)之化合物：

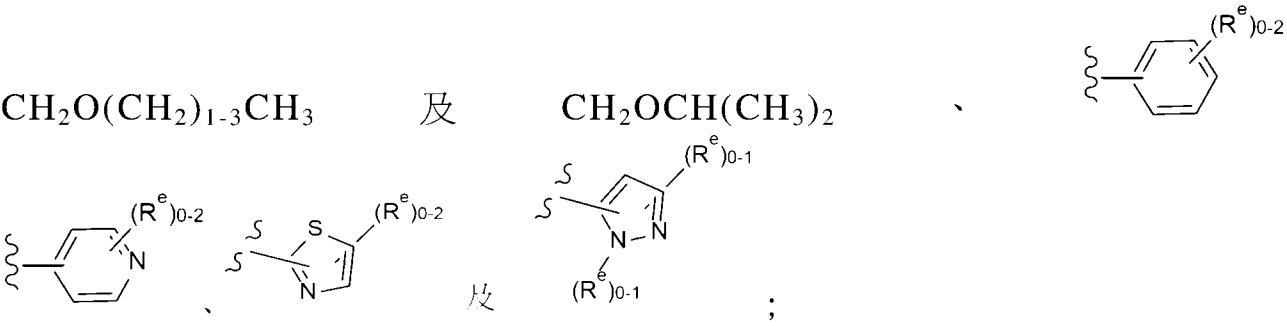


(VI)

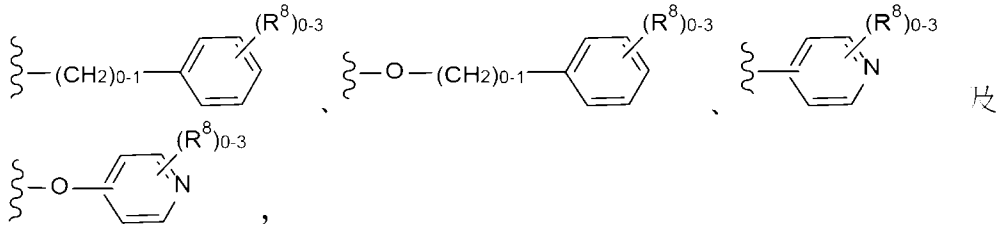
或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R¹在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN及OC₁₋₄烷基；

R²獨立地選自 -CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂-環丙基、-CH₂CH₂-環丙基、環丁基、環戊基、CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃ 及 CH₂OCH(CH₃)₂、



R⁵在每次出現時獨立地選自



R⁸在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、-OCH₃、-OCF₃、=O、CN、CH₃、CF₃、-C(=O)NH₂、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-芳基、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基及經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

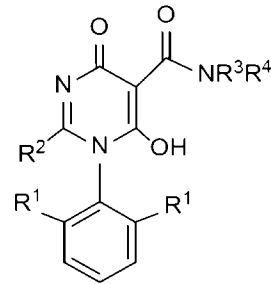
R^e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、C₁₋₆烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、OCH₃、OCF₃、-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷

基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；

R^e 獨立地選自 C_{1-2} 烷基、 $-CH_2OC_{1-2}$ 烷基及環丙基；且

n 獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(VII)之化合物：



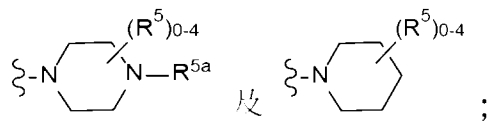
(VII)

或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

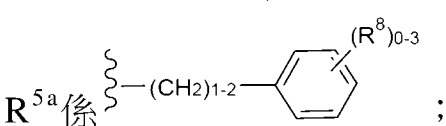
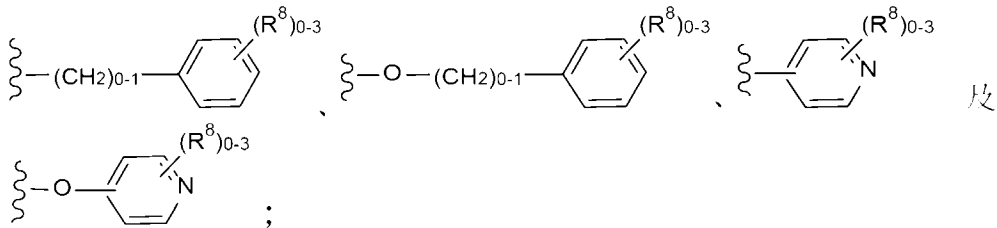
R^1 在每次出現時獨立地選自F、Cl、OH、 C_{1-2} 烷基及 OC_{1-2} 烷基；

R^2 獨立地選自 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -環丙基、 $-CH_2CH_2$ -環丙基、環丁基、環戊基、 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、經0-2個 R^e 取代之苯基及經0-2個 R^e 取代之5至6員雜芳基；

R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下之雜環



R^5 在每次出現時獨立地選自

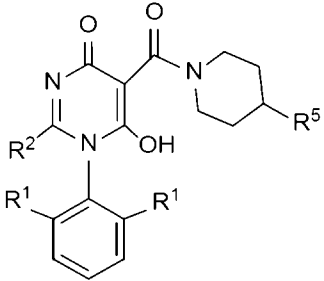


R^8 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；且

n 獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(VIII)之化合物：



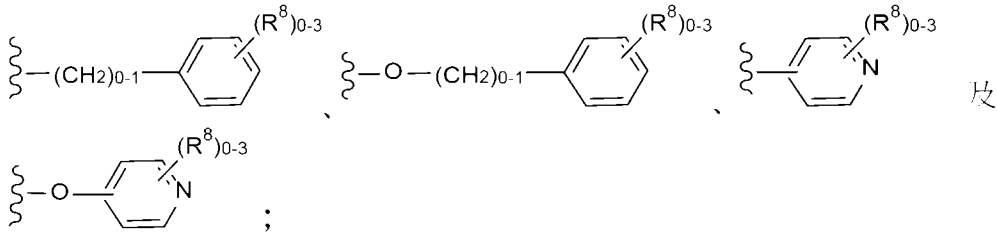
(VIII)

或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

R^1 均為 C_{1-2} 烷基或均為 $-OC_{1-2}$ 烷基；

R^2 獨立地選自 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -環丙基、 $-CH_2CH_2$ -環丙基、環丁基、環戊基、 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、經0-2個 R^e 取代之苯基及經0-2個 R^e 取代之5至6員雜芳基；

R^5 在每次出現時獨立地選自

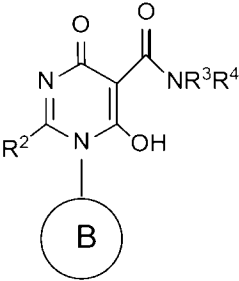


R^8 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；且

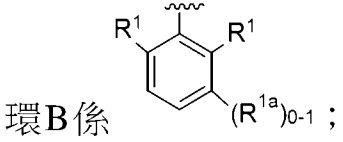
n 獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(IX)之化合物：



(IX)

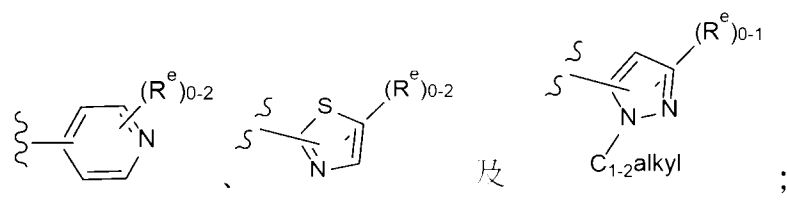
或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：



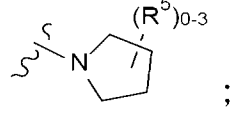
R^1 獨立地選自H、F、Cl、OH、 C_{1-3} 烷基及 OC_{1-3} 烷基；

R^{1a} 獨立地選自F及Cl；

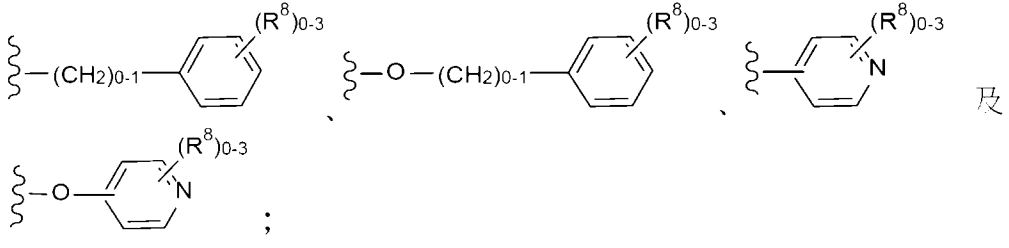
R^2 獨立地選自 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -環丙基、 $-CH_2CH_2$ -環丙基、環丁基、環戊基、 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 及 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、、



R³與R⁴連同其同時連接之氮原子一起形成



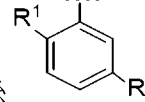
R⁵在每次出現時獨立地選自

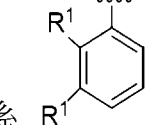


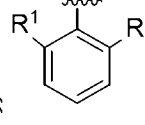
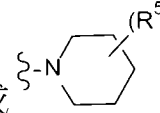
R⁸在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、-OCH₃、-OCF₃、CN、CH₃

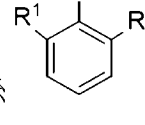
及CF₃；且

R^e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br及C₁₋₃烷基。

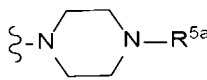
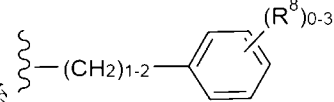
在式(IX)之另一實施例中，環B係 ，R¹獨立地選自H、F、Cl、OH、C₁₋₃烷基及OC₁₋₃烷基且其他變數係如式(IX)中所定義。

在式(IX)之另一實施例中，環B係 ，R¹獨立地選自H、F、Cl、OH、C₁₋₃烷基及OC₁₋₃烷基且其他變數係如式(IX)中所定義。

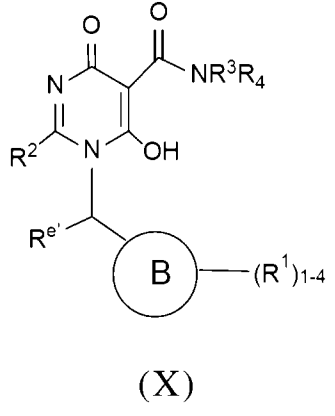
在式(IX)之另一實施例中，環B係 ，R¹均為CH₂CH₃或均為OCH₃，R³與R⁴連同其同時連接之氮原子一起形成 ，且其他變數係如式(IX)中所定義。

在式(IX)之另一實施例中，環B係 ，R¹均為CH₂CH₃或均為

OCH₃，R³與R⁴連同其同時連接之氮原子一起形成

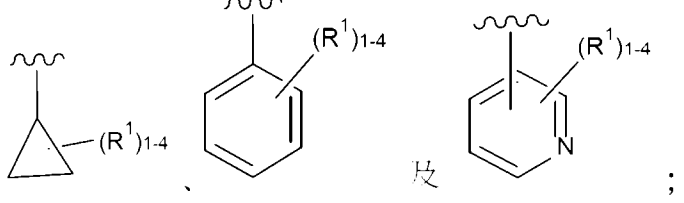
，R^{5a}係 ，且其他變數係如式(IX)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(X)之化合物：



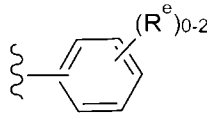
或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中：

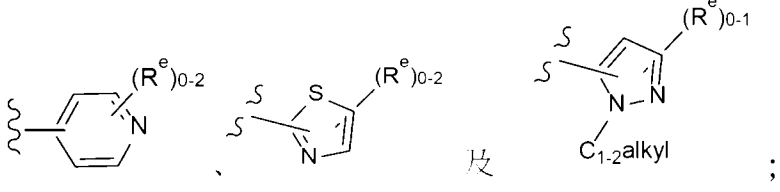
環B獨立地選自



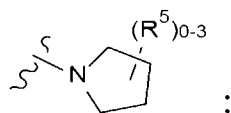
R¹在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN及OC₁₋₄烷基；

R²獨立地選自 -CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂-環丙基、-CH₂CH₂-環丙基、環丁基、環戊基、

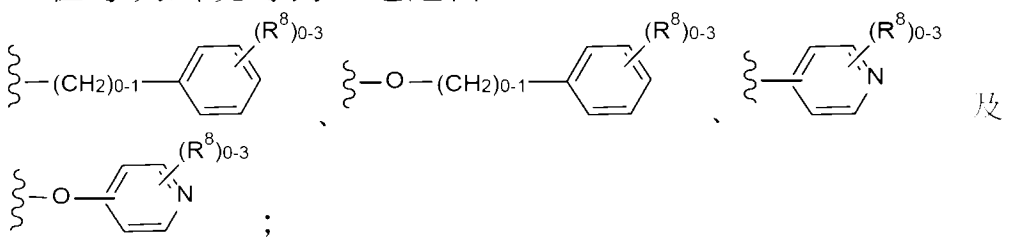
CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃ 及 CH₂OCH(CH₃)₂、、



R³與R⁴連同其同時連接之氮原子一起形成



R^5 在每次出現時獨立地選自

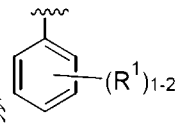


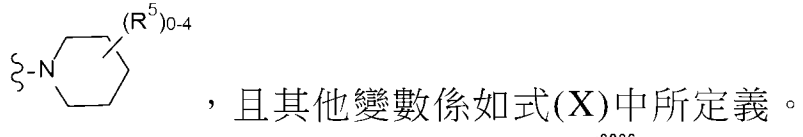
R^8 在每次出現時獨立地選自 F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

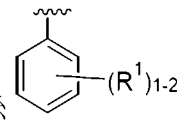
R^e 在每次出現時獨立地選自 F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；

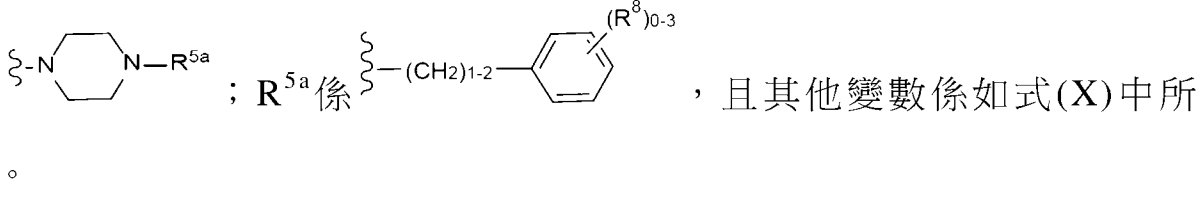
$R^{e'}$ 獨立地選自 C_{1-2} 烷基、 $-CH_2OC_{1-2}$ 烷基及環丙基；且

n 獨立地選自 0、1、2、3及4。

在式(X)之另一實施例中，環B係 ， R^1 獨立地選自 H、F、Cl 及CN， R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成



在式(X)之另一實施例中，環B係 ， R^1 獨立地選自 H、F、Cl 及CN， R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成



在另一態樣中，本發明提供一種選自以下之化合物：

2-丁基-5-(3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (1)，

(R)-2-丁基-1-(2,6-二環丙基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (2)，

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-(3-(吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (3)，

(S)-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (4)，

(R)-1-(2,6-雙(甲氧基-d₃)苯基)-2-丁基-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (5)，

2-丁基-6-羥基-3-((S)-1-苯基丙基)-5-((R)-3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (6)，

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-(2-甲氧基苯基)吡咯啶-1-羰基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-4(1H)-酮 (7)，

(R)-2-(丁-3-烯-1-基)-6-羥基-3-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮，非對映異構體1及非對映異構體(8)，

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(異丙氧基甲基)-5-(3-(對甲苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (9)，

2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (10)，

(R)-2-(環丙氧基甲基)-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (11)，

(R)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(異丙氧基甲基)-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (12) ,

2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (13) ,

(R)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-異戊基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (14) ,

2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (15) ,

(S)-2-(丁-3-烯-1-基)-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (16) ,

(R)-3-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(異丙氧基甲基)-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (17) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(異丙氧基甲基)-5-(3-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (18) ,

2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-(鄰甲苯基)吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (19) ,

(R)-2-(環丁氧基甲基)-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (20) ,

5-(3-(4-氯苯基)吡咯啉-1-羰基)-2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (21) ,

5-(3-(2-氯苯基)吡咯啉-1-羰基)-2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (22) ,

(R)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啉-

1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (23) ,

(S)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-異戊基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (24) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-(3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)-6-羥基-2-(異丙氧基甲基)嘧啶-4(1H)-酮 (25) ,

5-(3-(3-氯苯基)吡咯啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (26) ,

(R)-2-(丁-3-烯-1-基)-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (27) ,

5-(3-(3-氯苯基)吡咯啶-1-羰基)-2-(環丙基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (28) ,

(S)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (29) ,

(R)-2-環戊基-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (30) ,

(S)-2-(環丙基甲基)-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (31) ,

(R)-2-(環丙基甲基)-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (32) ,

(S)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)-2-(4,4,4-三氟丁基)嘧啶-4(1H)-酮 (33) ,

(S)-2-環戊基-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (34) ,

(R)-2-(丁-3-烯-1-基)-6-羥基-3-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮 (35) ,

(S)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)-2-(4,4,4-三氟丁基)嘧啶-4(1H)-酮 (36) ,

(R)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)-2-(4,4,4-三氟丁基)嘧啶-4(1H)-酮 (40) ,

2-丁基-5-(3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (41) ,

2-[(第三丁氧基)甲基]-5-[3-(2-氯苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (42) ,

2-丁基-5-[3-(2-氯苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (43) ,

2-[(第三丁氧基)甲基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (44) ,

2-丁基-5-[3-(4-氯苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (45) ,

2-丁基-5-[3-(4-氯苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (46) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-4-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (47) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-4-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (48) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]

基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (49) ,

2-[(第三丁氧基)甲基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (50) ,

2-[(第三丁氧基)甲基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (51) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (52) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (53) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (54) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (55) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(5-氟-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羰基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (56) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (57) ,

N-[(3S)-1-[2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸苯甲酯(58) ,

5-[(3R)-3-(苯甲氧基)吡咯啉-1-羰基]-2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (59) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-{1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基}-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (60) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-{5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羰基}-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (61) ,

N-[(3R)-1-[2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸苯甲酯(62) ,

5-[(3S)-3-(苯甲氧基)吡咯啉-1-羰基]-2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (63) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (64) ,

2-[2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-甲腈 (65) ,

2-丁基-5-(2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (66) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-{3-[(4-氟苯基)甲基]吡咯啉-1-羰基}-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (67) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (68) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-{4-[(3-氟苯基)甲基]哌嗪-1-羰基}-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (69) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (70) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[4-(吡啶-4-基)哌啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (71) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(4-苯基哌啶-1-羰基)-1,4-二

氫嘧啶-4-酮 (72) ,

5-(3-苯甲基吡咯啶-1-羰基)-2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (73) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[4-(4-氟苯基)吡啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (74) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-3-基)吡咯啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (75) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-3-基)吡咯啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (76) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (77) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (78) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (79) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (80) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (81) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-3-基)吡咯啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (82) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (83) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (84) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-3-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (85) ,

2-丁基-3-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (86) ,

2-丁基-3-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (87) ,

2-丁基-5-[3-(3-氯苯基)氮雜環丁烷-1-羰基]-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (88) ,

2-丁基-3-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (89) ,

2-丁基-3-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (90) ,

2-丁基-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (91) ,

5-[3-(2-氯苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (92) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (93) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (94) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[(丙

-2-基氧基)甲基]-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (95) ,

2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (96) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (97) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(2-甲基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (98) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-5-{3-[2-(三氟甲基)苯基]吡咯啉-1-羰基}-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (99) ,

2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (100) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-5-{3-[2-(三氟甲基)苯基]吡咯啉-1-羰基}-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (101)

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (102) ,

2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (103) ,

1-[2,6-雙($^2\text{H}_3$)甲氧基苯基]-2-丁基-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (104) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(2-甲基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (105) ,

1-[2,6-雙($^2\text{H}_3$)甲氧基苯基]-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氢嘧啶-4-酮 (106) ,

4-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈 (107) ,

4-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈 (108) ,

1-[2,6-雙($^2\text{H}_3$)甲氧基苯基]-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (109) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基氮雜環丁烷-1-羰基)-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (110) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(4-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-羰基]-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (111) ,

2-丁基-3-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (112) ,

2-丁基-3-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (113) ,

2-丁基-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (114) ,

2-丁基-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (115) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (116) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (117) ,

2-丁基-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-

3,4-二氫嘧啶-4-酮 (118) ,

2-丁基-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-

3,4-二氫嘧啶-4-酮 (119) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (120) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (121) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (122) ,

2-丁基-6-羥基-3-(1-苯基乙基)-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (123) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-苯基丙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (124) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (125) ,

2-丁基-3-[(1S)-1-環丙基乙基]-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (126) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (127) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-苯基丙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (128) ,

2-丁基-6-羥基-3-(2-甲基-1-苯基丙基)-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (129) ,

2-丁基-6-羥基-3-(2-甲基-1-苯基丙基)-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (130) ,

2-丁基-3-[(1S)-1-環丙基乙基]-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (131) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (132) ,

2-丁基-3-[1-(2-氯苯基)乙基]-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (133) ,

2-丁基-3-[1-(2-氯苯基)乙基]-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (134) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (135) ,

2-丁基-6-羥基-3-(1-苯基乙基)-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (136) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丁基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (137) ,

3-[(1S)-1-{2-丁基-4-羥基-6-側氧-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}乙基]苯甲腈 (138) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (139) ,

2-丁基-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3-[1-(吡啶-3-基)乙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (140) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-

3,4-二氫嘧啶-4-酮 (141) ,

2-丁基-3-[(1R)-1-環丙基乙基]-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (142) ,

2-丁基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (143) ,

2-丁基-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3-[(1S)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (144) ,

2-丁基-3-[(1R)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (145) ,

2-丁基-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3-[1-(吡啶-3-基)乙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (146) ,

2-丁基-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3-[(1S)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (147) ,

2-丁基-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3-[1-(吡啶-4-基)乙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (148) ,

3-[(1S)-1-{2-丁基-4-羥基-6-側氧-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}乙基]苯甲腈 (149) ,

2-丁基-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3-(丙-2-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (150) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (151) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (152) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丁基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (153) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (154) ,

2-丁基-3-[(1R)-1-環丙基乙基]-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (155) ,

2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (156) ,

2-丁基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (157) ,

2-丁基-3-[(1R)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (158) ,

2-丁基-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3-(丙-2-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (159) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (160) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (161) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (162) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (163) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-

[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (164) ,

2-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈 (165) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (166) ,

2-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈 (167) ,

2-(2-環丙基乙基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (168) ,

2-(2-環丙基乙基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (169) ,

5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (170) ,

5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (171) ,

5-[3-(5-氯吡啶-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-羰基]-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (172) ,

2-(2-環丙基乙基)-5-{4-[(2,3-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-羰基}-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (173) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (174) ,

2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (175) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (176) ,

2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (177) ,

2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (178) ,

2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (179) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (180) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (181) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (182) ,

5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (183) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (184) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (185) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (186) ,

5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]

基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (187) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (188) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (189) ,

5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (190) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (191) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (192) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (193) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (194) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (195) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (196) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (197) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (198) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (199) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (200) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (201) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-5-[3-(4-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (202) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (203) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (204) ,

1-((S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基)-5-(3-(4-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-6-羥基-2-(4-甲基噻唑-2-基)嘧啶-4(1H)-酮 (205) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (206) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (207) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (208) ,

5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (209) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-

羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (210) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (211) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (212) ,

5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (213) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (214) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (215) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (216) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (217) ,

5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (218) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (219) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (220) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-5-[3-(吡啶-4-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (221) ,

5-[4-(6-氯吡啶-3-基)哌啶-1-羰基]-3-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (222) ,

5-[3-(4-氯苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (223) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-4-基)吡咯啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (224) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (225) ,

2-(環丙基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (226) ,

5-[4-(6-氯吡啶-3-基)哌啶-1-羰基]-2-(環丙基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (227) ,

5-[3-(4-氯苯基)吡咯啶-1-羰基]-2-(環丙基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (228) ,

5-[3-(2-氯苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (229) ,

2-(環丙基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-4-基)吡咯啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (230) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-[(4-氟苯基)甲基]-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (231) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (232) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-2-(5-

甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (233) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (234) ,

5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(6-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (235) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(6-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (236) ,

2-{1-[2-(3-氯苯基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈 (237) ,

2-(3-氯苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (238) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (239) ,

2-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈 (240) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (241) ,

2-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲基苯基)-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈 (242) ,

2-{1-[2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈 (243) ,

5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (244) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(3-甲氧基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (245) ,

5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲氧基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (246) ,

2-(5-氯吡啶-3-基)-5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (247) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (248) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (249) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (250) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (251) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (252) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (253) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (254) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (255) ,

5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-

(4-氟-3-甲基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (256) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (257) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (258) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (259) ,

2-(5-氯吡啶-3-基)-5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (260) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲氧基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (261) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(4-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (262) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (263) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(3-氯苯基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (264) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (265) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (266) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (267) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (268) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (269) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (270) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (271) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (272) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (273) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(5-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (274) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (275) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (276) ,

5-[4-(2,3-二氟苯氧基)哌啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (277) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (278) ,

2-(6-氯吡啶-3-基)-5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲

氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (279) ,

2-(5-氯吡啶-2-基)-5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (280) ,

2-(6-氯吡啶-3-基)-5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (281) ,

5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(5-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (282) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (283) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (284) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (285) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (286) ,

2-(5-氯吡啶-2-基)-5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (287) ,

2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1-[3-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (288) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (289) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (290) ,

2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1-[3-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (291) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (292) ,

5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1-[3-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (293) ,

2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1-[3-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (294) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (295) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (296) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (297) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (298) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (299) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (300) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (301) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-

(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (302) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (303) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (304) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (305) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (306) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (307) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (308) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (309) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (310) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (311) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (312) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (313) ,

2-(4-氟-3-甲基苯基)-6-羥基-1-[(1S)-1-苯基丙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (314) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (315) ,

2-(1-環丙基-1H-吡啶-3-基)-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (316) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡啶-3-基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (317) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡啶-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (318) ,

2-(1-環丙基-1H-吡啶-3-基)-1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (319) ,

1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡啶-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (320) ,

5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-1-[(1S)-1-苯基丙基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (321) ,

5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-1-[(1S)-1-苯基丙基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (322) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-1-[(1S)-1-苯基丙基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (323) ,

5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-1-[(1S)-1-苯基丙基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (324) ,

2-(1-環丙基-1H-吡啶-3-基)-1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-

2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (325) ,

5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (326) ,

1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (327) ,

2-(1-環丙基-1H-吡啶-3-基)-1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (328) ,

6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-2-丙基-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (329) ,

6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-2-丙基-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (330) ,

3-[(1S)-1-{2-丁基-4-羥基-6-側氧-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲腈 (331) ,

3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲腈 (332) ,

3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲腈 (333) ,

3-[(1S)-1-{4-羥基-6-側氧-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲腈 (334) ,

3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲腈 (335) ,

3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-4-羥基-6-側

氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲腈 (336) ,

3-[(S)-{2-丁基-5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}(環丙基)甲基]苯甲腈 (337) ,

3-[(S)-{2-丁基-5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}(環丙基)甲基]苯甲腈 (338) ,

3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲腈 (339) ,

2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-(3-甲氧基苯基)丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (340) ,

2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (341) ,

2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (342) ,

2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (343) ,

2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (344) ,

2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (345) ,

2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (346) ,

2-丁基-3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (347) ,

2-丁基-3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (348) ,

2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (349) ,

2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (350) ,

3-[(S)-{2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}(環丙基)甲基]苯甲腈 (351) ,

2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮 (352) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (353) ,

5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮 (354) ,

2-丁基-5-(4-(2,3-二氯苯甲基)哌嗪-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (355) ,

2-丁基-5-(3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (356) ,

2-丁基-5-(3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (357) ,

2-丁基-5-(3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (358) ,

2-丁基-5-(3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯

基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (359) ,

5-(3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (360) ,

5-(3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (361) ,

2-(1-(1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈 (362) ,

2-(1-(1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈 (363) ,

2-(1-(2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈 (364) ,

2-(1-(2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈 (365) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (366) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (367) ,

2-(1-(2-(第三丁氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈 (368) ,

2-(1-(2-(第三丁氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈 (369) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (370) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (371) ,

5-(3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (372) ,

2-丁基-5-(4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (373) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (374) ,

5-(4-(4-氯苯基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (375) ,

(S)-5-(3-(苯甲氧基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (376) ,

5-(4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (377) ,

5-(4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (378) ,

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-(4-(2-氟苯基)哌啶-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (379) ,

2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮 (380) ,

2-丁基-5-(4-(4-(第三丁基)苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (381) ,

2-丁基-5-(4-(2-氯苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥

基嘧啶-4(1H)-酮 (382) ,

2-丁基-5-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (383) ,

2-丁基-5-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (384) ,

2-丁基-5-(4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (385) ,

2-丁基-5-(4-(2-氯-3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (386) ,

2-丁基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (387) ,

2-丁基-5-(4-(2,3-二氟苯甲基)哌啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮 (388) 。

在不偏離本發明精神或基本特徵的情況下，本發明可以其他特定形式體現。本發明亦涵蓋本文中所指出之本發明替代態樣的所有組合。應理解，本發明之任何及所有實施例可聯合任何其他實施例來描述本發明的額外實施例。此外，一個實施例之任何要素(包括個別變數定義)意欲與來自任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述額外實施例。因此，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含式I之化合物或對映異構體、非對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

在另一實施例中，使用本文中所揭示之APJ hcAPM分析法，本發明化合物之EC₅₀值≤ 10 μM，較佳地，EC₅₀值≤ 5 μM，更佳地，EC₅₀值≤ 1 μM，甚至更佳地，EC₅₀值≤ 0.5 μM，甚至更佳地，EC₅₀值≤ 0.1 μM，甚

至更佳地， EC_{50} 值 $\leq 0.01 \mu M$ 。

在另一態樣中，本發明提供選自本申請案中所例示化合物之任何子集清單的化合物。

在另一態樣中，本發明提供選自APJ hcAMP EC_{50} 效力範圍係A之子集的化合物。

在另一態樣中，本發明提供選自APJ hcAMP EC_{50} 效力範圍係B之子集的化合物。

在另一態樣中，本發明提供選自APJ hcAMP EC_{50} 效力範圍係C之子集的化合物。

II. 本發明之其他實施例

在另一實施例中，本發明提供一種組合物，其包含至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑，及至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量的至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供一種用於製備本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之方法。

在另一實施例中，本發明提供一種用於製備本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的中間物。

本發明提供一種另外包含額外治療劑之醫藥組合物。在一個較佳實

施例中，本發明提供醫藥組合物，其中額外治療劑(例如血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、 β -腎上腺素激導性受體阻斷劑、血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、醛固酮拮抗劑及洋地黃(digitalis)化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防與APJ或愛帕琳活性相關之多種疾病或病症之方法，其包含向需要此類治療及/或預防之患者投與治療有效量的單獨至少一種本發明化合物，或至少一種本發明化合物視情況與本發明之另一化合物及/或至少一種其他類型之治療劑的組合。

可根據本發明預防、調節或治療的與APJ及愛帕琳之活性相關之疾病或病症的實例包括(但不限於)心臟衰竭，諸如急性失代償心臟衰竭(ADHF)、心房顫動、冠狀動脈疾病、周邊血管疾病、動脈粥樣硬化、糖尿病、代謝症候群、高血壓、肺高血壓、腦血管病症及其後遺症、心血管病症、心絞痛、局部缺血、中風、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、再灌注損傷、血管成形再狹窄、糖尿病之血管併發症及肥胖症。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防以下疾病之方法：心臟衰竭、冠狀動脈疾病、周邊血管疾病、動脈粥樣硬化、糖尿病、代謝症候群、高血壓、肺高血壓、心房顫動、心絞痛、局部缺血、中風、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、再灌注損傷、血管成形再狹窄、糖尿病之血管併發症、肥胖症，該方法包含向需要此類治療及/或預防之患者投與治療有效量的單獨至少一種本發明化合物，或至少一種本發明化合物視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑的組合。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防諸如ADHF之心臟衰竭之方法，其包含向需要此類治療及/或預防之患者投與治療有效

量的單獨至少一種本發明化合物，或至少一種本發明化合物視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑的組合。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防糖尿病及肥胖症之方法，其包含向需要此類治療及/或預防之患者投與治療有效量的單獨至少一種本發明化合物，或至少一種本發明化合物視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑的組合。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防高血壓之方法，其包含向需要此類治療及/或預防之患者投與治療有效量的單獨至少一種本發明化合物，或至少一種本發明化合物視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑的組合。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防肺動脈高血壓之方法，其包含向需要此類治療及/或預防之患者投與治療有效量的單獨至少一種本發明化合物，或至少一種本發明化合物視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑的組合。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防急性冠狀動脈症候群及心臟缺血之方法，其包含向需要此類治療及/或預防之患者投與治療有效量的單獨至少一種本發明化合物，或至少一種本發明化合物視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑的組合。

在另一實施例中，本發明提供一種用於療法中之本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供用於療法中以治療及/或預防與APJ及愛帕琳相關之多種疾病或病症的本發明化合物。

在另一實施例中，本發明亦提供本發明化合物之用途，其用於製造供治療及/或預防與APJ及愛帕琳相關之多種疾病或病症用之藥劑。

在另一實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防與APJ及愛帕琳相關之多種疾病或病症之方法，其包含向有需要的患者投與治療有效量之第一及第二治療劑，其中第一治療劑係本發明化合物。較佳地，第二治療劑例如選擇心肌收縮劑，諸如 β -腎上腺素激導性促效劑(例如多巴酚丁胺(dobutamine))。

在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於療法中之本發明化合物與額外治療劑之組合製劑。

在另一實施例中，本發明提供一種同時、分開或依序用於治療及/或預防與APJ及愛帕琳相關之多種疾病或病症的本發明化合物與額外治療劑之組合製劑。

需要時，本發明化合物可與一或多種其他類型之心血管藥劑及/或一或多種其他類型之治療劑組合使用，其可以相同劑型、以各別口服劑型經口投與，或藉由注射投與。可視情況與本發明之APJ促效劑組合使用的其他類型之心血管藥劑可為以相同劑型、以各別口服劑型經口投與或藉由注射投與以產生額外藥理學益處的一種、兩種、三種或更多種心血管藥劑。

本發明化合物可與選自一或多種、較佳一至三種以下治療劑之額外治療劑組合使用：抗高血壓劑、ACE抑制劑、鹽皮質素受體拮抗劑、血管收縮素受體阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、 β -腎上腺素激導性受體阻斷劑、利尿劑、諸如硝酸鹽之血管舒張劑、抗動脈粥樣硬化劑、抗脂質異常劑、抗糖尿病劑、抗高血糖劑、抗高胰島素血症劑、抗血栓劑、抗視網膜病劑、抗神經病劑、抗腎病劑、抗局部缺血劑、鈣離子通道阻斷劑、抗肥胖劑、抗高脂質血症劑、抗高甘油三酯血症劑、抗高膽固醇血症劑、抗再狹窄劑、抗胰臟劑、降脂劑、厭食劑、記憶增強劑、抗癡呆劑、認知促進

劑、食慾抑制劑、用於治療心臟衰竭之藥劑、用於治療周邊動脈疾病之藥劑、用於治療惡性腫瘤之藥劑及抗炎劑。

在另一實施例中，在治療心臟衰竭中，用於組合醫藥組合物或組合方法或組合用途之額外治療劑選自一或多種、較佳一至三種以下治療劑：ACE抑制劑、 β -阻斷劑、利尿劑、鹽皮質素受體拮抗劑、腎素抑制劑、鈣離子通道阻斷劑、血管收縮素II受體拮抗劑、硝酸鹽、洋地黃化合物、心肌收縮劑。

在不偏離本發明精神或基本特徵之情況下，本發明可以其他特定形式體現。本發明包含本文所提及之較佳態樣之所有組合。應瞭解，本發明之任何及所有實施例可聯合任何其他實施例以描述另外的實施例。亦應理解，實施例中之每一個別要素自身為獨立實施例。此外，一個實施例之任何要素意欲與任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述另一實施例。

III. 化學

在說明書及隨附申請專利範圍通篇，給定之化學式或名稱應涵蓋其所有立體異構體及光學異構體以及外消旋物(若此類異構體存在)。除非另外指明，否則所有對掌性(對映異構體及非對映異構體)及外消旋形式在本發明之範疇內。化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統及其類似物之多種幾何異構體，且所有此類穩定異構體均涵蓋於本發明中。描述本發明化合物之順式及反式(或E型及Z型)幾何異構體且其可以異構體混合物形式或以分離之異構形式分離。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。光學活性形式可藉由拆分外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成來製備。用於製備本發明化合物的所有方法及其中製備的中間物視為本發明之一部分。製備對映異構或非對映異構產物時，其可藉由習知方法分

離，例如藉由層析法或分步結晶法分離。取決於方法條件，獲得的本發明之終產物係呈游離(中性)形式或鹽形式。此等終產物之游離形式與鹽皆在本發明之範疇內。若有需要，則可將化合物之一種形式轉化成另一種形式。游離鹼或酸可轉化成鹽；鹽可轉化成游離化合物或另一種鹽；本發明之異構體化合物之混合物可分離成個別異構體。呈游離形式之本發明化合物及其鹽可以多種互變異構體形式存在，其中氫原子換位至分子之其他部分且分子中各原子之間的化學鍵因此重排。應理解，所有互變異構形式只要可能存在，則均包括在本發明內。

如本文所使用，術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定數目碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C₁至C₁₂烷基」或「C₁₋₁₂烷基」(或伸烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁及C₁₂烷基；「C₄至C₁₈烷基」或「C₄₋₁₈烷基」(或伸烷基)意欲包括C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇及C₁₈烷基。此外，例如「C₁至C₆烷基」或「C₁-C₆烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或使至少一個氫經另一化學基團置換而經取代。烷基實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第三丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)。當使用「C₀烷基」或「C₀伸烷基」時，其意欲表示直接鍵。

「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有指定碳原子數及一或多個、較佳一個至兩個碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈構型的烴鏈，其中碳-碳雙鍵可存在於沿該鏈的任何穩定點處。舉例而言，「C₂至C₆烯基」或「C₂₋₆烯基」(或伸烯基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烯基。烯基之實例包括(但不限

於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基及4-甲基-3-戊烯基。

「炔基」或「伸炔基」意欲包括具有一或多個、較佳一個至三個碳-碳參鍵的直鏈或分支鏈構型的烴鏈，其中碳-碳參鍵可存在於沿該鏈的任何穩定點處。舉例而言，「C₂至C₆炔基」或「C₂₋₆炔基」(或伸炔基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆炔基；諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

除非另外規定，否則當使用術語「烴鏈」時，其意欲包括「烷基」、「烯基」及「炔基」。

術語「烷氧基」或「烷基氧基」係指-O-烷基。舉例而言，「C₁至C₆烷氧基」或「C₁₋₆烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。烷氧基實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「烷基硫基」或「硫基烷氧基」表示經由硫橋連接的具有指定數目碳原子之如上文所定義之烷基；例如，甲基-S-及乙基-S-。

「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。「鹵烷基」意欲包括經1個或超過1個鹵素取代的具有指定數目碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括「氟烷基」，其意欲包括經1個或超過1個氟原子取代的具有指定數目碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。

「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」表示經由氧橋連接的具有指定數目

碳原子之如上文所定義之鹵烷基。舉例而言，「C₁₋₆鹵烷氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，「鹵烷基硫基」或「硫基鹵烷氧基」表示經由硫橋連接的具有指定數目碳原子之如上所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

術語「環烷基」係指環化烷基，包括單環、二環或多環的環系統。舉例而言，「C₃至C₆環烷基」或「C₃₋₆環烷基」意欲包括C₃、C₄、C₅及C₆環烷基。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降冰片烷基。「環烷基」定義中包括分支鏈環烷基，諸如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基。術語「環烯基」係指環化烯基。C₄₋₆環烯基意欲包括C₄、C₅及C₆環烯基。環烯基實例包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基及環己烯基。

如本文中所用，「碳環」、「碳環基」或「碳環殘基」欲意謂任何穩定3、4、5、6、7或8員單環或雙環，或7、8、9、10、11、12或13員雙環或三環烴環，其中任一者可為飽和、部分不飽和、不飽和或芳族的。此類碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]雙環辛烷、萘基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(萘滿)。如上文所示，橋接環亦包括在碳環定義中(例如[2.2.2]雙環辛烷)。除非另外規定，否則較佳碳環為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基、二氫萘基及四氫萘基。當使用術語「碳環」時，其意欲包括「芳基」。當一或多個，較佳一至三個碳原子鍵聯兩個不相鄰碳

原子時，產生橋接環。較佳橋鍵係一或兩個碳原子。應注意，橋鍵始終將單環狀環轉化成三環狀環。當環橋接時，關於該環所述之取代基亦可存在於橋上。

如本文中所使用，術語「雙環碳環」或「雙環碳環基」欲意謂含有兩個稠合環且由碳原子組成的穩定9或10員碳環環系統。在該兩個稠合環中，一個環係與第二環稠合之苯并環；且第二環係5或6員飽和、部分不飽和或不飽和碳環。雙環碳環基可在產生穩定結構之任何碳原子處連接至其側基。本文所述之雙環碳環基可在任何碳上經取代，只要所得化合物穩定。雙環碳環基之實例係(但不限於)萘基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基及茛滿基。

「芳基」係指單環或雙環芳族烴，包括例如苯基及萘基。芳基部分已為人所熟知且描述於例如Lewis, R.J.編, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 第15版, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007)。「C₆₋₁₀芳基」係指苯基及萘基。

如本文所使用，術語「苯甲基」係指一個氫原子經苯基置換的甲基。

如本文中所使用，術語「雜環」、「雜環基」或「雜環基團」欲意謂穩定的3、4、5、6或7員單環或雙環，或7、8、9、10、11、12、13或14員多環雜環，該多環雜環係飽和、部分不飽和或完全不飽和的且含有碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子；且包括其中任何上文所定義之雜環與苯環稠合的任何多環基團。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即，N→O及S(O)_p，其中p係0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(亦即，N或NR，其中R係H或另一取代基(若定義))。雜環可在產

生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基。若所得化合物穩定，則本文中描述之雜環可在碳原子或氮原子上經取代。雜環中之氮可視情況經四級銨化。當雜環中之S及O原子總數超過1時，則此等雜原子較佳彼此不相鄰。雜環中S及O原子之總數較佳不超過1。當使用術語「雜環」時，其意欲包括雜芳基。

雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、氮雜環丁烷基、吡辛因基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、哌烷基、哌烯基、吡啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋咕基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、咪唑并吡啶基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛紅醯基、異苯并呋喃基、異哌烷基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噁唑基、異噁唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、𧄾啉基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啉基𧄾啉基、脰吲哚基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁噻基、啡噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、向日葵基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡嗪基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、噻嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、吡咯基、2-吡咯啉酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹啉基、𦉳啉基、四唑基、四氫

呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗪基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及吡基。亦包括含有例如以上雜環之稠環及螺環化合物。

5至10員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑啶基、吡啶基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、羧吡啶基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、靛紅醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、異噁唑并吡啶基、噻唑啉基、噻啉基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡啶并吡啶基。

5員至6員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑啶基、吡啶基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。亦包括含有例如以上雜環之稠環及螺環化合物。

如本文所使用，術語「雙環雜環」或「雙環雜環基」意欲意謂含有兩個稠合環且由碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子組成的穩定9員或10員雜環系統。在該兩個稠合環中，一個環係5或6員單環芳族環，其包含5員雜芳基環、6員雜芳基環或苯并環，各自

與第二環稠合。第二環係5員或6員單環，其為飽和、部分不飽和或不飽和的且包含5員雜環、6員雜環或碳環(其限制條件為，當第二環係碳環時，第一環不為苯并環)。

雙環雜環基可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基。若所得化合物穩定，則本文所描述之雙環雜環基可在碳原子或氮原子上經取代。當雜環中之S及O原子總數超過1時，則此等雜原子較佳彼此不相鄰。雜環中S及O原子之總數較佳不超過1。

雙環雜環基之實例係(但不限於)喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、喹啉基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、2,3-二氫-苯并呋喃基、吡啶基、1,2,3,4-四氫喹啉基及1,2,3,4-四氫喹啉基。

如本文中所使用，術語「芳族雜環基」或「雜芳基」欲意謂包括至少一個諸如硫、氧或氮之雜原子環成員的穩定單環及多環芳族烴。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、異噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻二唑基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并二氧雜環戊基及苯并二噁烷。雜芳基經取代或未經取代。氮原子經取代或未經取代(亦即，N或NR，其中R係H或另一取代基(若經定義))。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即，N→O及S(O)_p，其中p係0、1或2)。

5至6員雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑啉基、四唑基、異噁唑基、噁唑

基、噁二唑基、噁唑啉基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。

橋接環亦包括在雜環之定義中。當一或多個、較佳一至三個原子(亦即，C、O、N或S)連接兩個不相鄰碳或氮原子時，存在橋接環。橋接環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及一個碳-氮基團。應注意，橋鍵始終將單環狀環轉化成三環狀環。當環橋接時，關於該環所述之取代基亦可存在於橋上。

術語「相對離子」用於表示帶負電物種，諸如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根；或帶正電物種，諸如鈉(Na⁺)、鉀(K⁺)、銨(R_nNH_m⁺，其中n=0-4且m=0-4)；及其類似物。

當在環結構內使用虛線環時，此表明該環結構可為飽和、部分飽和或不飽和的。

如本文所使用，術語「胺保護基」意謂有機合成領域中已知之用於保護胺基的任何基團，其對酯還原劑、二取代之肼、R⁴-M及R⁷-M、親核試劑、肼還原劑、活化劑、強鹼、位阻胺鹼及環化劑具有穩定性。符合此等標準之此類胺保護基包括列於以下中之胺保護基：Wuts, P.G.M.等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007)及 *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, 第3卷, Academic Press, New York (1981)，其揭示內容以引用的方式併入本文中。胺保護基之實例包括(但不限於)以下：(1)醯基型，諸如甲醯基、三氟乙醯基、酞醯基及對甲苯磺醯基；(2)芳族胺基甲酸酯型，諸如苯甲氧羰基(Cbz)及經取代之苯甲氧羰基、1-(對聯二苯)-1-甲基乙氧羰基及9-芴基甲氧羰基(Fmoc)；(3)脂族胺基甲酸酯型，諸如第三丁氧羰基(Boc)、乙氧羰基、二異丙基甲氧羰

基及烯丙氧羰基；(4)環烷基胺基甲酸酯型，諸如環戊基氧基羰基及金剛烷氧羰基；(5)烷基型，諸如三苯甲基及苯甲基；(6)三烷基矽烷，諸如三甲基矽烷；(7)含硫醇型，諸如苯硫基羰基及二硫雜丁二醯基；及(8)烷基型，諸如三苯甲基、甲基及苯甲基；及經取代之烷基型，諸如2,2,2-三氯乙基、2-苯乙基及第三丁基；及三烷基矽烷型，諸如三甲基矽烷。

如本文中所提及，術語「取代」意謂至少一個氫原子經非氫基團置換，其限制條件為維持正常價數且取代產生穩定化合物。如本文所使用，環雙鍵係在兩個相鄰環原子之間形成的雙鍵(例如C=C、C=N或N=N)。

在本發明化合物上存在氮原子(例如胺)的情況下，此等氮原子可藉由氧化劑(例如mCPBA及/或過氧化氫)處理而轉化成N-氧化物，得到本發明其他化合物。因此，所顯示及所要求之氮原子視為涵蓋所顯示之氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

當任何變數在任何組分或化合物之式中出現超過一次，則其在每次出現時的定義與其在其他每次出現時的定義無關。因此，舉例而言，若顯示基團經0至3個R取代，則該基團可視情況經至多三個R基團取代，且R在每次出現時獨立地選自R之定義。

當顯示連至取代基之鍵與連接環中兩個原子之鍵交叉時，則此取代基可鍵接至該環上之任何原子。若所列取代基未指示此取代基鍵結至指定式化合物之其餘部分的原子，則此取代基可經由此取代基中的任何原子鍵結。

取代基及/或變數之組合僅當此等組合產生穩定化合物時才容許。

短語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適與人類及動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應及/或其

他問題或併發症，與合理效益/風險比相匹配之化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物的衍生物，其中母化合物藉由製備其酸鹽或鹼鹽而改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性基團(諸如胺)之礦物酸鹽或有機酸鹽；以及酸性基團(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽。醫藥學上可接受之鹽包括由例如無毒無機酸或有機酸形成的母化合物之習知無毒鹽或季銨鹽。舉例而言，此類習知無毒鹽包括衍生自無機酸之鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及由有機酸製備之鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、帕莫酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羥乙基磺酸，及其類似物。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可由含有鹼性或酸性部分之母化合物藉由習知化學方法合成。一般而言，此等鹽可藉由此等化合物之游離酸或游離鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈較佳。適合鹽之清單見於 Allen, Jr., L.V. 編, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 22 版, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

另外，式I之化合物可具有前藥形式。在活體內轉化而得到生物活性藥劑(亦即，式I化合物)的任何化合物係在本發明之範疇及精神內的前

藥。各種形式之前藥係在此項技術中熟知的。關於此類前藥衍生物之實例，參見：

- a) Bundgaard, H. 編, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), 及 Widder, K. 等人 編, *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985) ;
- b) Bundgaard, H., 第 5 章, 「Design and Application of Prodrugs」, Krosgaard-Larsen, P. 等人 編, *A Textbook of Drug Design and Development*, 第113-191頁, Harwood Academic Publishers (1991) ;
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992) ;
- d) Bundgaard, H. 等人, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988) ;
- e) Kakeya, N. 等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984) ; 及
- f) Rautio, J. 編, *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, 第47卷, Wiley-VCH (2011)。

含有羧基的化合物可形成生理學上可水解之酯，其充當在體內水解而產生式I化合物本身的前藥。此類前藥較佳經口投與，因為在許多情況下水解主要在消化酶之影響下發生。在酯本身具有活性的情況下或在血液中發生水解的彼等情況下，可使用非經腸投藥。式I化合物之生理學上可水解之酯的實例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、苧滿基、苯二甲醯基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷醯氧基-C₁₋₆烷基(例如乙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基或丙醯氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰氧基-C₁₋₆烷基(例如甲氧基羰氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基、甘胺醯氧基甲基、苯基甘胺醯氧基甲基、(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基)，及用於例如青黴素(penicillin)及頭孢菌素(cephalosporin)技術中的其他熟知之生理學上可

水解之酯。此類酯可藉由此項技術中已知之習知技術來製備。

前藥之製備係此項技術中熟知的且描述於例如 King, F.D. 編, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (第2版, 再版(2006)) ; Testa, B. 等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G. 編, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第3版, Academic Press, San Diego, CA (2008)。

本發明意欲包括存在於本發明化合物中之原子的所有同位素。同位素包括原子數相同但質量數不同之彼等原子。作為一般實例且非限制性地, 氫之同位素包括氕及氘。氕在其核中具有一個質子及一個中子, 且質量係普通氫之兩倍。氕可由諸如「 ^2H 」或「D」之符號表示。在本文中單獨或用於修飾化合物或基團之術語「氕化」係指連接至碳之一或多個氫原子經氕原子置換。碳同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C 。

本發明之同位素標記化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法, 使用適當同位素標記之試劑代替另外使用的非標記試劑來製備。此類化合物具有多種潛在用途, 例如作為測定潛在醫藥化合物結合至標靶蛋白或受體之能力的標準品及試劑, 或用於使在活體內或活體外結合至生物受體之本發明化合物成像。

術語「溶劑合物」意謂本發明化合物與一或多個溶劑分子(不論有機或無機溶劑分子)之物理締合。此物理締合包括氫鍵結。在某些情況下, 溶劑合物將能夠分離, 例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。溶劑合物中之溶劑分子可以有序排列及/或無序排列而存在。溶劑合

物可包含化學計量或非化學計量之量的溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離之溶劑合物。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇化物、甲醇化物及異丙醇化物。溶劑化方法一般係此項技術中已知的。

如本文所使用之縮寫定義如下：「1×」表示一次，「2×」表示兩次，「3×」表示三次，「℃」表示攝氏度，「eq」表示當量，「g」表示公克，「mg」表示毫克，「L」表示公升，「mL」表示毫升，「μL」表示微升，「N」表示當量濃度，「M」表示莫耳濃度，「mmol」表示毫莫耳，「min」表示分鐘，「h」表示小時，「rt」表示室溫，「RT」表示滯留時間，「atm」表示大氣壓，「psi」表示磅/平方吋，「conc.」表示濃縮物，「aq」表示「水溶液」，「sat」或「sat'd」表示飽和，「MW」表示分子量，「mp」表示熔點，「MS」或「Mass Spec」表示質譜分析，「ESI」表示電噴霧電離質譜分析，「HR」表示高解析度，「HRMS」表示高解析度質譜分析，「LCMS」表示液相層析質譜分析，「HPLC」表示高壓液相層析，「RP HPLC」表示逆相HPLC，「TLC」或「tlc」表示薄層層析，「NMR」表示核磁共振光譜，「nOe」表示核奧氏效應(nuclear Overhauser effect)光譜分析，「¹H」表示質子，「δ」表示δ，「s」表示單峰，「d」表示二重峰，「t」表示三重峰，「q」表示四重峰，「m」表示多重峰，「br」表示寬峰，「Hz」表示赫茲，且「α」、「β」、「R」、「S」、「E」、「Z」及「ee」係熟習此項技術者所熟悉之立體化學名稱。

AcOH或HOAc	乙酸
ACN	乙腈
Alk	烷基
AlMe ₃	三甲基鋁
BBr ₃	三溴化硼
Bn	苯甲基
Boc	第三丁氧羰基
BOP試劑	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鎂

Bu	丁基
<i>i</i> -Bu	異丁基
<i>t</i> -Bu	第三丁基
<i>t</i> -BuOH	第三丁醇
Cbz	苯甲氧羰基
CDCl ₃	氘化氯仿
CD ₃ OD	氘化甲醇
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN	乙腈
CHCl ₃	氯仿
DCM	二氯甲烷
DIEA、DIPEA 或許尼	二異丙基乙胺
希氏鹼(Hunig's base)	
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
Et	乙基
Et ₃ N或TEA	三乙胺
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HCl	鹽酸
HPLC	高效液相層析
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
K ₂ HPO ₄	磷酸氫鉀
LCMS	液相層析質譜
LiHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鋰
LG	離去基團
Me	甲基
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
MsOH或MSA	甲基磺酸
NaCl	氯化鈉
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NH ₃	氨
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OAc	乙酸銨
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀(0)
PG	保護基
Ph	苯基
Pr	丙基
<i>i</i> -Pr	異丙基

<i>i</i> -PrOH或IPA	異丙醇
R _t	滯留時間
SiO ₂	二氧化矽
SFC	超臨界流體層析
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TiCl ₄	四氯化鈦
T ₃ P	1-丙烷膦酸環酐

本發明化合物可使用下文所描述之方法以及有機合成化學技術中已知之合成方法或如熟習此項技術者所瞭解之其變化形式來合成。較佳之方法包括(但不限於)下文描述之彼等方法。反應在適於所採用之試劑及物質且適合於實現轉化的溶劑或溶劑混合物中進行。熟習此項有機合成技術者應理解，分子上存在之官能基應與所提出之轉化相符。此有時需要作出判斷以修改合成步驟順序或選擇一種特定方法流程而非另一種，以便獲得所需本發明化合物。

本發明之新穎化合物可使用此部分中所述的反應及技術來製備。此外，在下文描述之合成方法之說明中，應理解所提出之所有反應條件，包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序，均選擇為熟習此項技術者容易識別之該反應之標準條件。對與反應條件相容之取代基的限制對於熟習此項技術者將為顯而易見的，且於是須使用替代方法。

合成

式(I)化合物可藉由以下流程及實施例中所描述之例示性方法以及熟習此項技術者使用之相關公開文獻程序來製備。用於此等反應之例示性試劑及程序呈現於下文及實施例中。以下方法中之保護及去保護可藉由此項技術中一般已知之程序進行(參見例如，Wuts, P.G.M.等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007))。有機合成及官能基

轉化的通用方法見於：Trost, B.M. 等人編, *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991)；Smith, M.B. 等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 第6版, Wiley & Sons, New York, NY (2007)；Katritzky, A.R. 等人編, *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 第2版, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004)；Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), 及其中的參考文獻。

一般熟習此項技術者將能夠理解，分子形式之吡啶酮可互變異構化成如以下等式所示之其酮基及烯醇形式，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如上所定義，本發明意欲涵蓋所有可能的互變異構體，即使是結構僅描繪其中之一時亦如此。



分析型LCMS方法之說明：

方法A：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18， 2.1×50 mm， $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5:95 ACN:含10 mM NH_4OAc 之水；移動相B：95:5 ACN:含10 mM NH_4OAc 之水；溫度： 50°C ；梯度：3分鐘內0-100% B，隨後100% B下保持0.75分鐘；流量：1.11 mL/min；偵測：220 nm下之UV。

方法B：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18， 2.1×50 mm， $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5:95 ACN:含0.1% TFA之水；移動相B：95:5 ACN:

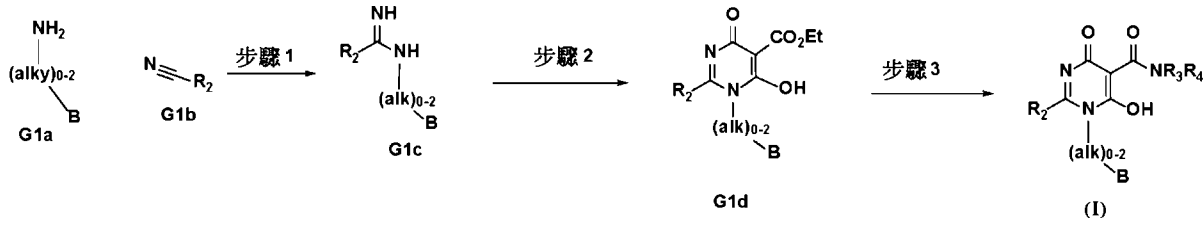
含0.1% TFA之水；溫度：50℃；梯度：3分鐘內0-100% B，隨後在100% B下保持0.75分鐘；流量：1.11 mL/min；偵測：220 nm下之UV。

方法C：管柱：PHENOMENEX® Luna 3 μm C18 (2.0 × 30 mm)；移動相A：10:90甲醇:含0.1% TFA之水；移動相B：90:10 MeOH:含0.1% TFA之水；梯度：2分鐘內0-100% B，隨後在100% B下保持1分鐘；流量：1 mL/min；偵測：220 nm下之UV。

方法D：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm顆粒；移動相A：含0.1% TFA之水；移動相B：含0.1% TFA之ACN；梯度：1分鐘內2-98% B，隨後在98% B下保持0.5分鐘；流量：0.8 mL/min；偵測：220 nm下之UV。

一般流程

流程1



步驟1描述由式G1a之化合物藉由經式G1b之腈在路易斯酸(Lewis acid) (如AlMe₃或TMSOTf)存在下醯化來製備式G1c之化合物。較佳之溶劑係非質子溶劑(諸如甲苯及其類似物)。

步驟2描述由式G1c之化合物藉由與甲烷三甲酸三乙酯在存在或不存在鹼下縮合來製備式G1d之嘧啶化合物。較佳之溶劑為非質子溶劑(如甲苯及二甲苯)。較佳的鹼係三級胺(諸如TEA、DIEA及類似物)及鹼金屬醇鹽(諸如乙醇鈉及類似物)。縮合亦可利用TMSCl在諸如1,2-二氯乙烷之較佳溶劑中實現。

步驟3描述藉由式G1d之化合物之酯轉化成醯胺(NR₃R₄)來製備式(I)之化合物。式G1d之化合物向式(I)之化合物之轉化可以由胺(NR₃R₄)在路易斯酸(例如AlMe₃或Zr(OtBu)₄)存在下，在添加或不添加偶合劑(例如HOAt)情況下於諸如甲苯之溶劑中實現。

IV. 生物學

APJ受體在1993年發現為孤兒G蛋白偶合受體(GPCR)，且隨後發現其將愛帕琳肽識別為其內源性配位體。其屬於A類GPCR且具有經典的7-跨膜結構域結構，展現與血管收縮素AT1受體最大之序列同源性(有關評述，參見Pitkin, S.L.等人, *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342 (2010))。APJ在多種周邊組織及CNS中表現，且在胎盤、心肌、血管內皮細胞、平滑肌細胞以及心肌細胞中具有相對較高之表現(Kleinz, J.M.等人, *Pharmacol. Ther.*, 107(2):198-211(2005))。愛帕琳肽最初在牛胃提取物中鑑別到且到目前為止仍為唯一已知的APJ受體之內源性配位體及促效劑(Tatemoto, K.等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 255:471-476 (1998))。愛帕琳基因之組織表現密切地反映出APJ表現模式且已假定其以自分泌或旁分泌方式起作用，常常藉由參照「愛帕琳-APJ系統」來例示。愛帕琳基因編碼77個胺基酸的前驅肽，其裂解以形成成熟之分泌肽，進一步進行蛋白水解裂解，形成更短的C末端片段。愛帕琳-36、愛帕琳-17及愛帕琳-13表示主要活性形式，其中愛帕琳-13之焦麩胺酸鹽化形式係存在於心臟組織中之最穩定且最為常見之形式(Maguire, J.J.等人, *Hypertension*, 54(3):598-604 (2009))。愛帕琳在循環中具有極短的半衰期，估計小於5分鐘(Japp, A.G.等人, *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010))。

已知APJ受體之活化以百日咳毒素敏感性方式抑制毛喉素(forskolin)

刺激之環AMP (cAMP)之含量，指示偶合至Gi蛋白。據報導，在cAMP分析中，愛帕琳之結合親和力及EC₅₀值係在亞奈莫耳濃度範圍內(有關評述，參見Pitkin, S.L.等人, *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342(2010))。除cAMP抑制以外，APJ受體活化亦引起β-抑制蛋白募集、受體內化及胞外調控激酶(ERK)之活化(有關評述，參見Kleinz, J.M.等人, *Pharmacol. Ther.*, 107(2):198-211 (2005))。目前尚不清楚此等信號傳導機制中促進愛帕琳之下游生理作用調節之機制。已顯示APJ受體與AT1受體相互作用。雖然愛帕琳不結合AT1且血管收縮素II不結合APJ，但據假定愛帕琳之某些生理作用至少部分經由血管收縮素II之功能性拮抗作用及AT1受體路徑介導(Chun, A.J.等人, *J. Clin. Invest.*, 118(10):3343-3354 (2008))。

在作為實例給出且不意欲作為限制的以下類別中之一或多者中發現與已知HF治療劑相比較具有有利且改善之特徵的化合物亦係合乎需要且較佳的：(a)藥物動力學特性，包括口服生物可用性、半衰期及清除率；(b)醫藥特性；(c)劑量要求；(d)降低血液藥物濃度峰谷特徵之因素；(e)增加受體處活性藥物之濃度之因素；(f)降低臨床藥物-藥物相互作用之傾向之因素；(g)降低不良副作用之可能性之因素，包括相對於其他生物標靶之選擇性；及(h)改善之治療指數。

如本文所使用，術語「患者」涵蓋所有哺乳動物物種。

如本文中所使用，術語「個體」係指可能得益於APJ促效劑治療的任何人類或非人類生物體。例示性個體包括有發生以下之風險因素之任何年齡的人類：心臟衰竭及其後遺症、心絞痛、局部缺血、心臟缺血、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形再狹窄、高血壓、糖尿病之血管併發症、肥胖症或內毒素血症、中風以及動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、急性冠狀動脈

症候群及/或血脂異常。

如本文中所使用，「治療(treating或treatment)」涵蓋治療哺乳動物，尤其人類之疾病狀態且包括：(a)抑制該疾病狀態，亦即，阻止其發生；及/或(b)緩解該疾病狀態，亦即，使該疾病狀態消退。

如本文所使用，「預防」涵蓋哺乳動物，尤其人類之亞臨床疾病狀態之預防性治療，旨在降低臨床疾病狀態之發生概率。患者係基於已知罹患臨床疾病狀態之風險相較於一般群體增加的因素而選擇用於預防療法。

「預防」療法可分成(a)初級預防及(b)二次預防。初級預防定義為在尚未呈現臨床疾病狀態之個體中之治療，而二次預防定義為防止相同或類似臨床疾病狀態之第二次出現。

如本文所使用，「風險降低」涵蓋降低發生臨床疾病狀態之發生率的療法。因而，初級及二次預防療法係風險降低之實例。

「治療有效量」意欲包括當單獨或以組合方式投與以調節APJ及/或預防或治療本文所列病症時有效的本發明化合物的量。當應用於組合時，該術語係指產生預防或治療作用的活性成分的組合量，無論以組合方式依序抑或同時投與。

A. 分析方法

細胞內cAMP積累分析

使用穩定表現人類APJ受體之HEK293細胞評估化合物之活性。將培養細胞剝離且使其再懸浮於cAMP均質時差式螢光(HTRF)分析緩衝液(Cisbio；目錄號62AM4PEJ)中。根據製造商提供之分析方案，在384孔分析盤(Perkin-Elmer；目錄號6008289)中進行分析。將化合物以及含有0.2 nM IBMX及2 μ M毛喉素之分析緩衝液的連續稀釋液添加至含有5,000個

細胞之各孔中且在室溫下培育30分鐘。隨後將cAMP D2試劑添加於溶解緩衝液中，之後添加EuK抗體(Cisbio；目錄號62AM4PEJ)且培育60分鐘。使用螢光計量測螢光發射比。藉由使用已知cAMP濃度自標準曲線外推來計算細胞內cAMP濃度(化合物刺激的對毛喉素介導之cAMP產生的抑制)。藉由將資料擬合成具有可變斜率之S形濃度-反應曲線來獲得EC₅₀值。每種化合物對毛喉素誘導之cAMP含量的最大可實現抑制(Y_{max})表示為使用焦麩胺酸鹽化愛帕琳-13 ((Pyr1)愛帕琳-13)肽獲得的相對抑制百分比，其設定成100%。

在以上所描述之APJ活體外分析中測試以下所揭示之實例，且發現其具有人類APJ環AMP(hcAMP)活性。每種化合物之EC₅₀值在實例描述結束時呈現。

本發明化合物具有作為APJ受體促效劑之活性，且因此可用於治療與APJ活性相關之疾病。因此，本發明化合物可投與至哺乳動物、較佳人類以用於治療多種病狀及病症，包括(但不限於)治療、預防或減緩以下之進展：心臟衰竭、冠狀動脈疾病、周邊血管疾病、動脈粥樣硬化、糖尿病、代謝症候群及其後遺症、高血壓、肺高血壓、腦血管病症、心房顫動、心絞痛、局部缺血、中風、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、再灌注損傷、血管成形再狹窄、糖尿病之血管併發症及肥胖症。

藉由以上所描述之分析測定的本發明之例示性化合物之生物活性在各實例結束時展示。APJ cAMP EC₅₀效力範圍如下：A = 0.01-10 nM；B = 10.01-100 nM；C = 100.01-300 nM。

V. 醫藥組合物、調配物及組合

本發明化合物可藉由任何適合之手段投與以用於本文所描述之任何

用途，例如經口，諸如錠劑、膠囊(其各自包括持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、散劑、顆粒劑、酏劑、酊劑、懸浮液(包括奈米懸浮液、微米懸浮液、噴霧乾燥之分散液)、糖漿及乳液；舌下；經頰；非經腸，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射，或輸注技術(例如無菌可注射水溶液或非水溶液或懸浮液)；經鼻，包括向鼻膜投與，諸如藉由吸入噴霧；表面，諸如以乳膏或軟膏形式；或經直腸，諸如以栓劑形式。其可以單獨投與，但一般將與基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇的醫藥載劑一起投與。

術語「醫藥組合物」意謂包含本發明化合物與至少一種額外醫藥學上可接受之載劑之組合的組合物。「醫藥學上可接受之載劑」係指此項技術中一般公認的用於向動物(尤其哺乳動物)遞送生物活性劑之介質，取決於投與模式之性質及劑型，包括亦即，佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調控劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及施配劑。

醫藥學上可接受之載劑係根據在一般技術者範圍內的許多因素調配。此等因素包括(但不限於)：所調配之活性劑的類型及性質；欲投與含該藥劑之組合物的個體；組合物之預期投與途徑；以及作為標靶之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質，以及多種固體及半固體劑型。除活性劑以外，此類載劑可包括多種不同成分及添加劑，此類額外成分係出於一般技術者熟知之多種原因(例如使活性劑、黏合劑穩定等)包括於調配物中。對適合醫藥學上可接受之載劑及涉及其選擇之因素的描述見於多種容易獲得之來源，例如 Allen, Jr., L.V. 等人，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volumes), 第22版，

Pharmaceutical Press (2012)。

本發明化合物之劑量方案當然將取決於已知因素而變化，諸如具體試劑的藥效學特徵及其投與模式及投與途徑；接受者的物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病狀及體重；症狀之性質及程度；同時發生的治療的種類；治療頻率；投與途徑，患者之腎及肝功能，及所希望之作用。

藉助於一般指導，各活性成分在用於所指示作用時的每日口服劑量將在每天約0.001至約5000 mg之間，較佳每天約0.01至約1000 mg之間，且最佳每天約0.1至約250 mg之間之範圍內。靜脈內投與時，在恆定速率輸注期間最佳劑量將在每分鐘約0.01至約10 mg/kg之範圍內。本發明化合物可以單次日劑量投與，或總日劑量可以每天兩次、三次或四次之分次劑量投與。

化合物通常以與針對預期投與形式(例如口服錠劑、膠囊、酏劑及糖漿)適當選擇且與習知醫藥實踐相符的適合醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)之混合物形式投與。

適於投與之劑型(醫藥組合物)可含有每劑量單位約1毫克至約2000毫克之活性成分。在此等醫藥組合物中，活性成分通常按該組合物之總重量計將以約0.1-95重量%之量存在。

用於經口投與之典型膠囊含有至少一種本發明化合物(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。使混合物通過60目篩且裝入1號明膠膠囊中。

藉由將至少一種本發明化合物(250 mg)無菌置入小瓶中，無菌冷凍-乾燥及密封來製造典型可注射製劑。對於使用，將小瓶之內含物與2 mL生理食鹽水混合以產生可注射製劑。

本發明範疇內包括醫藥組合物，其包含單獨或與醫藥載劑組合的治療有效量之作為活性成分之至少一種本發明化合物。視情況，本發明化合物可單獨使用，與本發明之其他化合物組合使用或與一或多種其他治療劑，例如用於治療心臟衰竭之藥劑或其他醫藥活性物質組合使用。

本發明化合物可與其他APJ促效劑或一或多種適用於治療前述病症的其他適合治療劑組合使用，該等治療劑包括：用於治療心臟衰竭之藥劑、抗高血壓劑、抗動脈粥樣硬化劑、抗脂質異常劑、抗糖尿病劑、抗高血糖劑、抗高胰島素血症劑、抗血栓劑、抗視網膜病劑、抗神經病劑、抗腎病劑、抗局部缺血劑、抗肥胖劑、抗高脂質血症劑、抗高甘油三酯血症劑、抗高膽固醇血症劑、抗再狹窄劑、抗胰臟劑、降脂劑、厭食劑、記憶增強劑、抗癡呆劑、認知促進劑、食慾抑制劑及用於治療周邊動脈疾病之藥劑。

本發明化合物可與選自以下治療劑中之一或多種、較佳一至三種的額外治療劑組合使用以治療心臟衰竭及冠狀動脈疾病：ACE抑制劑、 β -阻斷劑、利尿劑、鹽皮質素受體拮抗劑、腎素抑制劑、鈣離子通道阻斷劑、血管收縮素II受體拮抗劑、硝酸鹽、洋地黃化合物、心肌收縮劑及 β -受體促效劑、抗高脂質血症劑、血漿HDL升高劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑(諸如HMG CoA還原酶抑制劑)、LXR促效劑、普羅布可(probucol)、雷諾昔酚(raloxifene)、菸鹼酸、菸鹼醯胺、膽固醇吸收抑制劑、膽酸錯隔劑(諸如陰離子交換樹脂或四級胺(例如，消膽胺或考來替潑(colestipol)))、低密度脂蛋白受體誘導劑、氯貝特(clofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)、苯并貝特(benzofibrate)、環丙貝特(cipofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、維生素B₆、維生素B₁₂、抗氧化劑維生素、抗糖尿病

劑、血小板凝集抑制劑、血纖維蛋白原受體拮抗劑、阿司匹林(aspirin)及纖維酸衍生物。

本發明化合物可取決於所需靶向療法而與一或多種、較佳一至三種以下抗糖尿病劑組合使用。研究表明，可藉由將第二劑添加至治療方案中而進一步改善糖尿病及高脂質血症調節。抗糖尿病劑之實例包括(但不限於)磺醯脲(諸如氯磺丙脲、甲苯磺丁尿、乙醯苯磺醯環己脲、甲磺氮卓脲、格列本脲、格列齊特(gliclazide)、格列農(glynase)、格列美脲(glimepiride)及格列吡嗪)；雙胍(諸如二甲雙胍)；噻唑啉二酮(諸如環格列酮(ciglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、曲格列酮(troglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone))及相關胰島素敏化劑，諸如PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ 之選擇性及非選擇性活化劑；脫氫表雄酮(亦稱作DHEA或其結合之硫酸酯、DHEA-SO₄)；抗糖皮質激素；TNF α 抑制劑；二肽基肽酶IV(DPP4)抑制劑(諸如西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin))；GLP-1促效劑或類似物(諸如艾塞那肽(exenatide))； α 葡萄糖苷酶抑制劑(諸如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇及伏格列波糖(voglibose))；普蘭林肽(pramlintide) (人類激素澱粉素之合成類似物)；其他胰島素促泌素(諸如瑞格列奈(repaglinide)、格列喹酮(gliquidone)及那格列奈(nateglinide))；胰島素以及以上所論述用於治療心臟衰竭及動脈粥樣硬化之治療劑。

本發明化合物可與一或多種，較佳一至三種以下抗肥胖劑組合使用，該等抗肥胖劑選自苯丙醇胺、苯丁胺、二乙胺苯丙酮、氯苯咪叻啉、氟苯丙胺、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、酚妥拉明(phentiramine)、 β_3 腎上腺素受體促效劑、諾美婷(sibutramine)、胃腸脂肪酶抑制劑(諸如羅氏鮮(orlistat)及瘦素)。用於治療肥胖症或肥胖相關病症之其他藥劑包括

神經肽Y、腸抑素、膽囊收縮素、鈴蟾素、澱粉素、組胺H₃受體、多巴胺D₂受體調節劑、黑色素細胞刺激激素、促腎上腺皮質激素釋放因子、甘丙胺素及γ氨基丁酸(GABA)。

上述其他治療劑與本發明化合物組合使用時可以例如 **Physicians' Desk Reference** (如上文所述的專利中)中所指示之量或另外由一般技術者決定的量使用。

尤其當以單個劑量單位形式提供時，組合之活性成分之間可能存在化學相互作用。因此，當本發明化合物及第二治療劑在單個劑量單位中組合時，對其進行調配以使得儘管活性成分在單個劑量單位中組合，但活性成分之間的物理接觸降至最低(亦即，降低)。舉例而言，一種活性成分可包覆腸溶包衣。藉由對活性成分之一包覆腸溶包衣，不僅可使組合之活性成分之間的接觸降至最低，而且亦可控制此等組分中之一者在胃腸道中的釋放，使得此等組分中之一者不在胃中釋放，而是在腸道中釋放。活性成分之一亦可經影響在整個胃腸道中持續釋放的物質包覆，且亦用以使組合之活性成分之間的物理接觸降至最低。此外，持續釋放組分可額外包覆腸溶包衣以使得此組分之釋放僅在腸道中發生。另一方法將涉及組合產物之調配，其中一種組分包覆持續及/或腸釋放聚合物，且另一組分亦包覆諸如低黏度級別之羥丙基甲基纖維素(HPMC)的聚合物或此項技術中已知的其他適當材料，以進一步分隔活性組分。聚合物包衣用以形成與另一組分之相互作用的額外屏障。

熟習此項技術者將容易顯而易知此等以及其他使本發明之組合產物的組分之間的接觸降至最低的方式，無論是在單個劑型中投與還是以各別形式但藉由相同方式同時投與，只要與本發明相符即可。

本發明化合物可單獨投與或與一或多種其他治療劑組合投與。「組合投與」或「組合療法」意謂本發明化合物及一或多種其他治療劑同時投與所治療之哺乳動物。當組合投與時，各組分可同時投與或以任何順序在不同時間點依序投與。因此，各組分可分開投與但時間上足夠接近，以便提供所需治療作用。

本發明化合物亦可用作涉及**APJ**受體及愛帕琳活性之測試或分析中的標準或參考化合物，例如作為品質標準品或對照物。此類化合物可以商業套組形式提供以例如用於涉及**APJ**及愛帕琳或抗心臟衰竭活性之醫藥研究。舉例而言，本發明化合物可在分析中用作參考物以使其已知活性與具有未知活性的化合物相比較。此將確保實驗者正確進行分析且提供比較基礎，當測試化合物係參考化合物之衍生物時尤其如此。當研發新分析法或方案時，可使用本發明化合物測試其效用。

本發明化合物亦可用於涉及**APJ**及愛帕琳之診斷分析中。

本發明亦涵蓋製品。如本文所使用，製品意欲包括(但不限於)套組及封裝。本發明之製品包含：(a)第一容器；(b)位於第一容器內之醫藥組合物，其中該組合物包含第一治療劑，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式；及(c)陳述醫藥組合物可用於治療及/或預防與**APJ**及愛帕琳相關之多種疾病或病症(如先前所定義)之藥品說明書。在另一實施例中，藥品說明書陳述醫藥組合物可與第二治療劑組合使用(如先前所定義)以治療及/或預防與**APJ**及愛帕琳相關之多種疾病或病症。製品可進一步包含：(d)第二容器，其中組分(a)及(b)位於第二容器中，且組分(c)位於第二容器中或外部。位於第一及第二容器內意謂各別容器將物品保持在其邊界內。

第一容器係用於容納醫藥組合物之盛器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶、罐、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如對於乳膏製劑)或任何其他用於製造、容納、儲存或分配醫藥產品之容器。

第二容器係用於保持第一容器及視情況存在之藥品說明書的容器。第二容器之實例包括(但不限於)盒(例如卡紙板或塑膠盒)、板條箱、紙盒、袋(例如紙袋或塑膠袋)、小袋及大袋。藥品說明書可經膠帶、膠、訂書釘或另一附著方法物理附著於第一容器之外部，或其可留在第二容器內部而非藉助於任何物理方式附著於第一容器。或者，藥品說明書係位於第二容器外部上。當位於第二容器之外部上時，藥品說明書較佳經膠帶、膠、訂書釘或另一附著方法物理附著。或者，其可與第二容器外部相鄰或接觸但不物理附著。

藥品說明書係敘述與位於第一容器內之醫藥組合物相關之資訊的標記、標籤、標記物等。所述資訊通常將由控管出售製品之地區的監管機構(例如美國食品與藥品管理局(United States Food and Drug Administration))決定。較佳地，藥品說明書具體敘述醫藥組合物已核准之適應症。藥品說明書可由任何材料製成，個人可自其上讀取其中或其上所含之資訊。較佳地，藥品說明書係上面已形成所需資訊(例如列印或塗覆)的可印刷材料(例如紙、塑膠、卡紙板、箔、背襯黏著劑之紙或塑膠等)。

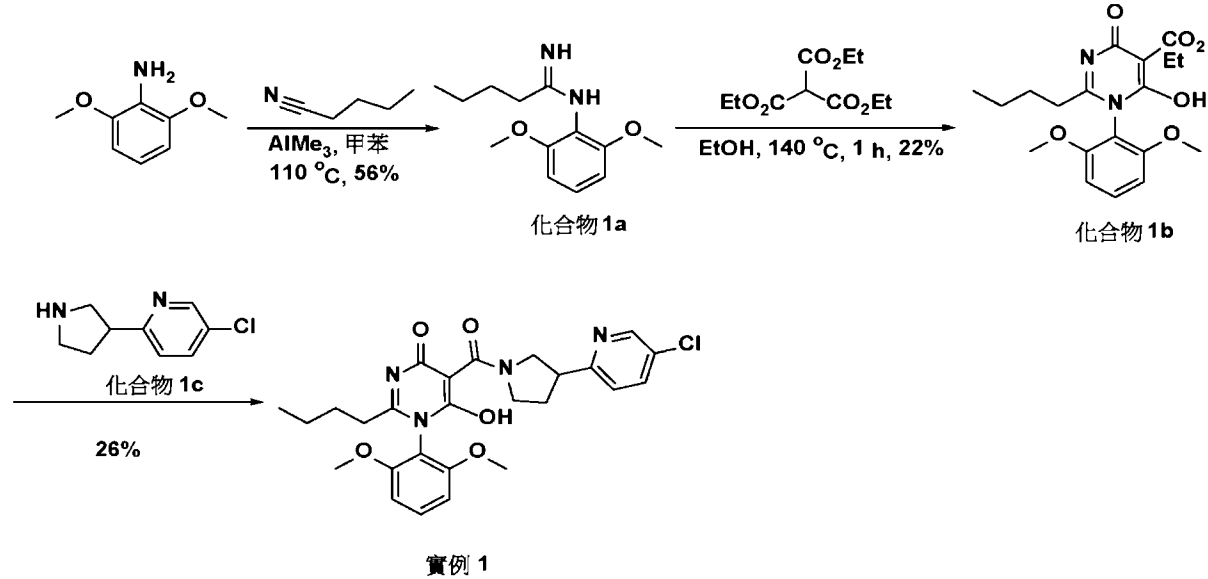
本發明之其他特徵在以下例示性實施例描述中將變得顯而易知，該等例示性實施例係出於說明本發明而給出且不欲對本發明進行限制。

VI. 實例

提供以下實例係說明性的，作為本發明之部分範疇及具體實施例且不欲限制本發明之範疇。除非另外指示，否則縮寫及化學符號具有其常見及慣用含義。除非另外指示，否則本文所述化合物已使用本文揭示之流程及其他方法製備、分離及表徵或可使用其製備。

實例1

2-丁基-5-(3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮



化合物1a. 2-(2,6-二甲氧基苯基)乙酸乙酯

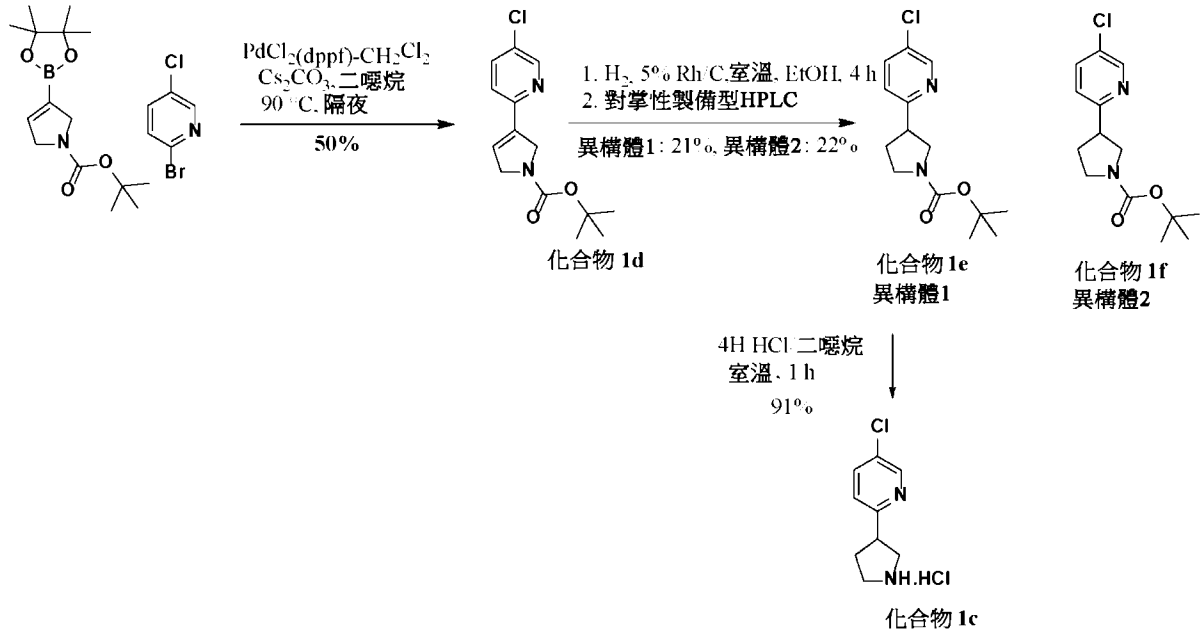
在0°C下，向處於室溫之戊腈(310 mg，3.7 mmol)及2-甲氧基-6-甲基苯胺(518 mg，3.40 mmol)於甲苯(13 mL)中之溶液中添加三甲基鋁之甲苯溶液(1.7 mL，3.4 mmol)。反應混合物在110°C下加熱1小時。冷卻之反應混合物用羅謝爾氏鹽(Rochelle's salt)飽和溶液 (5 mL)淬滅並在室溫下攪拌30分鐘。反應混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用20-100% EtOAc/含0.5% Et₃N之己烷溶離進行純化，得到呈褐色油狀之化合物1a (450 mg，56%)。LCMS (方法D)滯留時間 = 0.65 min, *m/z* = 237.1

(M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.88 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.68 - 3.89 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.33 (br. s., 2H), 1.84 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.24 (m, 2H), 0.89 (br. s., 3H)。

化合物1b. 2-丁基-1-(2, 6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯

在微波反應器中，將1a (500 mg, 2.1 mmol)及甲烷三甲酸三乙酯 (590 mg, 2.5 mmol)於甲苯(12 mL)中之混合物在140℃下加熱1小時。減壓濃縮反應混合物且殘餘物藉由矽膠層析法，用0-100% EtOAc/DCM分離進行純化，得到呈褐色固體狀之化合物1b (170 mg, 22%)。LCMS (方法D)滯留時間 = 0.87 min, *m/z* = 377.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.39 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.40 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.49 - 2.18 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.29 - 1.12 (m, 2H), 0.79 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

化合物1c. 5-氯-2-(吡咯啶-3-基)吡啶



化合物1d. 3-(5-氯吡啶-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯

使3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(可商購, 106 mg, 0.360 mmol)、2-溴-5-氯吡啶(76 mg, 0.40 mmol)、碳酸鉍(350 mg, 1.10 mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (18 mg, 0.022 mmol)於二噁烷(2.4 mL)及水(0.5 mL)中之混合物脫氣並在90℃下加熱14小時。混合物用EtOAc稀釋, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並減壓濃縮。殘餘物經歷矽膠層析, 用0-100% EtOAc/己烷溶離, 得到呈黃色固體狀之1d (50 mg, 0.18 mmol, 50%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 - 8.41 (m, 1H), 7.82 - 7.57 (m, 1H), 7.40 - 7.16 (m, 1H), 6.60 - 6.32 (m, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 9H)。

化合物1e及1f. 3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在氫氣氛圍(氣球)下, 將1d (530 mg, 1.90 mmol)及5% Rh/C (390 mg, 0.190 mmol)於EtOH (8 mL)中之混合物攪拌4小時。混合物經矽藻土過濾且減壓濃縮。殘餘物使用以0-100% EtOAc/己烷溶離之矽膠層析法, 隨後對掌性SFC製備型HPLC (管柱: Chiralpak IC, 30 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% IPA/0.1%DEA/90% CO₂; 流動條件: 85 mL/min, 150巴, 40℃; 波長: 220 nm)純化, 得到化合物1e (稱為異構體1: 110 mg, 21%產率)。峰1滯留時間 = 11.87及化合物1f (稱為異構體2, 118 mg, 22%產率)。峰2滯留時間 = 13.24 (Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% IPA/0.1%DEA/90% CO₂; 流動條件: 2.0 mL/min, 150巴, 40℃; 波長: 220 nm。LCMS (方法B) Rt = 0.96 min, m/z = 283.2 (M+H)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.52 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.29 (m, 5H), 2.34 -

2.05 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 9H)。

化合物1c. 3-(5-氯吡啶-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯 (HCl鹽)

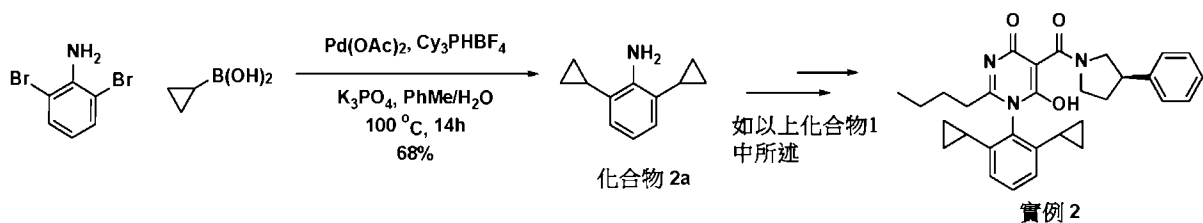
在室溫下，將化合物1e (110 mg, 0.38 mmol)及4N HCl/二噁烷(1.0 mL, 4.0 mmol)攪拌5小時。混合物用乙醚稀釋，且藉由過濾收集固體，得到呈白色固體狀之化合物1c (89 mg, 0.35 mmol, 91%產率)。LCMS (方法B) $R_t = 0.47$ min, $m/z = 183.1$ (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.24 - 6.97 (m, 1H), 6.83 - 6.56 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.54 (br. s., 2H), 1.85 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.14 (m, 1H)。

實例1. 2-丁基-5-(3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮

將化合物1b (15 mg, 0.040 mmol)、化合物1c (10 mg, 0.040 mmol)及DIEA (0.021 mL, 0.12 mmol)之混合物溶解於EtOH (0.5 mL)中，在160℃下加熱1.5小時。實例1藉由製備型HPLC分離(5.3 mg, 10 μ mol, 26%產率)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (br. s., 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.52 - 7.27 (m, 2H), 6.83 (br. s., 2H), 3.99 - 3.45 (m, 5H), 2.51 (br. s., 6H), 2.22 (br. s., 4H), 1.42 (br. s., 2H), 1.22 - 1.10 (m, 2H), 0.70 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。LCMS滯留時間 = 0.78 min, (M+H)⁺ = 513.3。(BEH C18, 1.5×50 mm, 流動速率2 mL/min, 2-98% ACN/水/ 0.2% TFA梯度1分鐘)。人類APJ cAMP EC₅₀效力範圍A。

實例2

(R)-2-丁基-1-(2,6-二環丙基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮



實例2a. 2,6-二環丙基苯胺

用氫氣使2,6-二溴苯胺(0.50 g, 2.0 mmol)、環丙基硼酸(0.70 g, 8.0 mmol)、磷酸鉀(1.7 g, 8.0 mmol)及三環己基磷(0.11 g, 0.40 mmol)於甲苯(5 mL)及水(2 mL)中之混合物脫氣，接著添加乙酸鉀(0.12 g, 0.52 mmol)。混合物在 100°C 下加熱14小時。使反應混合物冷卻並添加乙酸乙酯，且所得混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用0-50% EtOAc/己烷溶離進行純化，得到呈黃色油狀之化合物2a (240 mg, 68%)。LCMS (方法D)滯留時間 = 0.80 min, m/z = 174.2 ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.84 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.71 - 6.62 (m, 1H), 1.82 (tt, $J=8.3, 5.4$ Hz, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 4H), 0.64 - 0.53 (m, 4H)。

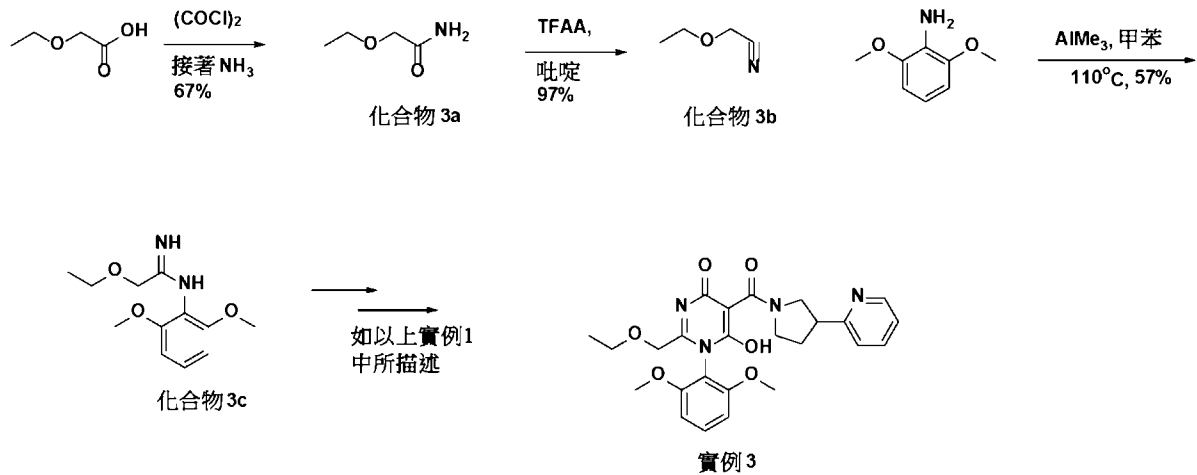
實例2. (R)-2-丁基-1-(2,6-二環丙基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮

遵循與關於化合物1所描述類似之程序，自化合物2a製備呈澄清油狀之實例2 (39%產率)。LCMS (方法A)滯留時間 = 1.05 min, m/z = 498.2 ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.37 - 7.11 (m, 6H), 6.80 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.95 - 3.22 (m, 4H), 2.39 - 2.24 (m, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.72 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 2H), 1.31 - 1.17 (m, 3H), 0.91 - 0.57 (m, 11H)。人類APJ cAMP效力範圍A。

實例3

1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-(3-(吡啶-2-基)吡咯啶-1-

羰基)嘧啶-4(1H)-酮



化合物3a. 2-乙氧基乙醯胺

在0°C下，向2-乙氧基乙酸(1.5 g，14 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加草醯氯(8.65 mL，17.3 mmol)，隨後添加DMF (2滴)。移除冷卻且反應混合物在室溫下攪拌3小時。減壓濃縮反應混合物並將其溶解於DCM (20 mL)中。小心地添加氨(20.6 mL，144 mmol) (7 M之MeOH溶液)且攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，溶解於DCM中，過濾並用DCM洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之化合物3a (1.0 g，67%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.51 (br s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.59 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物3b. 2-乙氧基乙腈

在0°C下，向化合物3a (1.0 g，9.7 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶 (1.57 mL，19.4 mmol)，隨後添加TFAA (6.85 mL，48.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。將NaHCO₃水溶液小心地添加至反應混合物中，直至達到pH = 8。反應混合物用CH₂Cl₂ (2X)萃取。合併之有機層用1N HCl洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到呈黃色液體狀之化合物3b (0.80 g，97%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ

4.24 (s, 2H), 3.66 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

化合物3c. N-(2,6-二甲氧基苯基)-2-乙氧基乙脒

在冰浴中冷卻之同時，將三甲基鋁(2 M之甲苯溶液，4.70 ml，9.40 mmol)逐滴添加至2,6-二甲氧基苯胺(1.2 g，7.8 mmol)及化合物3b (0.80 g，9.4 mmol)於甲苯(10 ml)中之溶液中。添加完成後，將反應混合物加熱至110°C並在此溫度下攪拌14小時。使反應混合物冷卻且使其在羅謝爾氏鹽飽和溶液與EtOAc之間分配。分離有機相，經MgSO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。將殘餘物添加至矽膠(120 g)管柱中並用0-20%於0.5% TEA/DCM中之20% MeOH/DCM溶離，得到呈褐色液體狀之化合物3c (1.1 g，57%)。MS $m/z = 239.0$ (M+H)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.01(t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.88 (br s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.62-3.73 (m, 2H), 1.19-1.33 (m, 3H)。

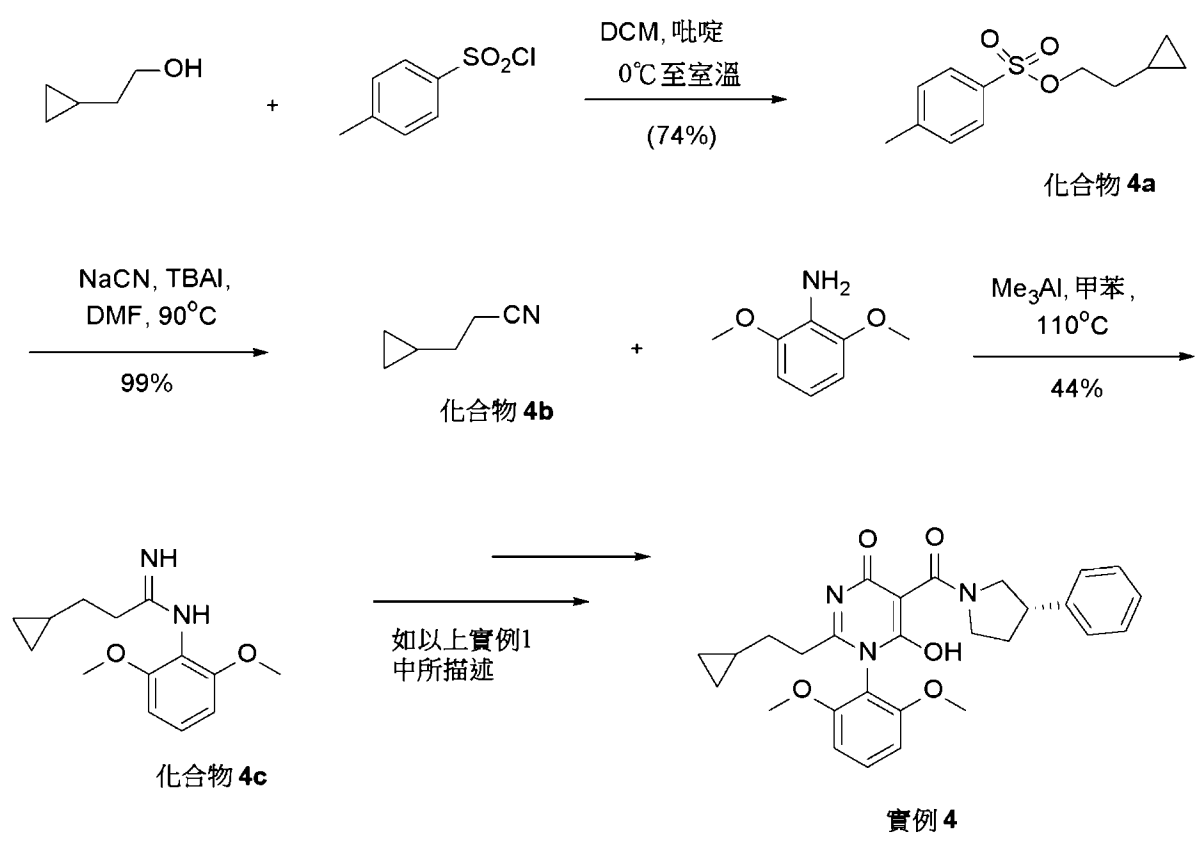
實例3.

遵循與關於實例1所描述類似之程序，由化合物3c製備出呈無色膜狀之實例3 (1.2 mg，1%)。LCMS (方法A)滯留時間 = 1.15 min, $m/z = 505.9$ (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.33 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

人類APJ cAMP效力範圍A。

實例4

(S)-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮



化合物4a. 4-甲基苯磺酸2-環丙基乙酯

在0℃下，向於DCM (15 mL)中之2-環丙基乙醇(0.98 g，11 mmol)及吡啶 (2.4 mL，30 mmol)添加4-甲基苯-1-磺醯氯(22 g，11 mmol)。移除冷卻浴且使混合物升溫至室溫，保持14小時。反應混合物用水及Et₂O稀釋且分離各相。有機相依序用水、10% HCl水溶液及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並減壓濃縮，得到呈透明無色油狀之化合物4a (2.0 g，74%)。化合物4a不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* = 241.4 (M+H)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.77 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.06 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 0.70 - 0.57 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 2H), 0.04 - -0.10 (m, 2H)。

化合物4b. 3-環丙基丙腈

向化合物4a (1.0 g，4.2 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaCN (0.60 g，13 mmol)及TBAI (0.06 g，0.2 mmol)且反應混合物在90℃下攪

拌14小時。使反應混合物冷卻至室溫，用Et₂O及鹽水稀釋且分離各相。有機相用10% LiCl水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並減壓濃縮，得到呈澄清無色油狀之化合物4b (0.39 g, 99%)，不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (氯仿-d) δ 2.27 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.34-1.46 (m, 2H), 0.62-0.74 (m, 1H), 0.34-0.45 (m, 2H), -0.05-0.04 (m, 2H)。

化合物4c. 3-環丙基-N-(2,6-二甲氧基苯基)丙脒

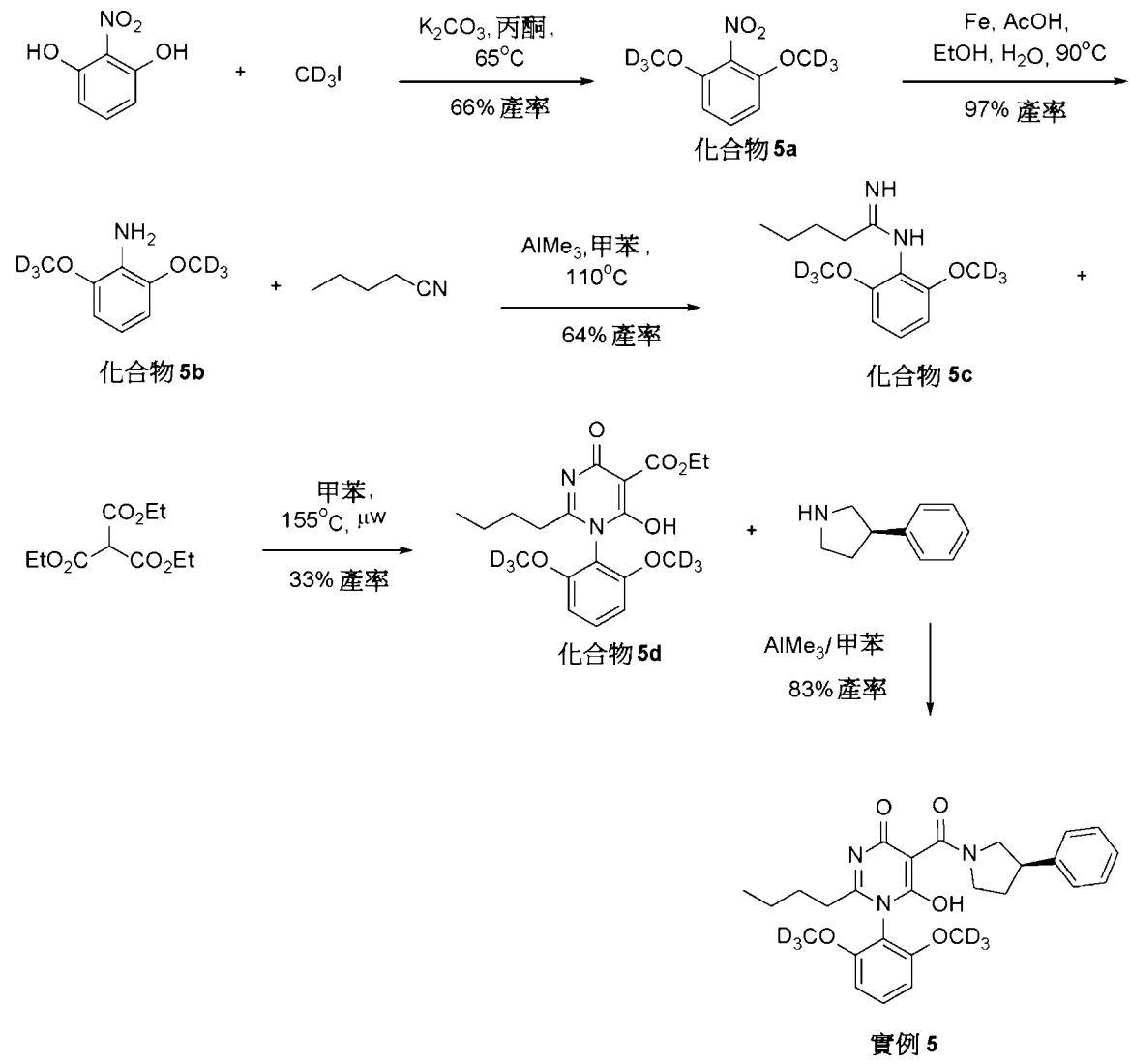
在0℃下，向化合物4b (0.37 g, 3.9 mmol)及2,6-二甲氧基苯胺(0.5 g, 3 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物中逐滴添加2M三甲基鋁之己烷溶液(2 ml, 4 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且在110℃下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫並羅謝爾氏鹽飽和水溶液及EtOAc淬滅。分離各相，水相用EtOAc萃取。合併有機相且用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用0至30%於DCM中之MeOH/0.5% TEA溶離進行純化，得到呈橙色油狀之化合物4c (0.35 g, 44%產率)。MS *m/z* = 249.4 (M+H)。¹H NMR (甲醇-d₄) δ 7.01 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.3 Hz, 2H), 2.29-2.48 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 2H), 0.78-0.93 (m, 1H), 0.44 (s, 2H), 0.02-0.16 (m, 2H)。

實例4.

遵循與關於實例1所描述類似之程序，由化合物4c製備出呈無色膜狀之實例4 (15 mg, 59%)。LCMS (方法A)滯留時間 = 1.42 min, *m/z* = 490.3 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22-7.29 (m, 1H), 7.06-7.21 (m, 4H), 6.70-6.83 (m, 2H), 3.18-3.88 (m, 14H), 2.27-2.36 (m, 3H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 1H), 0.85 (dd, J=5.85, 15.44 Hz, 6H)。人類APJ cAMP效力範圍A。

實例5

(R)-1-(2,6-雙(甲氧基-d₃)苯基)-2-丁基-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮



化合物5a. 1,3-Di[²H₃]甲氧基-2-硝基苯

向2-硝基苯-1,3-二醇(1.75 , 11.0 mmol)於丙酮(175 mL)中之溶液中添加碘甲烷-d₃ (4.9 g , 34 mmol)及K₂CO₃ (3.1 g , 23 mmol)。在65℃下攪拌反應混合物14小時。在冷卻至室溫後，減壓濃縮混合物。殘餘物用水稀釋且用EtOAc (3x)萃取。合併之萃取液用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用0至80% EtOAc/己烷溶離進行純化，得到呈淺黃色泡沫狀之化合物5a (1.4 g , 66%)。MS *m/z* = 190.4

(M+H)。¹H NMR (氯仿-d) δ 7.25 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

化合物5b. 2,6-二[²H₃]甲氧基苯胺

向化合物5a (1.4 g, 7.5 mmol)於AcOH (40 mL)、EtOH (40 mL)及H₂O (20 mL)之混合物中之溶液中逐份添加鐵(2.5 g, 45 mmol)且在90°C下攪拌反應混合物14小時。使反應混合物冷卻至室溫，倒於冰上，藉由添加固體Na₂CO₃小心地鹼化並用EtOAc (3X)萃取。合併之有機萃取液用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並減壓濃縮，得到呈深色固體狀之化合物5b (1.2 g, 97%)。化合物5a不經進一步純化即使用。MS m/z = 160.4 (M+H)。

化合物5c. N-(2,6-Di[²H₃]甲氧基苯基)戊脒

在0°C下，向化合物4b (1.2 g, 7.2 mmol)及戊腈(0.72 g, 8.6 mmol)於甲苯(11 mL)中之混合物中逐滴添加 2M三甲基鋁之己烷溶液(4.3 mL, 8.6 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並在100°C下加熱14小時。使反應混合物冷卻至室溫並用羅謝爾氏鹽飽和水溶液及EtOAc淬滅。分離各相且水相用EtOAc萃取。合併有機相並用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用0至30%於DCM中之MeOH/0.5% TEA溶離進行純化，得到呈橙色油狀之化合物5c (1.1 g, 64%)。MS m/z = 243.4 (M+H)。¹H NMR (甲醇-d₄) δ 7.01 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.40-1.53 (m, 2H), 0.96 (t, J=6.7 Hz, 3H)。

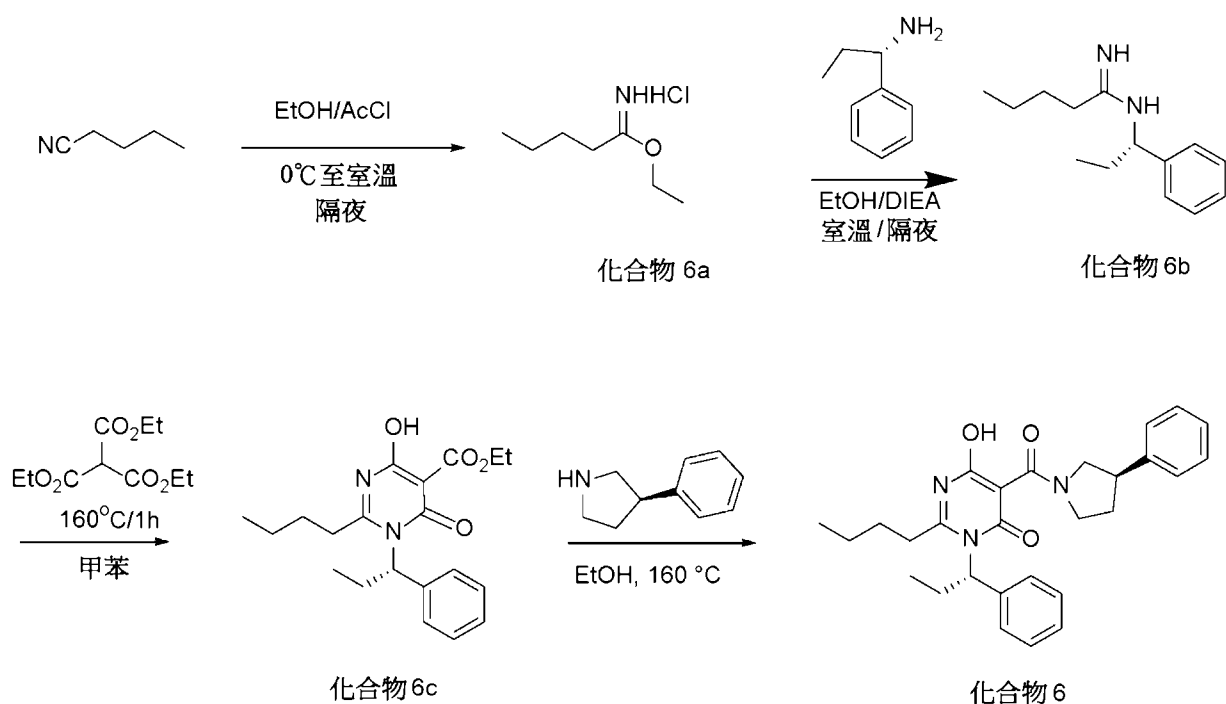
化合物5d. 2-丁基-1-(2,6-di[²H₃]甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯

在微波反應器中，將化合物5c (0.35 g, 1.4 mmol)及甲烷三甲酸三乙酯(0.50 g, 2.2 mmol)於甲苯(10 ml)中之溶液在155°C下加熱15分鐘。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由矽膠層析法，用0至100% EtOAc/己烷溶離進行純化，得到呈淺黃色固體狀之化合物5d (0.18 g, 33%)。MS m/z = 383.4 (M+H)。¹H NMR (甲醇- d_4) δ 7.88 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.73 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.72 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.16 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

實例5. (R)-1-(2,6-雙(甲氧基- d_3)苯基)-2-丁基-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮

藉由實例1中所描述之通用程序製備出化合物5 (21 mg, 83%)。LCMS (方法A) R_t = 1.44 min, m/z = 484.0 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22-7.29 (m, 1H), 7.06-7.21 (m, 4H), 6.70-6.83 (m, 2H), 3.18-3.88 (m, 14H), 2.27-2.36 (m, 3H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 1H), 0.85 (dd, $J=5.85, 15.44$ Hz, 6H)。人類APJ cAMP效力範圍A。

實例6. 2-丁基-6-羥基-3-((S)-1-苯基丙基)-5-((R)-3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮



化合物6a. 乙基戊脒鹽酸鹽

藉由冰浴將於EtOH (59.9 mL, 1030 mmol)中之戊腈(9 mL, 90 mmol)冷卻至0°C。經3小時逐滴添加AcCl (48.64 mL, 685.0 mmol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應混合物14小時。減壓濃縮所得溶液且用Et₂O (2 x)洗滌殘餘物以移除殘留HCl。使固體懸浮於200 ml Et₂O中並在4°C下儲存14小時。藉由過濾獲得呈白色固體狀之化合物6a (14 g, 85 mmol, 99%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.64 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 2H), 1.49 (t, *J*=6.2 Hz, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 0.95 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

化合物6b. (S)-N-(1-苯基丙基)戊脒

在0°C下，向化合物6a (1.35 g, 8.15 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加(S)-1-苯基丙-1-胺(0.918 g, 6.79 mmol)。在0°C至室溫間攪拌反應混合物14小時，隨後添加氨之MeOH溶液(14.55 mL, 102.0 mmol)並在室溫下攪拌2小時。濃縮反應混合物且殘餘物溶解於MeOH中並藉由製備型

HPLC純化。收集含有化合物6b之溶離份並減壓濃縮。將殘餘物溶解於DCM中並用1N NaOH洗滌。合併之有機層用鹽水洗滌且濃縮，得到呈無色油狀之化合物6b (710mg, 3.25 mmol, 47.9%產率)。MS m/z = 219 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.29 - 7.05 (m, 5H), 4.41 (br. s., 1H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 1.91 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.38 (m, 2H), 1.27 (sxt, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.83 (td, $J=7.4, 2.0$ Hz, 6H)。

化合物6c. (S)-2-丁基-4-羥基-6-側氧-1-(1-苯基丙基)-1,6-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯

在微波反應器中，將化合物6b (710 mg, 3.25 mmol)、甲烷三甲酸三乙酯(1.241 mL, 5.85 mmol)及甲苯(15 mL)之混合物在160°C下加熱1小時。將混合物冷卻至室溫並裝載至40 g ISCO管柱上，用0-70% EtOAc/DCM溶離30分鐘。收集所需溶離份並濃縮，得到化合物6c (580 mg, 1.27 mmol, 39.0%產率)。MS m/z = 359.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, 在333K下) δ 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 6.26 (br. s., 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 2.75 - 2.51 (m, 3H), 2.47 - 2.24 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 4H), 1.26 - 1.13 (m, 2H), 1.04 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。¹³C NMR (101MHz, 甲醇-d₄, 在333K下) δ 171.0, 169.5, 162.5, 140.7, 130.1, 128.7, 127.7, 93.0, 62.9, 60.3, 36.1, 30.4, 30.3, 25.7, 23.3, 14.6, 13.9, 11.5。

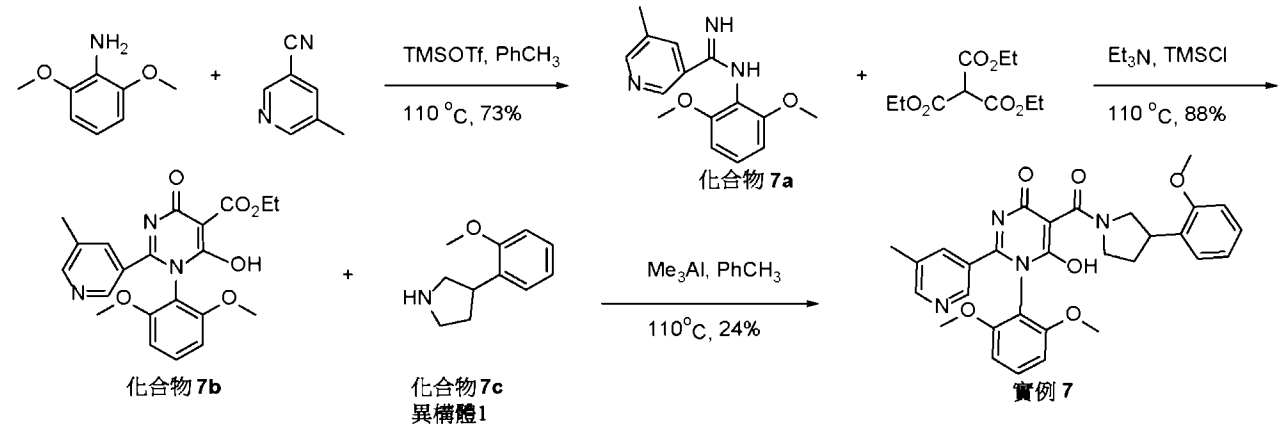
化合物6. 2-丁基-6-羥基-3-((S)-1-苯基丙基)-5-((R)-3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮

向化合物6c (50 mg, 0.139 mmol)及(R)-3-苯基吡咯啶HCl (33.3 mg, 0.181 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加DIEA (0.073 mL, 0.418

mmol)。在微波反應器中，在160℃下攪拌混合物1小時。粗樣品用MeOH稀釋並用製備型HPLC (4次注入)純化：Phenomenex AXIA Luna 75 × 30mm 5u：A：10% ACN - 90% H₂O -10mM TFA B：90% ACN - 10% H₂O - 10mM TFA，波長254 nm；流動速率40 mL/min；梯度時間10 min；0至100% B。獲得化合物6 (31 mg，0.067 mmol，48.4%產率)。LCMS (方法A) Rt = 1.75 min, MS *m/z* = 460.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d, 在333K下) δ 7.40 - 7.08 (m, 10H), 6.11 (br. s., 1H), 3.88 - 3.09 (m, 5H), 2.81 - 2.22 (m, 5H), 2.00 (quin, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.58 - 1.38 (m, 1H), 1.27 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.04 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.84 (t, *J*=6.7 Hz, 3H)。

實例7

1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-(2-甲氧基苯基)吡咯啶-1-羰基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-4(1H)-酮



化合物7a. N-(2,6-二甲氧基苯基)-5-甲基吡啶甲脒

在0℃下，向2,6-二甲氧基苯胺(0.51 g，3.3 mmol)及5-甲基菸腈(0.39 g，3.3 mmol)於甲苯(10 ml)中之溶液中逐滴添加TMS-OTf (1.2 ml，6.5 mmol)。所得混合物在0℃下攪拌10分鐘且加熱至110℃，保持2天。將反應混合物冷卻至0℃，用1N HCl (10 mL)溶液淬滅並用EtOAc稀

釋。有機層用1N HCl溶液洗滌且經硫酸鈉乾燥，傾析並濃縮，得到褐色油狀物。將殘餘物添加至矽膠(40 g)管柱中並用0-100%於DCM中之1% Et₃N/EtOAc溶離。收集溶離份，得到呈灰白色固體狀之化合物7a (0.65 g, 73%產率)。MS m/z = 272.2 (M+H)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.90 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.07 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.76 (br s, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.43 (s, 3H)。

化合物7b. 1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯

在0℃下，向化合物7a (75 mg, 0.28 mmol)及甲烷三甲酸三乙酯(96 mg, 0.42 mmol)於Et₃N (1.5 mL, 11 mmol)中之混合物中添加TMSCl (0.53 mL, 4.2 mmol)。攪拌混合物10分鐘並加熱至110℃，保持20小時。在真空中濃縮反應混合物並用EtOAc稀釋。有機層用0.1M HCl洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物添加至矽膠(12 g)管柱中並用0-100% EtOAc/己烷，接著0-100%於DCM中之1% TEA/EtOAc溶離。收集溶離份，得到呈黃色固體狀之化合物7b (100 mg, 88%產率)。MS m/z = 412.2 (M+H)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.76 (br s, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.43 (s, 3H)。

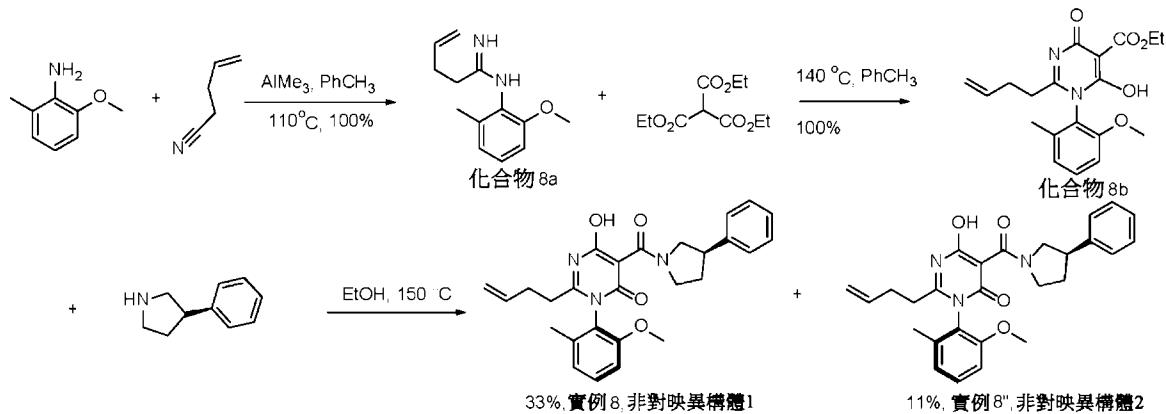
實例7. 1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-(2-甲氧基苯基)吡咯啶-1-羰基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-4(1H)-酮

向化合物7b (12 mg, 0.029 mmol)及化合物7c異構體1 (6.7 mg, 0.038 mmol)於甲苯(1 mL)中之攪拌之混合物中逐滴添加三甲基鋁(0.029 mL, 0.058 mmol)。在110℃下加熱反應混合物3小時。在真空中濃縮反應

混合物並用EtOAc/THF稀釋。有機層用飽和NH₄Cl洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物在以下條件下經由製備型LC/MS純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈：含10 mM乙酸銨之水；移動相B：95:5 乙腈：含10 mM乙酸銨之水；梯度：經19分鐘5-45% B，接著在100% B保持5分鐘；流量：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份並經由離心蒸發乾燥，得到實例7 (3.7 mg，24%)。LCMS (方法A) Rt = 1.37 min, m/z = 543.1 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27-8.29 (m, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 6.96-7.01 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.53-6.61 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 6H), 3.65-3.70 (m, 3H), 3.37-3.63 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.11-2.15 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H)。人類APJ cAMP效力範圍A。

實例8

(R)-2-(丁-3-烯-1-基)-6-羥基-3-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘓啉-4(3H)-酮，非對映異構體1及非對映異構體2



化合物8a. N-(2-甲氧基-6-甲基苯基)戊-4-脒

在冰浴中冷卻之同時，將三甲基鋁(6.6 ml，13 mmol)逐滴添加至2-甲氧基-6-甲基苯胺(1.5 g，11 mmol)及戊-4-烯腈(1.1 g，13 mmol)於甲苯

(10 ml)中之溶液中。添加完成後，將反應混合物加熱至110℃，保持16小時。使反應混合物冷卻至室溫並使其在羅謝爾氏鹽飽和溶液與EtOAc之間分配。乾燥有機相，過濾並濃縮。將殘餘物添加至矽膠(120 g)管柱中並用0-20%於20% MeOH/DCM中之0.5% Et₃N/DCM溶離。收集溶離份，得到呈灰白色固體狀之化合物8a (2.4 g，100%產率)。MS m/z = 219.1 (M+H)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94-6.06 (m, 1H), 5.16 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.27 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)。

化合物8b. 2-(丁-3-烯-1-基)-6-羥基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯

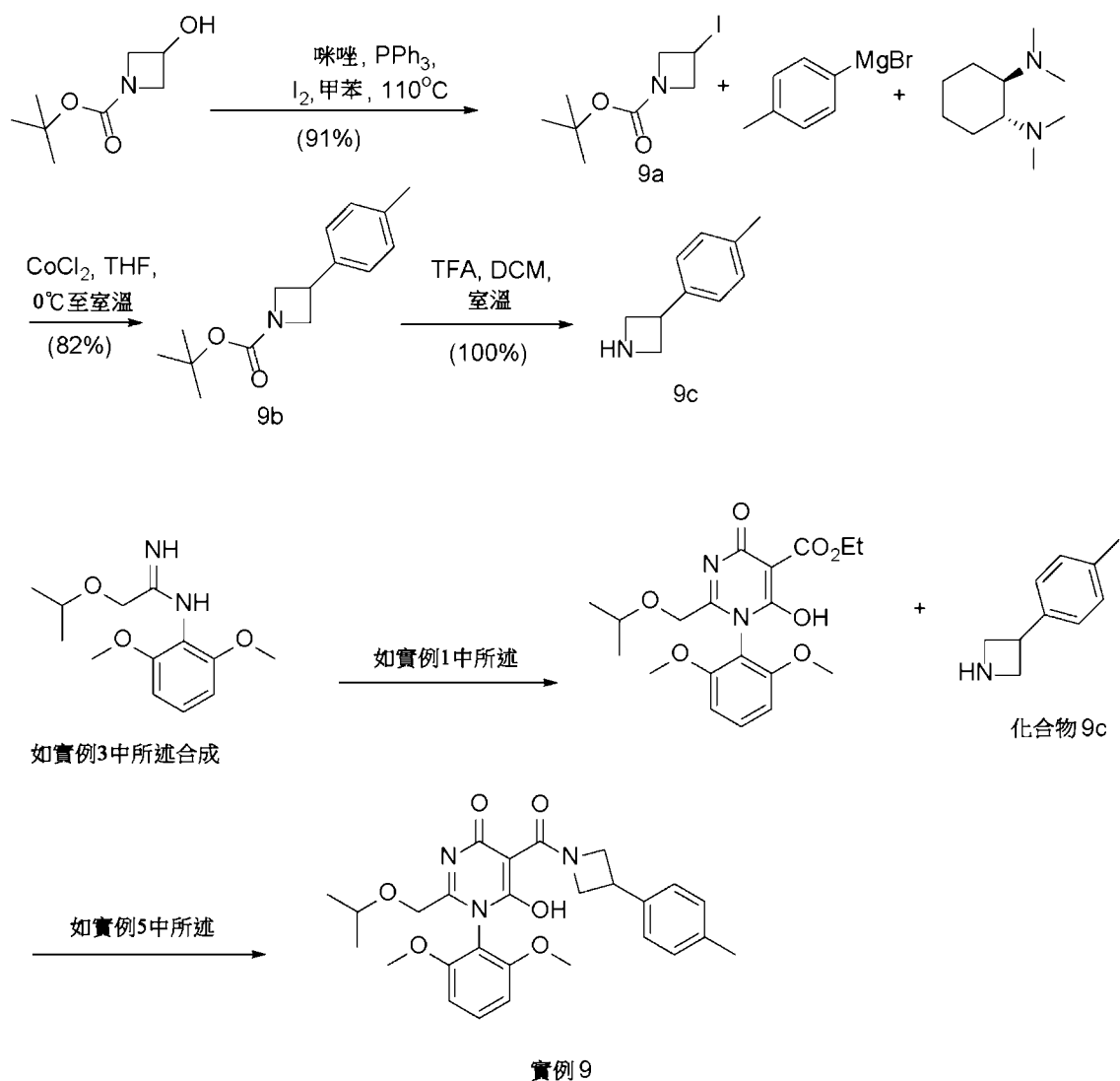
在微波反應器中，將化合物8a (15 mg，0.069 mmol)、乙酸(7.9 μ l, 0.14 mmol)及甲烷三甲酸三乙酯(32 mg，0.14 mmol)於甲苯(1ml)中之混合物在140℃下加熱105分鐘。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物添加至矽膠(12 g)管柱中並用20-100% EtOAc/己烷溶離。收集溶離份，得到呈澄清液體狀之化合物8b (24 mg，100%產率)。MS m/z = 359.1 (M+H)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.33 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.67-5.75 (m, 1H), 4.93-4.98 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.29-2.48 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

遵循與關於化合物1所描述類似之程序，由化合物8b製備出實例8及實例8"。殘餘物在以下條件下經由製備型LC/MS純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μ m粒子；移動相A：5:95乙腈：含10 μ M乙酸銨之

水；移動相B: 95:5乙腈: 含10 μ M乙酸銨之水；梯度：經20分鐘15-55% B，接著在100% B下保持5分鐘；流量：20 mL/min。收集第一溶離份並指定立體化學為實例8 (11 mg，33%)。LCMS (方法A) R_t = 1.36 min, m/z = 460.4 (M+H)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21-7.41 (m, 6H), 6.95-7.08 (m, 2H), 5.67-5.76 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 2H), 3.64-3.81 (m, 5H), 3.27-3.47 (3H), 2.18-2.34 (m, 5H), 1.90-2.06 (m, 4H)。人類APJ cAMP效力範圍A。

收集第二溶離份並指定立體化學為實例8'' (3.4 mg，11%)。LCMS (方法A) R_t = 1.37 min, m/z = 460.4 (M+H)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.20-7.41 (m, 6H), 6.95-7.07 (m, 2H), 5.65-5.77 (m, 1H), 4.88-4.97 (m, 2H), 3.63-3.79 (m, 5H), 3.28-3.52 (3H), 2.19-2.34 (m, 5H), 1.89-2.06 (m, 4H)。人類APJ cAMP效力範圍A。

實例9. 1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(異丙氧基甲基)-5-(3-(對甲苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮。



化合物9a. 3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-羟基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(400 mg , 2.31 mmol)於甲苯 (23 ml)中之溶液中連續添加咪唑(472 mg , 6.93 mmol)、三苯基膦(1.21 g , 4.62 mmol)及碘(879 mg , 3.46 mmol)且在110℃下加熱反應混合物4小時。用NaHCO₃飽和水溶液淬滅冷卻之反應混合物並用Et₂O (2 X)萃取。合併Et₂O層並用碘處理複合物，直至出現持久褐色且在室溫下攪拌混合物隔夜。用Na₂S₂O₃飽和水溶液處理Et₂O溶液直至無色，分離各相且有機相經MgSO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用0至20% EtOAc/己烷溶離進行純化，得到呈透明無色油狀之化合物9a (594 mg , 91%產率)。MS m/z = 284.0, (M+H) 1H NMR (氯仿-d) δ: 4.57 (t,

$J=8.4$ Hz, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

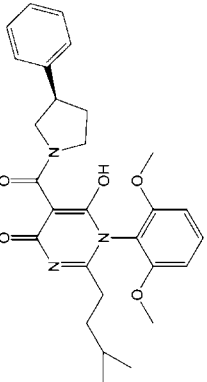
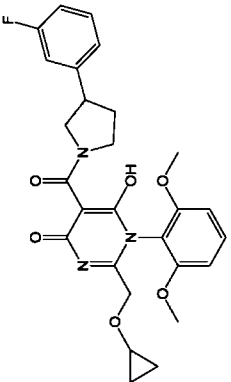
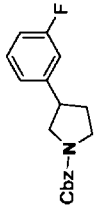
化合物9b. 3-(對甲苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

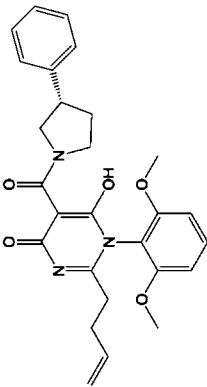
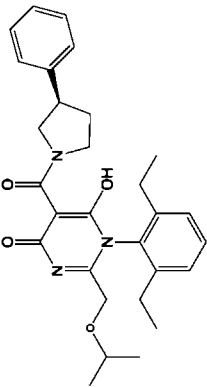
向化合物a (100 mg, 0.35 mmol)、(1R, 2R)-N1, N1, N2, N2-四甲基環己烷-1, 2,二胺(3.61 mg, 0.0210 mmol)及0.05M氯化鈷(II)之THF溶液(0.35 ml, 0.018 mmol)的0℃溶液中逐滴添加0.5M溴化對甲苯基鎂(0.848 ml, 0.424 mmol)。使反應混合物冷卻至室溫並攪拌14小時。用NH₄Cl飽和水溶液淬滅反應混合物並用Et₂O (2 X)萃取。合併Et₂O層且複合物經MgSO₄乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，用0至20% EtOAc/己烷溶離進行純化，得到呈透明無色油狀之化合物9b (72 mg, 82%產率)。MS m/z = 249.2 (M+H), ¹H NMR (氯仿-d) δ : 7.01-7.22 (m, 4H), 4.16-4.32 (m, 2H), 3.81-3.95 (m, 2H), 3.54-3.71 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

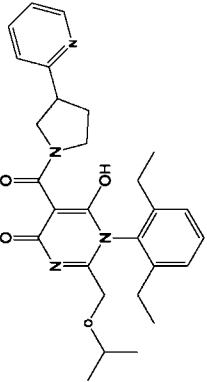
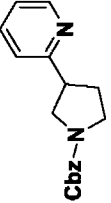
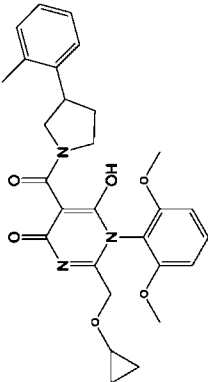
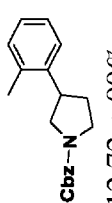
化合物9c. 3-(對甲苯基)氮雜環丁烷

向化合物b (71.5 mg, 0.289 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加TFA (165 mg, 1.45 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。減壓濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之化合物9c，不經進一步純化即使用(76 mg, 100%產率)。MS m/z = 148.1 (M+H), (M+H) ¹H NMR (氯仿-d) δ : 7.06-7.22 (m, 4H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.07-4.22 (m, 3H), 2.21-2.33 (s, 3H)。

CC(CCN(C)C)Cc1ccccc1F

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
14		(R)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-異戊基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44-7.49 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 2H), 3.71-3.81 (m, 6H), 3.64 (br s, 2H), 3.26-3.51 (m, 3H), 2.23 (br s, 3H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.34 (br s, 3H), 0.66 (br s, 6H)	1.52 A 492.2	A
15		2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.15-7.27 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59-6.64 (m, 2H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.53-3.57 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.07-3.33 (m, 4H), 2.08 (br s, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 0.12 (br s, 2H), 0.02 (d, J = 12.5 Hz, 2H)	1.27 A 510.2	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
16		(S)-2-(丁-3-烯-1-基)- (2,6-二甲氧基苯基)-6-羥 基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羧 基)嘧啶-4(3H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44-7.49 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 5.71 (br s, 1H), 4.88-4.96 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 6H), 3.64 (br s, 2H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.30 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.20-2.36 (m, 3H), 1.90-1.97 (m, 1H)	1.35 A 476.1	A
17		(R)-3-(2,6-二乙基苯基)- 6-羥基-2-(異丙氧基甲 基)-5-(3-苯基吡咯啉-1- 羧基)嘧啶-4(3H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.20-7.41 (m, 8H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.33- 3.40 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 3H), 1.93 (br s, 1H), 0.98-1.14 (m, 6H), 0.81-0.85 (m, 6H)	1.65 A 490.2	A

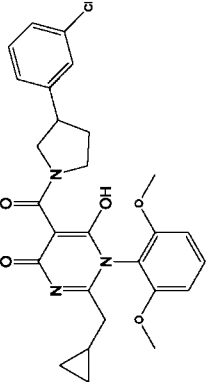
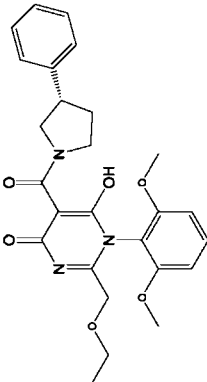
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
18		1-(2,6-二乙基苯基)-1-(2,6-二(2-((S)-1-(2-乙基苯基)-2-羥基吡啶-5-基)乙基)乙基)-2H-吡啶-3-羧基)嘧啶-4(1H)-酮	 Cbz-N 7.62, 93.4% Chiralpak AD-3, 4.6 × 150 mm, 3 μm; 移動相: 25% MeOH:DEA / 75% CO ₂ ; 流動條件: 1.0 mL/min, 150 bar, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46-8.50 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.18-7.42 (m, 5H), 3.67-3.72 (m, 3H), 3.38-3.55 (m, 3H), 3.12-3.21 (m, 2H), 2.27-2.41 (m, 3H), 2.11-2.27 (m, 3H), 2.02-2.08 (m, 1H), 0.92-1.16 (m, 6H), 0.80-0.83 (m, 6H)	1.35 A 491.1	A
19		2-(2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-(鄰甲苯基)吡咯啶-1-羥基)嘧啶-4(1H)-酮	 Cbz-N 12.72, >99% Lux Cellulose-4 21 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA: 庚烷 (1:1)/85% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 bar, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體 I)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.23-7.28 (m, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.94-7.05 (m, 3H), 6.60-6.65 (m, 2H), 3.47-3.77 (m, 13H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 3H), 2.03 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 0.12-0.16 (m, 2H), 0.02 (d, J = 16.3 Hz, 2H)	1.19 A 506.1	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
20		(R)-2-(環丁氧基甲基)-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.27-7.38 (m, 5H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 6H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.22-3.58 (m, 6H), 2.24 (br s, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.46-1.56 (m, 4H), 1.30-1.37 (m, 2H)	1.36 A 506.0	A
21		5-(3-(4-氯苯基)吡咯啉-1-羰基)-2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮	 6.69, 99.8% Chiralcel OJ-H 4.6 x 250 mm ; 移動相 : 15% IPA/85% CO ₂ ; 流動條件 : 3.0 mL/min , 140 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.15-7.28 (m, 6H), 6.60-6.65 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 6H), 3.06-3.41 (m, 6H), 2.11 (br s, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 0.13-0.16 (m, 2H), 0.02 (d, J = 14.7 Hz, 2H)	1.38 A 526.2	A

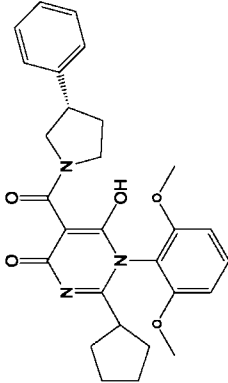
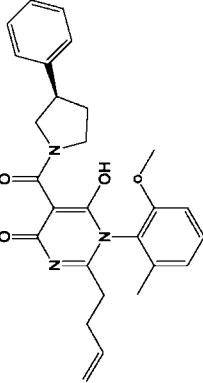
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
22		5-(3-(2-氯苯基)吡咯啶-1-羰基)-2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮	 Cbz~N 8.29, 98.2% Chiralpak ID, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% MeOH/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異 構體2)		1.23 A 526.1	A
23		(R)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.29-7.35 (m, 4H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.80-6.86 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 7H), 3.65 (s, 2H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.17 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.21 (br s, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 0.97-1.03 (m, 3H)	1.20 A 480.1	A

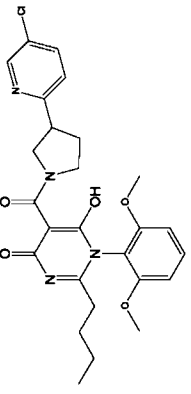
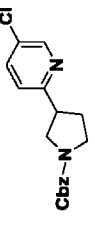
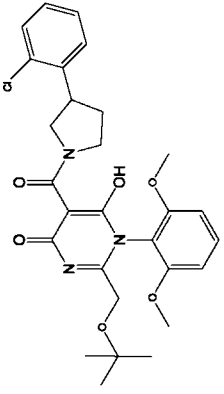
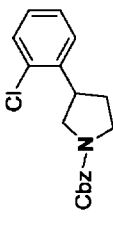
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
24		(S)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-異戊基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42-7.48 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 6H), 3.64 (br s, 2H), 3.26-3.49 (m, 3H), 2.22 (br s, 3H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.35 (br s, 3H), 0.66 (br s, 6H)	1.52 A 492.2	A
25		1-(2,6-二乙基苯基)-5-(3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基)嘧啶-2-(異丙氧基)嘧啶-4(1H)-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長：220 nm (異構體 2)		1.51 A 508.4	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
26		5-(3-(3-氯苯基)吡咯啉-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-經基嘧啶-4(1H)-酮	外消旋吡咯啉胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.24-7.45 (m, 5H), 6.78-6.83 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.37-3.54 (m, 3H), 3.25-3.31 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 1.93-1.99 (m, 1H), 0.96-1.01 (m, 3H)	1.39 A 513.9	A
27		(R)-2-(丁-3-烯-1-基)-3-(2,6-二甲氧基苯基)-6-經基-5-(3-苯基吡咯啉-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43-7.49 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 5.71 (br s, 1H), 4.88-4.97 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 6H), 3.64 (br s, 2H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.30 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.21-2.35 (m, 3H), 1.91-1.98 (m, 1H)	1.35 A 476.1	A

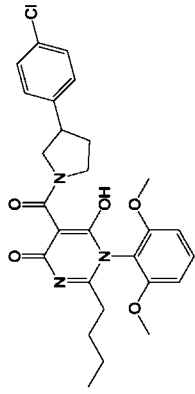
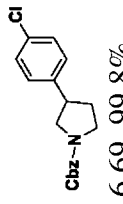
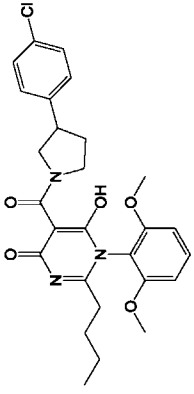
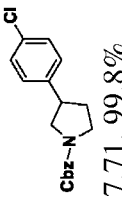
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
28		5-(3-(3-氯苯基)吡咯啶-1-羰基)-2-(環丙基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮	外消旋吡咯啶胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.41-7.47 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 4H), 6.78-6.84 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 6H), 3.58-3.69 (m, 4H), 3.39-3.49 (m, 1H), 2.26 (br s, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.89-1.99 (m, 1H), 0.80 (br s, 1H), 0.40 (br s, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.53 A 509.9	A
29		(S)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42-7.46 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H), 6.77-6.86 (m, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 3.67-3.79 (m, 6H), 3.35-3.66 (m, 5H), 3.24-3.34 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 0.96-1.01 (m, 3H)	1.19 A 480.0	A

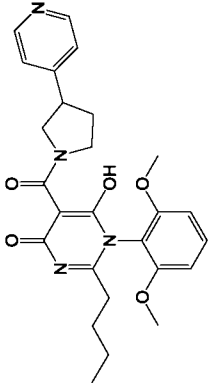
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
30		(R)-2-環戊基-3-(2,6-二甲 氧基苯基)-6-羥基-5-(3- 苯基吡咯啶-1-羰基)嘧啶 -4(3H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.38-7.47 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 2H), 3.70- 3.79 (m, 6H), 3.59-3.67 (m, 4H), 3.28-3.53 (m, 2H), 2.26 (br s, 1H), 1.90- 1.99 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 4H), 1.41 (br s, 2H)	1.52 A 490.1	A
31		(S)-2-(環丙基-3- (2,6-二甲氧基苯基)-6-羥 基-5-(3-苯基吡咯啶-1-羰 基)嘧啶-4(3H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42-7.50 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 3.72- 3.77 (m, 6H), 3.64 (br s, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 2.17 (br s, 2H), 1.91-2.00 (m, 1H), 0.82 (br s, 1H), 0.41 (br s, 2H), 0.01 (br s, 2H)	1.34 A 476.1	A

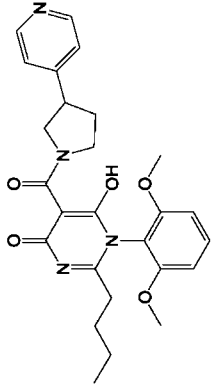
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
34		(S)-2-(2-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(3-苯基苄基)嘧啶-1-羰基)-4(3H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.39-7.48 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 3.69-3.79 (m, 6H), 3.60-3.69 (m, 4H), 3.27-3.52 (m, 2H), 2.26 (br s, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.51-1.70 (m, 4H), 1.40 (br s, 2H)	1.52 A 490.0	A
35		(R)-2-(2-(3-烯-1-基)-6-羥基-3-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-5-(3-苯基苄基)-1-羰基)嘧啶-4(3H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.21-7.41 (m, 6H), 6.97-7.09 (m, 2H), 5.72 (br s, 1H), 4.90-4.96 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 3H), 3.73 (br s, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 5H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H)	1.37 A 460.4	A

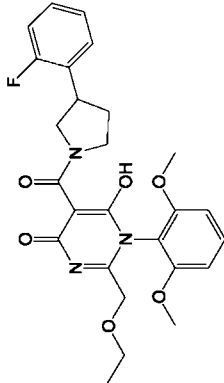
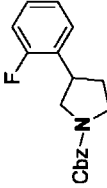
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
41		2-丁基-5-(3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮	 Cbz-N 13.24, 91% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% IPA/0.1%DEA/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (br. s., 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.52 - 7.27 (m, 2H), 6.83 (br. s., 2H), 3.99 - 3.45 (m, 5H), 2.51 (br. s., 6H), 2.22 (br. s., 4H), 1.42 (br. s., 2H), 1.22 - 1.10 (m, 2H), 0.70 (d, J=6.3 Hz, 3H)	0.78 A 513.3	A
42		2-[(叔丁氧基)甲基]-5-[3-(2-氯苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘔啶-4-酮	 Cbz-N 8.29, 98.2% Chiralpak ID, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% MeOH/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.28 (dd, J=14.7, 6.5 Hz, 2H), 6.84 - 6.73 (m, 2H), 3.87 (br. s., 2H), 3.73 (br. s., 2H), 3.62 - 3.23 (m, 2H), 2.51 (br. s., 7H), 2.34 - 1.84 (m, 2H), 0.83 (d, J=11.3 Hz, 9H)	0.88 A 542.3	A

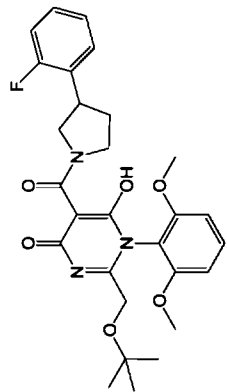
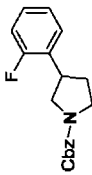
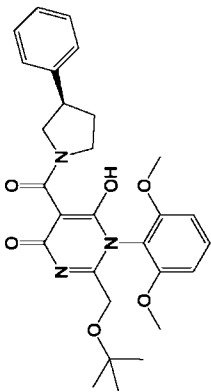
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
43		2-丁基-5-[3-(2-氯苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.29, 98.2% Chiralpak ID, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% MeOH/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長(異構體2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.43 (br. s., 3H), 7.30 (br. s., 2H), 6.83 (br. s., 2H), 3.71 (d, J=15.6 Hz, 3H), 3.41 (br. s., 2H), 2.51 (br. s., 6H), 2.22 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.03 (br. s., 1H), 1.39 (br. s., 2H), 1.19 - 1.03 (m, 2H), 0.78 - 0.56 (m, 3H)	0.87 A 512.2	A
44		2-[(叔丁氧基)甲基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 9.93, 99% Whelk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/85% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.33 (d, J=16.2 Hz, 3H), 7.24 - 7.08 (m, 3H), 6.84 - 6.69 (m, 2H), 3.95 - 3.19 (m, 9H), 2.55 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 0.82 (d, J=13.0 Hz, 9H)	0.85 A 526.4	A

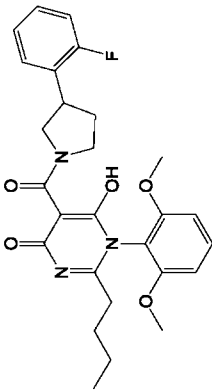
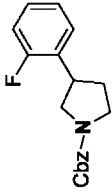
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
45		2-丁基-5-[3-(4-氯苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.69, 99.8% Chiralcel OJ-H 4.6 × 250 mm ; 移動相 : 15% IPA/85% CO ₂ ; 流動條件 : 3.0 mL/min , 140 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.49 - 7.28 (m, 5H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 3.81 - 3.16 (m, 6H), 2.52 (br. s., 6H), 2.18 (br. s., 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.13 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.79 - 0.63 (m, 3H)	0.90 A 512.2	A
46		2-丁基-5-[3-(4-氯苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.71, 99.8% Chiralcel OJ-H 4.6 × 250 mm ; 移動相 : 15% IPA/85% CO ₂ ; 流動條件 : 3.0 mL/min , 140 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36 (br. s., 4H), 6.89 - 6.71 (m, 2H), 3.75 (br. s., 2H), 3.59 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.19 (m, 4H), 2.52 (br. s., 6H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.15 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.12 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.76 - 0.61 (m, 3H)	0.90 A 512.3	A

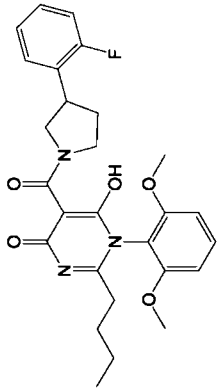
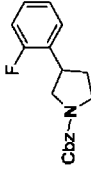
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
47		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶- 4-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 6.86, 99% Chiralpak AS-H , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移 動 相 : 10% MeOH/0.1%DEA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 8.74 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 2H), 3.81 - 3.41 (m, 3H), 2.52 (br. s., 6H), 2.46 - 2.46 (m, 1H), 2.39 - 2.39 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.25 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 1H), 1.50 - 1.31 (m, 2H), 1.15 (br. s., 2H), 0.71 (q, J=7.7 Hz, 3H)	0.57 A 479.3	A

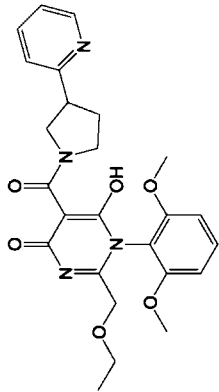
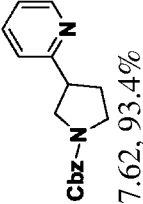
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
48		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶- 4-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 Cbz -N 8.10, 98.6% Chiralpak AS-H , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移 動 相 : 10% MeOH/0.1%DEA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 8.74 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 2H), 3.81 - 3.41 (m, 3H), 2.52 (br. s., 6H), 2.46 - 2.46 (m, 1H), 2.39 - 2.39 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.25 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 1H), 1.50 - 1.31 (m, 2H), 1.15 (br. s., 2H), 0.71 (q, J=7.7 Hz, 3H)	0.57 A 479.1	A

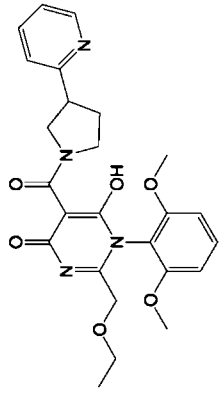
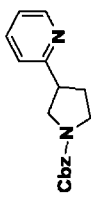
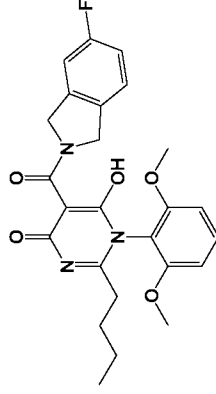
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
49		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長：220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.51 - 7.27 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.83 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.97 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.77 (br. s., 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.45 - 3.11 (m, 2H), 2.52 (br. s., 6H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 1.06 - 0.87 (m, 3H)	0.79 A 498.3	A

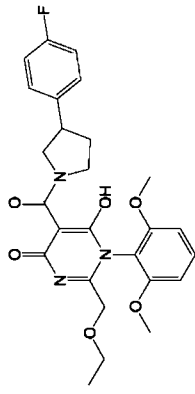
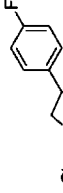
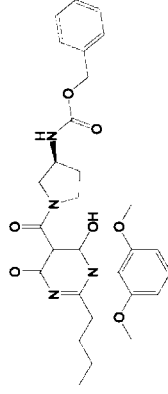
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
50		2-[(叔丁氧基)甲基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羧基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長：220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.39 (s, 3H), 7.16 (d, J=14.0 Hz, 2H), 6.88 - 6.65 (m, 2H), 3.99 - 3.21 (m, 11H), 2.56 (s, 2H), 2.27 (br. s., 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 0.85 (d, J=10.7 Hz, 9H)	0.85 A 526.3	A
51		2-[(叔丁氧基)甲基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羧基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.51 - 7.19 (m, 6H), 6.80 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.05 - 3.14 (m, 11H), 2.56 (s, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 0.83 (s, 9H)	0.84 A 508.4	A

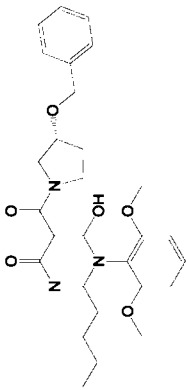
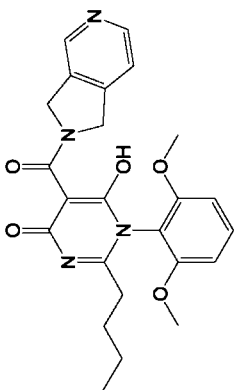
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
52		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡 咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 12.48, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長：220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 6.90 - 6.72 (m, 2H), 3.87 - 3.29 (m, 5H), 2.52 (br. s., 6H), 2.29 - 2.11 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 1.20 - 1.07 (m, 2H), 0.71 (d, J=7.6 Hz, 3H)	0.83 A 496.2	A

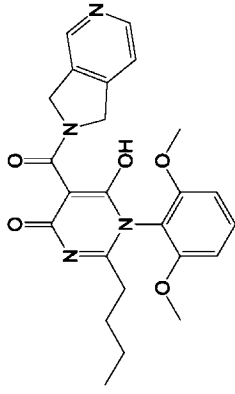
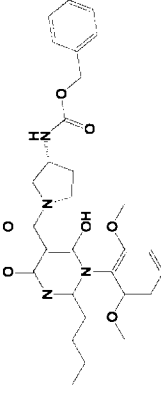
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
53		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡 咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 µm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長：220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 6.90 - 6.72 (m, 2H), 3.87 - 3.29 (m, 5H), 2.52 (br. s., 6H), 2.29 - 2.11 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 1.20 - 1.07 (m, 2H), 0.71 (d, J=7.6 Hz, 3H)	0.83 A 496.3	A

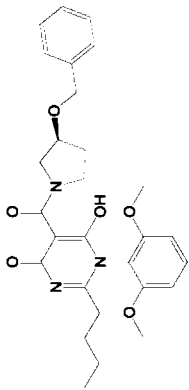
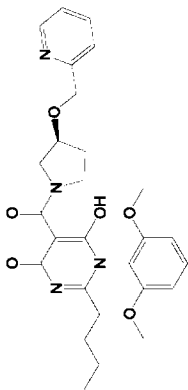
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
54		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2- (乙氧基甲基)-6-羥基-5- [3-(吡啶-2-基)吡咯啉-1- 羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 7.62, 93.4% Chiralpak AD-3 , 4.6 × 150 mm , 3 μm ; 移 動 相 : 25% MeOH:DEA /75% CO ₂ ; 流 動 條 件 : 1.0 mL/min , 150 巴 , 45 °C , 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (400MHz, 氯仿- d) d 8.53 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.76 (s, 9H), 3.46 (d, J=7.0 Hz, 4H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 1.11 (t, J=6.9 Hz, 3H)	0.53 A 481.3	A

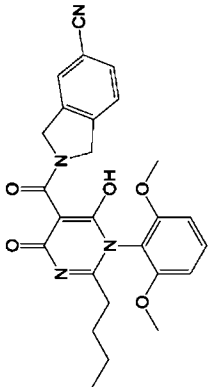
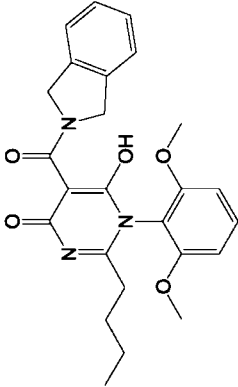
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
55		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 6.77, 99% Chiralpak AD-3, 4.6 × 150 mm, 3 μm; 移動相: 25% MeOH:DEA / 75% CO ₂ ; 流動條件: 1.0 mL/min, 150 bar, 45 °C, 波長: 220 nm(異構體1)	¹ H NMR (400MHz, 氯仿-d) d 8.53 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.76 (s, 9H), 3.46 (d, J=7.0 Hz, 4H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 1.11 (t, J=6.9 Hz, 3H)	0.52 A 481.2	A
56		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(5-氟-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-羰基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.07 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 2.56 (s, 6H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.80 A 468.3	A

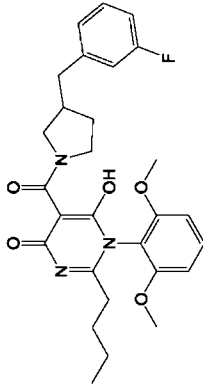
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
57		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羧基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 10.7, 90% Wheilk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm ; 移動相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.35 (d, J=19.5 Hz, 3H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 6.85 - 6.72 (m, 2H), 3.97 - 3.51 (m, 7H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.31 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H)	0.79 A 498.3	A
58		N-[(3S)-1-[2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羧基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸苯甲酯		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.67 - 7.28 (m, 7H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.02 (d, J=11.6 Hz, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.75 (br. s., 3H), 3.18 (s, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.20 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.25 - 1.09 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.80 A 551.3	B

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
59		5-[(3R)-3-(苯甲氧基)吡咯啉-1-羰基]-2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 3.77 (br. s., 3H), 3.18 (s, 1H), 2.52 (br. s., 6H), 2.22 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.45 (br. s., 2H), 1.16 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.83 A 508.3	A
60		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基-5-{[1H,2H,3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 - 8.67 (m, 1H), 8.65 - 8.57 (m, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.48 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.88 - 4.72 (m, 4H), 2.56 (s, 6H), 2.30 (br. s., 2H), 1.47 (br. s., 2H), 1.18 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.57 A 451.3	B

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
61		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-{5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羰基}-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 - 8.34 (m, 1H), 7.79 (dd, J=18.8, 7.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.77 - 4.51 (m, 4H), 2.56 (s, 6H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.25 - 1.09 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.61 A 451.2	B
62		N-[(3R)-1-[2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸苯甲酯		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 - 7.28 (m, 7H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.02 (d, J=11.6 Hz, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.75 (br. s., 3H), 3.18 (s, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.20 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.25 - 1.09 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.80 A 551.3	B

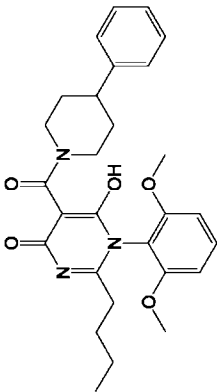
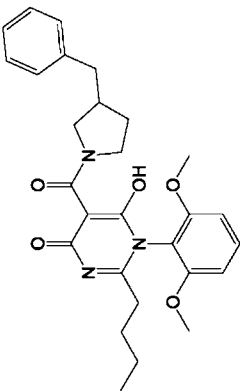
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
63		5-[(3S)-3-(苯甲氧基)吡咯啶-1-羧基]-2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 3.77 (br. s., 3H), 3.18 (s, 1H), 2.52 (br. s., 6H), 2.22 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.45 (br. s., 2H), 1.16 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.83 A 508.3	A
64		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-(吡啶-2-基)甲氧基]吡咯啶-1-羧基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 - 8.47 (m, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.63 - 7.36 (m, 4H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.65 (br. s., 2H), 4.27 (br. s., 1H), 3.57 - 3.30 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.25 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.11 - 1.91 (m, 4H), 1.45 (br. s., 2H), 1.22 - 1.11 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.59 A 509.3	A

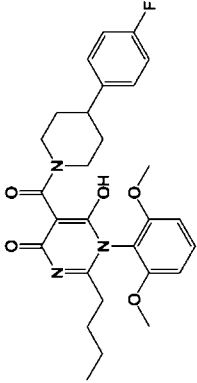
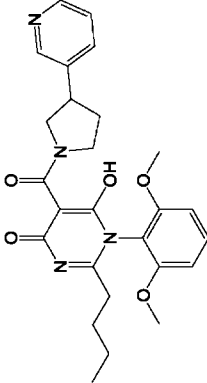
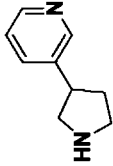
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
65		2-[2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-甲腈		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.83 - 4.65 (m, 4H), 2.56 (s, 6H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H)	0.75 A 475.3	A
66		2-丁基-5-(2,3-二氫-2H-異吲哚-2-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 (s, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 4H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.68 (d, J=10.4 Hz, 4H), 2.56 (s, 6H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.24 - 1.11 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H)	0.78 A 450.3	A

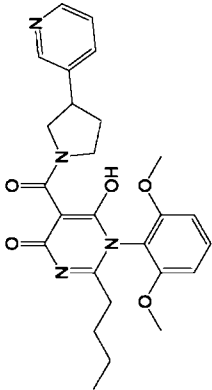
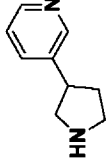
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
67		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-5-{3-[(4-氟苯基)甲 基]吡咯啉-1-羰基}-6-羥 基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	外消旋吡咯啉胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.07 (br. s., 3H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.69 (br. s., 2H), 2.52 (br. s., 6H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (br. s., 2H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.43 (br. s., 2H), 1.15 (d, J=6.7 Hz, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.87 A 510.3	A

第162頁(發明說明書)

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
70		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶- 2-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 6.77, 99% Chiralpak AD-3, 4.6 × 150 mm, 3 μm; 移動相: 25% MeOH:DEA 75% CO ₂ ; 流動條件: 1.0 mL/min, 150 巴, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (400MHz, 氯仿- d) d 8.84 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.39 - 8.04 (m, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 2H), 7.42 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.12 - 3.61 (m, 11H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.37 (br. s., 2H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.57 (quin, J=7.6 Hz, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.4 Hz, 3H)	0.58 A 479.3	A
71		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-6-羥基-5-[4-(吡啶- 4-基)吡啶-1-羰基]-1,4-二 氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 8.77 - 8.67 (m, 2H), 7.73 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.76 (br. s., 4H), 3.07 (t, J=12.1 Hz, 1H), 2.52 (br. s., 6H), 2.25 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.88 (br. s., 2H), 1.68 - 1.38 (m, 4H), 1.22 - 1.05 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.59 A 479.3	A

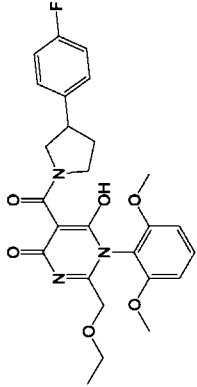
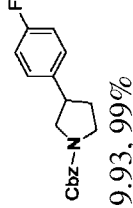
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
72		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-6-羥基-5-(4-苯基 咪啉-1-羰基)-1,4-二氫嘧 啉-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.42 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.74 (br. s., 5H), 2.52 (br. s., 6H), 2.15 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.77 (br. s., 2H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.86 A 492.3	B
73		5-(3-苯甲基吡咯啉-1-羰 基)-2-丁基-1-(2,6-二甲氧 基苯基)-6-羥基-1,4-二氫 嘧啉-4-酮	外消旋吡咯啉胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.42 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.13 (m, 5H), 6.81 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.74 (br. s., 2H), 3.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.52 (br. s., 6H), 2.38 (br. s., 1H), 2.13 (br. s., 2H), 1.92 (s, 3H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.42 (br. s., 2H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.87 A 492.3	A

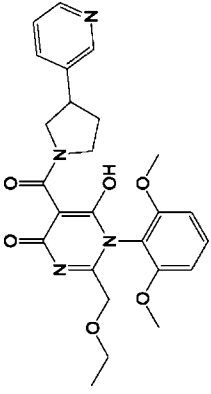
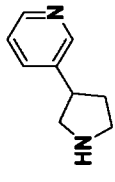
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
74		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-5-[4-(4-氟苯基)哌 啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二 氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.10 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.74 (br. s., 5H), 2.52 (br. s., 6H), 2.18 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.43 (dt, J=15.0, 7.6 Hz, 4H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.87 A 510.3	B
75		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶- 3-基)吡咯啶-1-羰基]-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 12.0, 87.4% Chiralpak AD-3, 4.6 × 150 mm, 3 μm; 移動相: 20% MeOH:0.1%DEA / 80% CO ₂ ; 流動條件: 1.0 mL/min, 150 巴, 45 °C, 波長: 260 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 - 8.55 (m, 2H), 8.22 - 8.08 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.47 (q, J=8.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 2H), 3.82 - 3.35 (m, 6H), 2.52 (br. s., 6H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.25 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.15 (br. s., 2H), 0.77 - 0.65 (m, 3H)	0.58 A 479.2	A

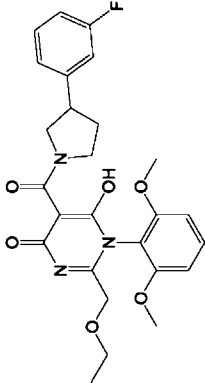
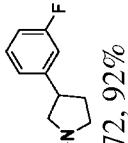
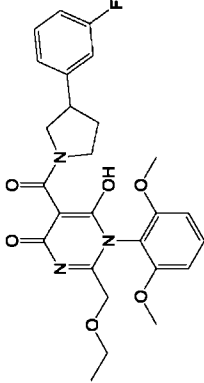
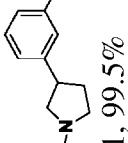
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
76		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-3-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.3, 92% Chiralpak AD-3 , 4.6 × 150 mm , 3 μm ; 移 動 相 : 20% MeOH:0.1%DEA / 80% CO ₂ ; 流 動 條 件 : 1.0 mL/min , 150 巴 , 45 °C , 波長 : 260 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 - 8.55 (m, 2H), 8.22 - 8.08 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.47 (q, J=8.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 2H), 3.82 - 3.35 (m, 6H), 2.52 (br. s., 6H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.25 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.15 (br. s., 2H), 0.77 - 0.65 (m, 3H).	0.58 A 479.2	A

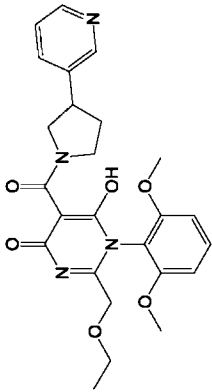
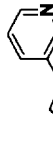
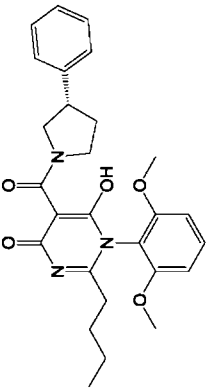
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
77		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡 咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 1 (R,R) , 4.6 × 9.93, 99% Whelk-O 15% 250 mm , 5 μm ; 移 動 相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流 動 條 件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.91 (s, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 3H), 7.08 (t, J=8.1 Hz, 2H), 6.82 - 6.69 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.58 (br. s., 2H), 2.46 (br. s., 6H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.36 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.08 (br. s., 2H), 0.70 - 0.59 (m, 3H).	0.87 A 496.1	A
78		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基 苯基)-5-[3-(3-氟苯基)吡 咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 1 (R,R) , 4.6 × 9.81, 99.5% Whelk-O 15% 250 mm , 5 μm ; 移 動 相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流 動 條 件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.97 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (dd, J=18.5, 8.7 Hz, 2H), 7.06 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 3.74 - 3.19 (m, 6H), 2.52 (br. s., 6H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.16 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.42 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 0.77 - 0.65 (m, 3H)	0.84 A 496.1	A

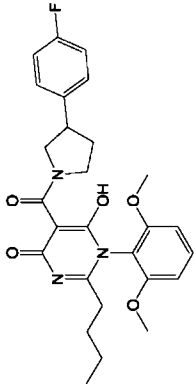
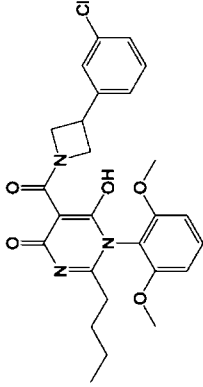
第168頁(發明說明書)

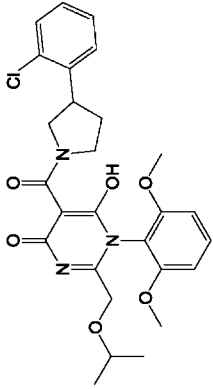
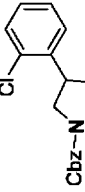
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
81		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 9.93, 99% Welk-O 1 (R,R) , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移 動 相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流 動 條 件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.13 (d, J=4.6 Hz, 2H), 6.81 - 6.70 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.74 (br s., 4H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 2.52 (br s., 6H), 1.92 (s, 3H), 0.96 (dt, J=13.4, 6.9 Hz, 3H)	0.81 A 498.2	A

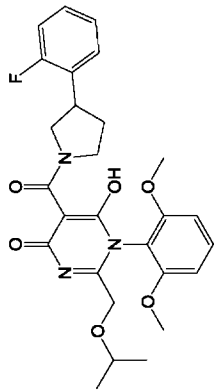
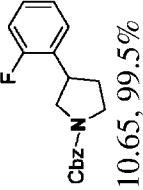
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
82		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2- (乙氧基甲基)-6-羥基-5- [3-(吡啶-3-基)吡咯啉-1- 羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 12.0, 87.4% Chiralpak AD-3 , 4.6 × 150 mm , 3 μm ; 移 動 相 : 20% MeOH:0.1%DEA / 80% CO ₂ ; 流 動 條 件 : 1.0 mL/min , 150 巴 , 45 °C , 波長 : 260 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 - 8.46 (m, 2H), 7.58 - 7.37 (m, 2H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 3.97 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 5H), 3.31 (dd, J=12.7, 6.6 Hz, 2H), 2.52 (br. s., 6H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.05 - 0.94 (m, 3H)	0.52 A 481.2	A

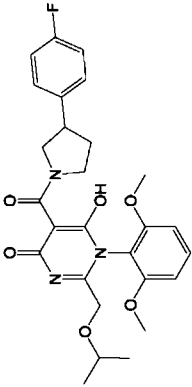
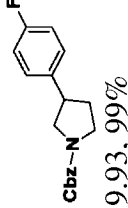
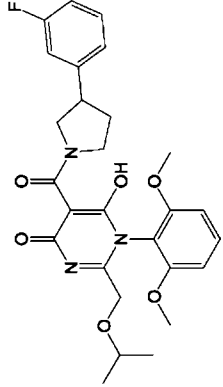
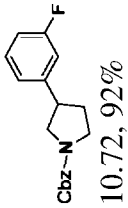
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
83		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Chz-O 1 (R,R), 4.6 × 10.72, 92% Whelk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.45 (br. s., 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 4H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 3.97 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 5H), 3.31 (br. s., 2H), 2.52 (br. s., 6H), 2.29 (br. s., 1H), 1.97 (br. s., 1H), 1.04 - 0.88 (m, 3H)	0.79 A 498.2	A
84		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Chz-O 1 (R,R), 4.6 × 9.81, 99.5% Whelk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.15 (br. s., 4H), 6.90 - 6.68 (m, 2H), 3.97 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.85 - 3.60 (m, 4H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 2.52 (br. s., 6H), 2.28 (br. s., 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H)	0.79 A 498.3	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
85		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-3-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.3, 92% Chiralpak AD-3, 4.6 × 150 mm, 3 µm; 移動相: 20% MeOH:0.1%DEA / 80% CO ₂ ; 流動條件: 1.0 mL/min, 150 bar, 45 °C, 波長: 260 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 - 8.46 (m, 2H), 7.58 - 7.37 (m, 2H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 3.97 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 5H), 3.31 (dd, J=12.7, 6.6 Hz, 2H), 2.52 (br. s., 6H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.05 - 0.94 (m, 3H)	0.52 A 481.2	A
86		2-丁基-3-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 6.98 (m, 7H), 2.56 (s, 6H), 2.39 - 2.09 (m, 6H), 2.02 - 1.85 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.21 - 1.04 (m, 6H), 0.99 (br. s., 2H), 0.78 - 0.59 (m, 3H)	1.05 A 474.2	A

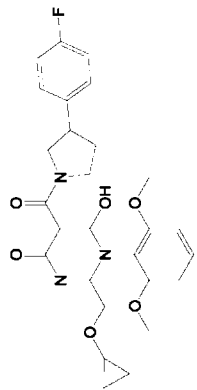
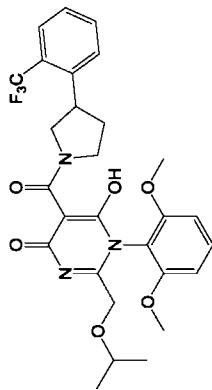
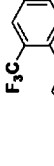
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
87		2-丁基-3-(2,6-二甲氧基 苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡 咯啉-1-羰基]-6-羥基-3,4- 二氫嘧啶-4-酮	外消旋吡咯啉胺	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.14 (br. s., 2H), 6.84 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.00 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 6H), 2.24 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.22 - 1.09 (m, 2H), 0.71 (d, J=7.6 Hz, 3H)	0.91 A 496.0	A
88		2-丁基-5-[3-(3-氯苯基) 氮雜環丁烷-1-羰基]-3- (2,6-二甲氧基苯基)-6-羥 基-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.39 (t, J=9.3 Hz, 2H), 3.85 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.54 (s, 2H), 2.22 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.43 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.87 A 498.0	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
92		5-[3-(2-氯苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 12.48, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.35-7.52 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 2H), 6.72-6.84 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.19-3.86 (m, 12H), 2.17-2.32 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 1H), 0.80-0.93 (m, 6H)	1.26 A 528.0	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
93		1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羧基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長：220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33-7.46 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 6.71-6.85 (m, 2H), 3.89 (d, J=10.01 Hz, 2H), 3.19-3.77 (m, 12H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 1H), 0.87 (dd, J=5.72, 10.60 Hz, 6H)	1.18 A 512.1	A

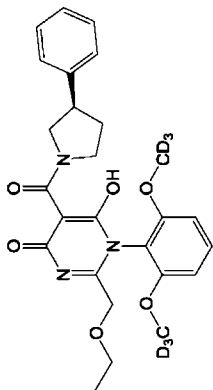
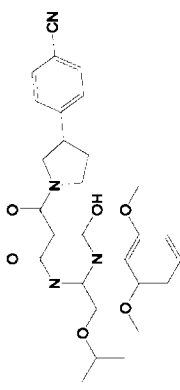
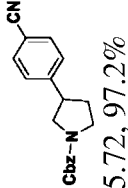
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
94		1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羧基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 1 (R,R), 4.6 × 9.93, 99% Wheilk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 7.33 (d, J=6.31 Hz, 3H), 7.04-7.18 (m, 3H), 6.63-6.77 (m, 1H), 3.72 (d, J=8.58 Hz, 2H), 2.91-3.64 (m, 12H), 2.14-2.33 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 1H), 0.82 (dd, J=5.60, 13.59 Hz, 6H)	1.21 A 512.3	A
95		1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羧基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 2 (R,R), 10.72, 92% Wheilk-O 2 (R,R), 10.72 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) d 7.42-7.54 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H), 6.73-6.85 (m, 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.76-3.85 (m, 6H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 3H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 1H), 1.01 (br. s., 6H)	1.34 A 512.3	A

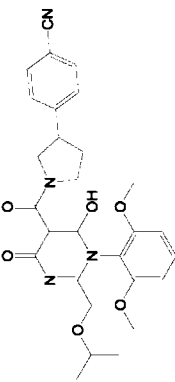
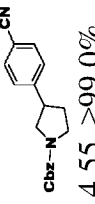
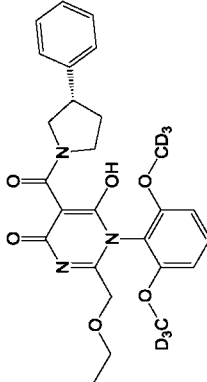
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
98		1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(2-甲基苯基)吡咯啶-1-羰基]-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 14.99, >99% Lux Cellulose-4 21 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA: 庚烷 (1:1)/85% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 7.22-7.29 (m, 1H), 7.06-7.21 (m, 4H), 6.70-6.83 (m, 2H), 3.18-3.88 (m, 14H), 2.27-2.36 (m, 3H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 1H), 0.85 (dd, J=5.85, 15.44 Hz, 6H)	1.22 A 508.1	A
99		1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-5-[3-[2-(三氟甲基)吡咯啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 5.27, >99% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% MeOH/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 7.22-7.29 (m, 1H), 7.06-7.21 (m, 4H), 6.70-6.83 (m, 2H), 3.18-3.88 (m, 14H), 2.27-2.36 (m, 3H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 1H), 0.85 (dd, J=5.85, 15.44 Hz, 6H)	1.41 A 562.4	A

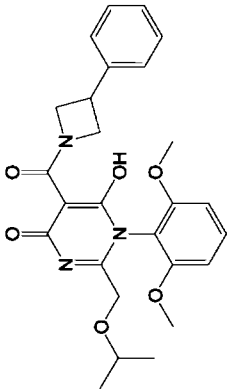
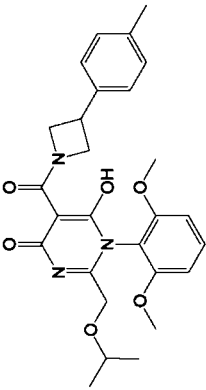
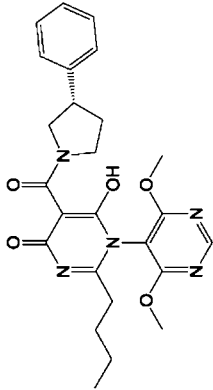
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
100		2-(2,6-環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 9.93, 99% WheIk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm ; 移動相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 6.89-7.03 (m, 1H), 6.53-6.67 (m, 1H), 3.74 (d, J=13.43 Hz, 2H), 3.58 (br. s., 3H), 3.53 (s, 3H), 3.46 (br. s., 1H), 3.24-3.39 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 1H), 0.07-0.21 (m, 2H), -0.07-0.06 (m, 2H)	1.26 A 510.2	A
101		1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-5-[3-[2-(三氟甲基)苯基]吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 6.02, 98.8% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm ; 移動相 : 10% MeOH/90% CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59-7.77 (m, 3H), 7.32-7.52 (m, 2H), 6.69-6.88 (m, 2H), 3.18-3.95 (m, 14H), 2.17-2.30 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 1H), 0.75-0.91 (m, 6H)	1.46 A 562.0	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
102		1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[(丙-2-基氨基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.7, 90% Whekk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm ; 移動相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 7.30-7.38 (m, 2H), 7.08-7.25 (m, 3H), 6.75-6.87 (m, 2H), 3.21-4.00 (m, 14H), 2.19-2.34 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H), 0.84-0.97 (m, 6H)	1.34 A 512.3	A
103		2-(環丙氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.7, 90% Whekk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm ; 移動相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 7.30-7.38 (m, 2H), 7.08-7.25 (m, 3H), 6.75-6.87 (m, 2H), 3.21-4.00 (m, 14H), 2.19-2.34 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H), 0.84-0.97 (m, 6H)	1.26 A 510.2	A

第182頁(發明說明書)

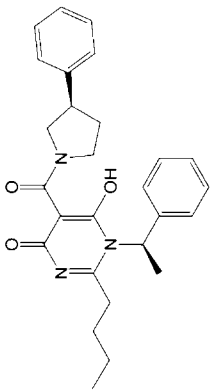
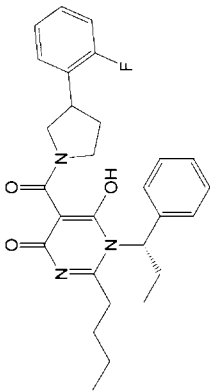
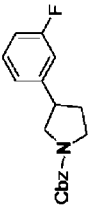
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
106		1-[2,6-雙(² H ₃)甲氧基苯基]-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37-7.45 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 6.70-6.85 (m, 2H), 3.82-3.95 (m, 2H), 3.14-3.75 (m, 7H), 2.17-2.37 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 0.89-1.06 (m, 3H)	1.37 A 486.0	A
107		4-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啶-3-基}苯甲腈	 5.72, 97.2% Chiralpak AS-H 4.6 × 250 mm ; 移動相 : 20% MeOH/80% CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37-7.45 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 6.70-6.85 (m, 2H), 3.82-3.95 (m, 2H), 3.14-3.75 (m, 7H), 2.17-2.37 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 0.89-1.06 (m, 3H)	1.23 A 519.2	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
108		4-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈	 4.55, ≥99.0% Chiralpak AS-H 4.6 × 250 mm ; 移動相 : 20% MeOH/80% CO ₂ ; 流動 條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移7.72-7.84 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 1H), 6.68-6.81 (m, 2H), 3.84 (d, J=14.95 Hz, 2H), 3.19- 3.77 (m, 12H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 0.86 (dd, J=5.30, 13.90 Hz, 6H)	1.22 A 519.2	A
109		1-[2,6-雙(² H ₃)甲氧基苯基]-2-(乙氧基甲基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 7.35-7.44 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H), 6.70-6.83 (m, 2H), 3.87 (d, J=14.34 Hz, 2H), 3.33-3.75 (m, 5H), 3.17- 3.33 (m, 2H), 2.19-2.32 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 0.89-1.04 (m, 3H)	1.35 A 486.1	A

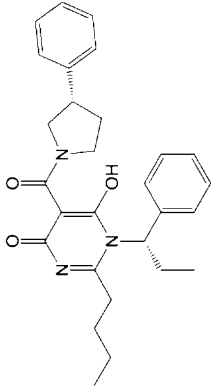
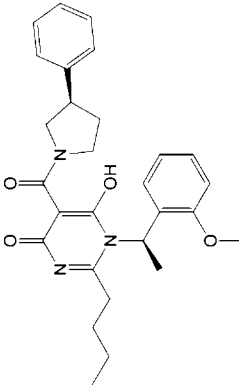
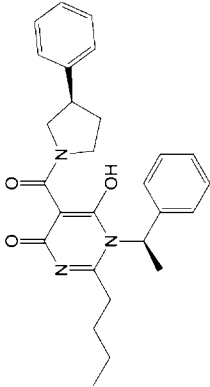
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
110		1-(2,6-二甲氧基苯基)-6- 羥基-5-(3-苯基氮雜環丁 烷-1-羰基)-2-[(丙-2-基氧 基)甲基]-1,4-二氫嘧啶- 4-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31-7.39 (m, 5H), 7.21-7.27 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.41 Hz, 2H), 3.72-4.38 (m, 7H), 3.71 (br s., 6H), 3.19-3.29 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.06 Hz, 6H)	1.15 A 480.1	B
111		1-(2,6-二甲氧基苯基)-6- 羥基-5-[3-(4-甲基苯基) 氮雜環丁烷-1-羰基]-2- [(丙-2-基氧基)甲基]-1,4- 二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.35 (t, J=8.20 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.16 Hz, 1H), 4.28 (br s., 2H), 3.19-4.04 (m, 13H), 2.26 (br s., 3H), 1.91 (s, 2H), 0.84 (d, J=5.81 Hz, 6H)	1.30 A 494.4	B
112		2-丁基-3-(4,6-二甲氧基 嘧啶-5-基)-6-羥基-5- [(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰 基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (400MHz, 甲醇- d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 4.01 (s, 6H), 3.89 (m, 2H), 3.49 (m, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 0.84 (m, 3H)	1.95 C 480.1	A

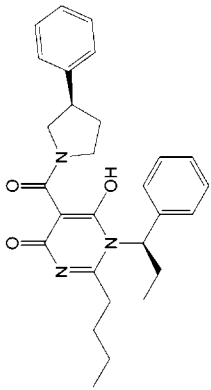
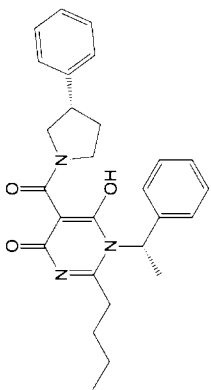
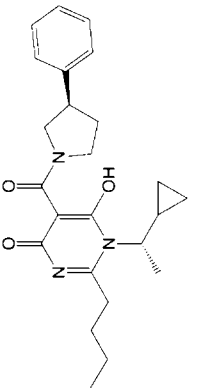
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
113		2-丁基-3-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-6-羥基-5-[<i>(3R)</i> -3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 4.00 (s, 6H), 3.88 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 2.41 (m, 3H), 2.17 - 1.98 (m, 1H), 1.69 - 1.49 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.83 (m, 3H)	1.95 C 480.1	A
114		2-丁基-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1 <i>S</i>)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 - 7.02 (m, 9H), 3.74 - 2.88 (m, 5H), 2.37 (d, J=9.2 Hz, 2H), 2.18 (br. s., 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.76 - 1.09 (m, 4H), 0.97 - 0.48 (m, 6H)	1.67 A 478.0	A

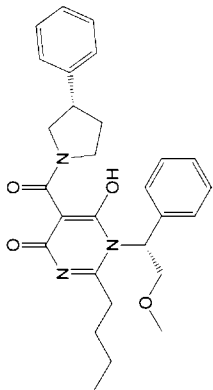
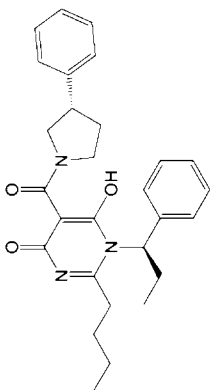
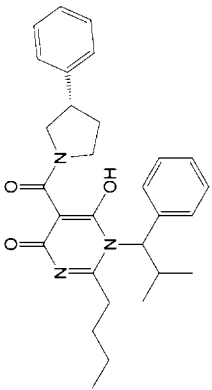
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
115		2-丁基-5-[3-(3-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮	 12.48, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 6.89 (m, 9H), 3.97 - 3.09 (m, 5H), 2.42 (br. s., 2H), 2.24 (br. s., 2H), 1.90 (s, 2H), 1.73 - 1.09 (m, 4H), 1.00 - 0.68 (m, 6H).	1.79 A 478.0	A
116		2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 - 6.85 (m, 10H), 5.47 (br. s., 1H), 4.34 - 3.41 (m, 7H), 3.26 (s, 3H), 2.93 - 2.59 (m, 2H), 2.28 - 1.78 (m, 2H), 1.54 (br. s., 2H), 1.40 - 1.12 (m, 2H), 0.97 - 0.51 (m, 3H)	1.65 A 475.9	A

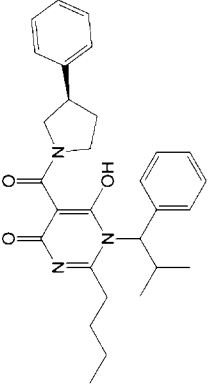
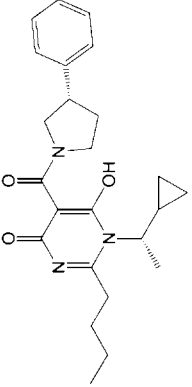
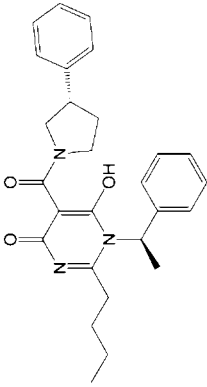
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
117		2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啶-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.41 - 6.99 (m, 10H), 3.94 - 3.30 (m, 5H), 2.17 (br. s., 1H), 1.87 (s, 1H), 1.74 (br. s., 3H), 1.44 (br. s., 1H), 1.21 - 0.92 (m, 3H), 0.67 (br. s., 3H).	1.63 A 446.0	A
118		2-丁基-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 9.81, 99.5% Whelk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長 : 220 nm (異構體 1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 - 7.05 (m, 9H), 4.10 - 3.23 (m, 5H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.24 (br. s., 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.73 - 1.11 (m, 4H), 0.96 - 0.70 (m, 6H)	1.66 A 478.1	A

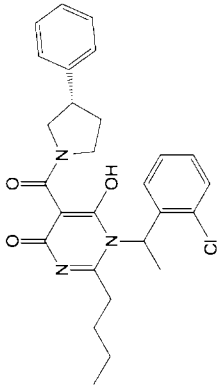
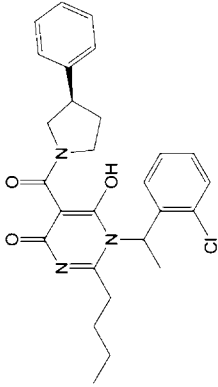
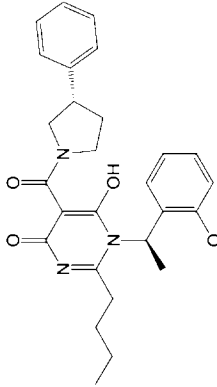
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
119		2-丁基-5-[3-(3-氟苯基) 吡咯啶-1-羰基]-6-羥基- 3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4- 二氮嘧啶-4-酮	 10.72, 92% Whelk-O 1 (R,R) , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移 動 相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流 動 條 件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40 °C , 波長 : 220 nm (異構體 2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.06 (d, J=9.0 Hz, 9H), 4.00 - 3.08 (m, 5H), 2.24 (br. s., 2H), 1.90 (br. s., 2H), 1.69 - 1.14 (m, 4H), 1.07 - 0.55 (m, 6H)	1.71 A 478.4	A
120		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1- (3-甲氧基苯基)乙基]-5- [(3S)-3-苯基吡咯啶-1-羰 基]-3,4-二氮嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36 - 7.13 (m, 5H), 6.92 - 6.78 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 2H), 6.65 - 6.53 (m, 1H), 4.15 - 3.75 (m, 1H), 3.65 (br. s., 3H), 3.46 - 3.07 (m, 4H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.77 (br. s., 3H), 1.57 - 0.93 (m, 4H), 0.81 - 0.45 (m, 3H).	1.56 A 476.4	A

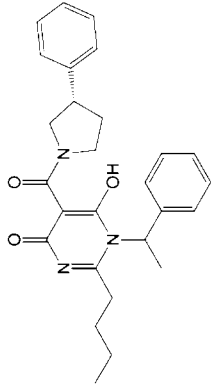
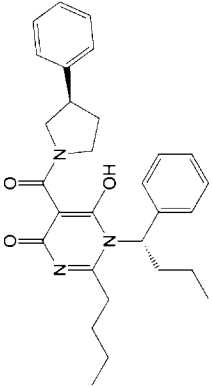
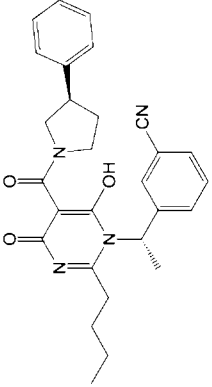
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
121		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氮嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 - 7.09 (m, 10H), 4.23 - 3.17 (m, 5H), 2.41 (br. s., 1H), 2.23 (br. s., 1H), 1.90 (s, 2H), 1.66 - 1.00 (m, 4H), 0.94 - 0.51 (m, 6H)	1.82 A 460.0	A
122		2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氮嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 6H), 7.05 - 6.73 (m, 2H), 4.03 - 3.13 (m, 5H), 2.93 - 2.57 (m, 2H), 2.20 (br. s., 1H), 2.03 - 1.68 (m, 4H), 1.62 - 1.01 (m, 4H), 0.78 (br. s., 3H).	1.83 A 476.1	A
123		2-丁基-6-羥基-3-(1-苯基乙基)-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氮嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 - 7.07 (m, 10H), 4.02 - 3.05 (m, 5H), 2.22 (br. s., 1H), 1.91 (s, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 3H), 1.52 (br. s., 1H), 1.40 - 0.95 (m, 3H), 0.89 - 0.59 (m, 3H)	1.71 A 446.0	A

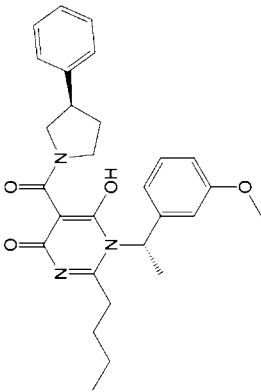
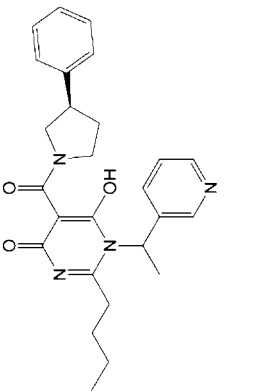
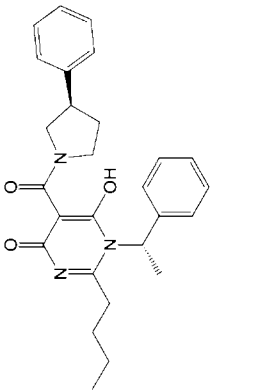
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
124		2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-苯基丙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氮嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.51 - 6.99 (m, 10 H), 4.01 - 3.13 (m, 5H), 2.43 (br. s., 1H), 2.30 - 2.06 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.71 - 0.97 (m, 4H), 0.94 - 0.47 (m, 6H)	1.73 A 460.2	A
125		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氮嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.38 - 7.19 (m, 10H), 4.03 - 3.13 (m, 5H), 2.64 (br. s., 2H), 2.23 (br. s., 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.83 (br. s., 3H), 1.61 - 1.08 (m, 4H), 0.75 (br. s., 3H)	1.68 A 446.1	A
126		2-丁基-3-[(1S)-1-環丙基乙基]-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氮嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 6.83 (m, 5H), 4.05 - 3.44 (m, 5H), 2.58 (br. s., 1H), 2.20 (br. s., 1H), 1.99 - 1.81 (m, 2H), 1.63 - 1.24 (m, 6H), 0.86 (d, J=7.6 Hz, 3H), 0.64 - -0.26 (m, 4H)	1.74 A 410.1	A

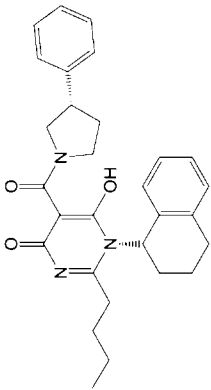
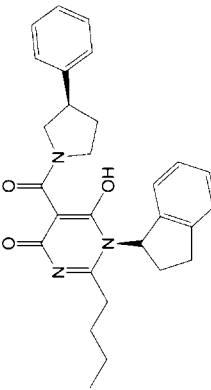
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
127		2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.52 - 6.91 (m, 10H), 4.55 - 3.76 (m, 4H), 3.61 - 3.07 (m, 6H), 2.94 - 2.57 (m, 2H), 2.21 (br. s., 1H), 1.90 (s, 1H), 1.69 - 1.12 (m, 4H), 0.96 - 0.61 (m, 3H).	1.64 A 476.2	B
128		2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-苯基丙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 - 7.10 (m, 10H), 3.89 (s, 5H), 2.43 (br. s., 1H), 2.24 (br. s., 2H), 1.90 (s, 1H), 1.74 - 0.97 (m, 4H), 0.93 - 0.52 (m, 6H).	1.74 A 459.9	B
129		2-丁基-6-羥基-3-(2-甲基-1-苯基丙基)-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 (br. s., 1H), 7.43 - 7.17 (m, 9H), 6.39 及 4.79 (br. s., 1H), 3.95 - 3.12 (m, 5H), 2.90 (br. s., 2H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.24 (br. s., 1H), 1.90 (s, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 1H), 1.41 (br. s., 1H), 1.26 - 1.06 (m, 2H), 0.99 - 0.38 (m, 9H)	1.73 A 474.0	B

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
130		2-丁基-6-羥基-3-(2-甲基-1-苯基丙基)-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54 (br. s., 1H), 7.38 - 7.04 (m, 9H), 6.35 及 4.78 (br. s., 1H), 3.67 - 3.05 (m, 5H), 3.01 - 2.79 (m, 2H), 2.36 (br. s., 1H), 2.21 (br. s., 1H), 1.86 (br. s., 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 1H), 1.25 - 0.98 (m, 2H), 0.97 - 0.26 (m, 9H)	1.72 A 474.0	B
131		2-丁基-3-[(1S)-1-環丙基乙基]-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.61 - 6.79 (m, 5H), 3.94 - 3.27 (m, 5H), 2.59 (br. s., 2H), 2.21 (br. s., 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.62 - 1.19 (m, 7H), 0.86 (d, J=7.6 Hz, 3H), 0.61 - -0.01 (m, 4H)	1.62 A 410.1	B
132		2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43 - 6.94 (m, 10H), 4.11 - 3.04 (m, 5H), 2.22 (br. s., 1H), 1.90 (s, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 3H), 1.67 - 0.97 (m, 4H), 0.73 (br. s., 3H)	1.74 A 446.1	B

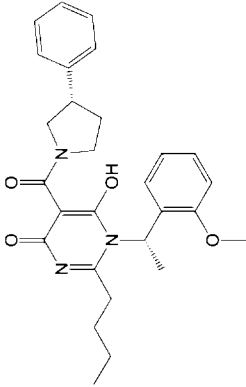
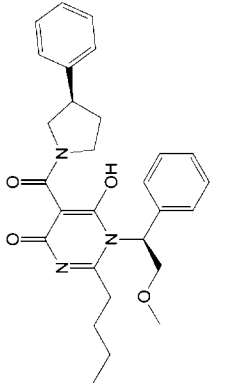
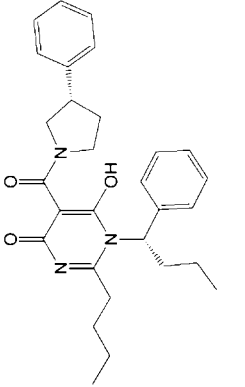
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
133		2-丁基-3-[1-(2-氯苯基) 乙基]-6-羥基-5-[(3S)-3- 苯基吡咯啶-1-羰基]-3,4- 二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.80 - 7.60 (m, 1H), 7.49 - 7.08 (m, 9H), 3.93 - 2.94 (m, 5H), 2.21 (br. s., 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.80 (br. s., 3H), 1.58 - 1.05 (m, 4H), 0.89 - 0.61 (m, 3H)	1.80 A 480.3	B
134		2-丁基-3-[1-(2-氯苯基) 乙基]-6-羥基-5-[(3R)-3- 苯基吡咯啶-1-羰基]-3,4- 二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.68 (br. s., 1H), 7.45 - 6.96 (m, 9H), 4.23 - 3.09 (m, 5H), 2.76 - 2.53 (m, 2H), 2.17 (br. s., 1H), 1.95 - 1.64 (m, 4H), 1.54 - 1.04 (m, 4H), 0.81 - 0.57 (m, 3H)	1.85 A 480.1	B
135		2-丁基-6-羥基-3-[(1R)-1- (2-甲氧基苯基)乙基]-5- [(3S)-3-苯基吡咯啶-1-羰 基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.49 (dd, J=18.0, 7.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.07 (m, 6H), 7.01 - 6.59 (m, 2H), 3.99 - 2.96 (m, 8H), 2.90 - 2.59 (m, 2H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 1.90 (br. s., 1H), 1.79 (br. s., 3H), 1.51 (br. s., 1H), 1.36 - 0.97 (m, 3H), 0.80 (br. s., 3H)	1.83 A 476.1	B

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
136		2-丁基-6-羥基-3-(1-苯基 乙基)-5-[(3S)-3-苯基吡 咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧 啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.06 (m, 10H), 3.97 - 3.04 (m, 5H), 2.22 (br. s., 1H), 1.91 (s, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.63 - 1.02 (m, 4H), 0.96 - 0.51 (m, 3H)	1.71 A 446.3	B
137		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1- 苯基丁基]-5-[(3R)-3-苯 基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二 氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43 - 7.21 (m, 10H), 3.68 - 2.85 (m, 5H), 2.42 - 2.17 (m, 3H), 1.90 (br. s., 1H), 1.46 - 1.05 (m, 4H), 1.02 - 0.47 (m, 8H)	1.78 A 474.4	B
138		3-[(1S)-1-{2-丁基-4-羥基 -6-側氧-5-[(3R)-3-苯基 吡咯啉-1-羰基]-1,6-二氫 嘧啶-1-基}乙基]苯甲腈		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63 (br. s., 2H), 7.50 (d, J=14.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.17 (m, 4H), 7.10 (br. s., 1H), 3.98 - 3.27 (m, 5H), 2.95 - 2.69 (m, 2H), 2.18 (br. s., 2H), 1.82 (br. s., 3H), 1.66 - 1.23 (m, 4H), 0.83 (br. s., 3H)	1.43 A 471.1	B

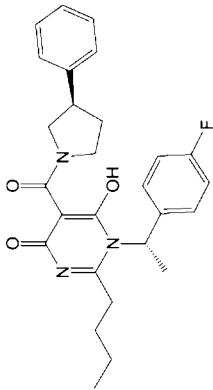
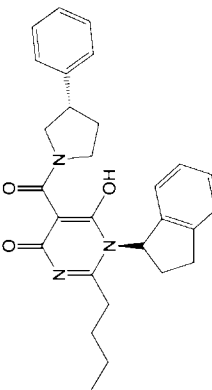
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
139		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		(NMR 峰太弱而無法概述)	1.56 A 476.3	B
140		2-丁基-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3-[1-(吡啶-3-基)乙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (d, J=11.6 Hz, 2H), 7.55 (br. s., 1H), 7.42 - 6.93 (m, 6H), 3.96 - 2.95 (m, 5H), 2.26 - 2.00 (m, 2H), 1.80 (br. s., 3H), 1.60 - 1.09 (m, 4H), 0.78 (br. s., 3H)	1.17 A 447.2	B
141		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43 - 7.11 (m, 10H), 4.00 - 2.98 (m, 5H), 2.63 (br. s., 2H), 2.23 (br. s., 1H), 2.01 - 1.77 (m, 4H), 1.61 - 1.11 (m, 4H), 0.76 (br. s., 3H)	169 A 446.1	B

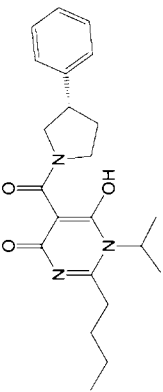
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
144		2-丁基-6-羥基-5-[(3S)-3- 苯基吡咯啶-1-羰基]-3- [(1S)-1,2,3,4- 四 氫 吡 啶 -1- 基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.34 - 6.81 (m, 8H), 6.74 - 6.48 (m, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 3.87 - 2.86 (m, 5H), 2.86 - 2.58 (m, 4H), 2.40 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.82 (m, 4H), 1.74 (br. s., 1H), 1.58 (d, J=6.5 Hz, 1H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.03 - 0.42 (m, 3H).	1.66 A 472.2	B
145		2-丁基-3-[(1R)-2,3- 二 氫 - 1H- 茛 -1- 基]-6- 羥 基 -5- [(3R)-3-苯基吡咯啶-1-羰 基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.01 (m, 8H), 6.97 - 6.67 (m, 1H), 5.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.03 (m, 5H), 3.00 - 2.69 (m, 4H), 2.43 (br. s., 1H), 2.29 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.55 (m, 3H), 1.52 - 1.03 (m, 2H), 1.00 - 0.40 (m, 3H).	1.60 A 458.2	B

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
149		3-[(1S)-1-[2-(4-乙基-6-側氧-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}乙基]苯甲腈		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.70 (br. s., 2H), 7.53 (br. s., 2H), 7.39 - 7.07 (m, 5H), 5.52 (br. s., 1H), 4.03 - 3.08 (m, 5H), 2.97 - 2.62 (m, 2H), 2.29 - 1.95 (m, 2H), 1.83 (br. s., 3H), 1.70 - 1.19 (m, 4H), 0.84 (br. s., 3H)	1.42 A 471.3	B
150		2-丁基-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3-(丙-2-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36 - 7.19 (m, 5H), 4.47 (br. s., 1H), 4.06 - 3.01 (m, 5H), 2.88 - 2.65 (m, 2H), 2.24 (br. s., 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.61 (br. s., 2H), 1.50 (d, J=9.5 Hz, 6H), 1.38 (br. s., 2H), 0.91 (d, J=8.2 Hz, 3H)	1.44 A 384.2	B

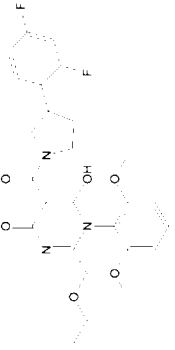
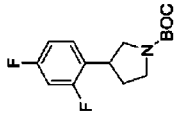
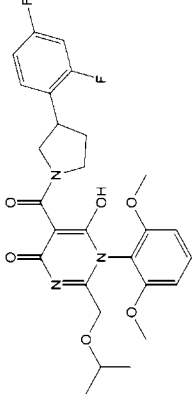
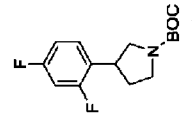
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
151		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.12 (m, 6H), 7.02 - 6.83 (m, 2H), 5.31 - 5.02 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 - 2.98 (m, 5H), 2.81 - 2.56 (m, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.96 - 1.68 (m, 3H), 1.61 - 1.01 (m, 4H), 0.90 - 0.64 (m, 3H)	1.73 A 476.3	B
152		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 - 7.15 (m, 10H), 5.43 (br. s., 1H), 4.38 - 3.10 (m, 10H), 2.94 - 2.58 (m, 2H), 2.21 (br. s., 1H), 1.90 (s, 1H), 1.70 - 1.08 (m, 4H), 0.99 - 0.61 (m, 3H)	1.64 A 476.2	B
153		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丁基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.40 - 7.20 (m, 10H), 4.07 - 3.08 (m, 5H), 3.00 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.17 (m, 3H), 1.90 (br. s., 1H), 1.65 - 1.10 (m, 4H), 0.98 - 0.43 (m, 6H)	1.82 A 474.2	B

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
154		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羧基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 - 7.10 (m, 10H), 5.46 (br. s., 1H), 4.42 - 3.08 (m, 10 H), 2.98 - 2.58 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.71 - 0.99 (m, 4H), 0.93 - 0.59 (m, 3H).	1.65 A 476.2	B
155		2-丁基-3-[(1R)-1-環丙基乙基]-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羧基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37 - 7.13 (m, 5H), 3.94 - 3.06 (m, 5H), 2.56 (br. s., 2H), 2.20 (br. s., 1H), 1.90 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.64 - 1.21 (m, 7H), 0.85 (d, J=9.5 Hz, 3H), 0.59 - -0.03 (m, 4H)	1.60 A 410.1	C
156		2-丁基-6-羥基-3-[(1S)-1-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羧基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 (dd, J=17.5, 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.05 (m, 6H), 6.99 - 6.65 (m, 2H), 5.14 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.90 - 2.94 (m, 8H), 2.88 - 2.55 (m, 2H), 2.25 - 1.97 (m, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.75 (br. s., 3H), 1.53 - 1.07 (m, 4H), 0.86 - 0.60 (m, 3H)	1.74 A 476.3	C

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
157		2-丁基-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37 - 6.95 (m, 9H), 3.88 - 2.94 (m, 5H), 2.66 (d, J=18.2 Hz, 2H), 2.21 (br. s., 1H), 1.95 - 1.62 (m, 4H), 1.63 - 0.95 (m, 4H), 0.75 (br. s., 3H).	1.62 A 464.3	C
158		2-丁基-3-[(1R)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 - 6.71 (m, 9H), 5.78 及 5.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.08 (q, J=7.1 Hz, 1H), 3.90 - 2.98 (m, 4H), 2.95 - 2.74 (m, 4H), 2.30 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.62 (m, 3H), 1.59 - 0.99 (m, 4H), 0.97 - 0.22 (m, 3H)	1.60 A 458.1	C

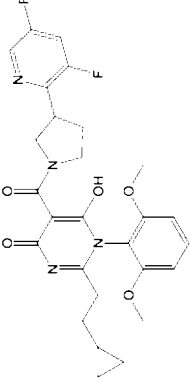
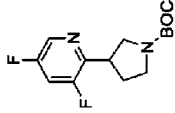
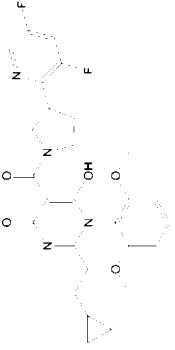
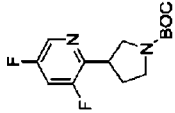
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留 時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效 力範圍
159		2-丁基-6-經基-5-[(3S)-3- 苯基吡咯啉-1-羰基]-3- (丙-2-基)-3,4-二氫嘍啶- 4-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (br. s., 5H), 4.48 (br. s., 1H), 3.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 2H), 3.44 (d, J=15.9 Hz, 2H), 2.84 - 2.58 (m, 2H), 2.24 (br. s., 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.61 (br. s., 2H), 1.54 - 1.43 (m, 6H), 1.43 - 1.23 (m, 2H), 1.00 - 0.75 (m, 3H)	1.61 A 406.3 (M+Na)	C

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
160		1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-[(丙-2-羧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.40, 96.9% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相 : 15% IPA: 庚烷 (1:1) /85% CO ₂ ; 流動條件 : 2 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, J=13.0 Hz, 3H), 3.83 - 3.76 (m, J=14.1 Hz, 4H), 3.76 - 3.68 (m, J=18.8 Hz, 6H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 0.87 (br dd, J=12.3, 6.1 Hz, 6H)	1.28 A 524.3	A
161		1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-[(丙-2-羧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 11.13, 97.1% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相 : 15% IPA: 庚烷 (1:1) /85% CO ₂ ; 流動條件 : 2 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.41 (q, J=8.8 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=7.4 Hz, 2H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, J=12.1 Hz, 4H), 3.83 - 3.67 (m, 9H), 3.62 (br s, 2H), 3.34 - 3.12 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.98 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 0.87 (br dd, J=11.9, 6.0 Hz, 6H)	1.28 A 524.4	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
162		5-[3-(2,4-二氟 苯基)吡咯啶-1- 羰基]-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-6- 羥基-2-[(丙-2- 基氧基)甲基]- 1,4-二氫嘧啶- 4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min , 140 巴 , 45°C , 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 6.86 - 6.71 (m, 2H), 3.88 (br d, J=11.3 Hz, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 6H), 3.64 (s, 4H), 3.51 - 3.19 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 0.88 (br dd, J=11.0, 6.1 Hz, 6H)	1.35 A 530.3	A
163		5-[3-(2,4-二氟 苯基)吡咯啶-1- 羰基]-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-6- 羥基-2-[(丙-2- 基氧基)甲基]- 1,4-二氫嘧啶- 4-酮	 2.78, 95.7% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min , 140 巴 , 45°C , 波長：200-400 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.19 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.88 - 6.72 (m, 2H), 3.90 (br d, J=9.2 Hz, 3H), 3.72 (br d, J=17.1 Hz, 6H), 3.63 (s, 4H), 3.36 - 3.21 (m, 1H), 2.23 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 0.87 (br dd, J=10.1, 6.1 Hz, 6H)	1.34 A 530.2	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
164		5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羥基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Welko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.81 (br t, J=9.9 Hz, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 4H), 3.65 - 3.50 (m, 9H), 3.46 - 3.22 (m, 1H), 2.20 (br d, J=10.1 Hz, 2H), 0.88 (br dd, J=17.2, 5.6 Hz, 6H)	1.15 A 530.4	A
165		2-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧基]-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-5-羥基]吡咯啉-3-基}苯甲腈	 5.68, >99% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/0.1% DEA/85% CO ₂ ; 流動條件: 2 mL/min, 150 °C, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.81 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.45 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 6.80 (br s, 2H), 3.90 (br s, 4H), 3.72 (br d, J=16.8 Hz, 9H), 3.54 - 3.19 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.06 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 0.88 (br d, J=8.5 Hz, 6H)	1.08 A 518.9	A

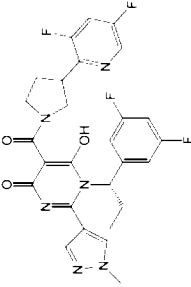
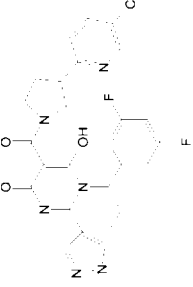
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
166		5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.9, >99.7% Welko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.30 (m, 2H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 6.79 (br dd, J=13.6, 8.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 4H), 3.80 - 3.58 (m, 9H), 3.41 (br s, 1H), 2.31 - 2.10 (m, 2H), 0.87 (br dd, J=18.4, 5.8 Hz, 6H)	1.14 A 529.9	A
167		2-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧基]-(丙-2-基氧基)甲基]-1,4-二氫嘧啶-5-羰基}吡咯啶-3-基}苯甲腈	 4.87, >99% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/0.1% DEA /85% CO ₂ ; 流動條件: 2 mL/min, 150 巴, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.57 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 2H), 6.79 (br s, 2H), 3.90 (br d, J=11.3 Hz, 4H), 3.76 - 3.39 (m, 9H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.06 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 0.87 (br dd, J=14.5, 5.3 Hz, 6H)	1.07 A 518.9	A

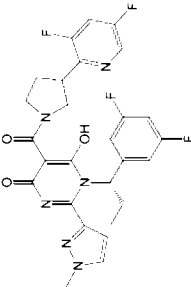
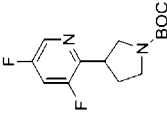
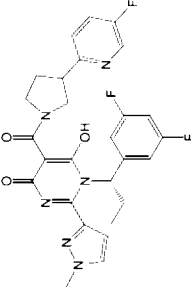
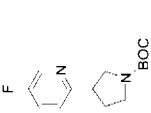
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
168		2-(2-環丙基乙基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (br s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 1H), 7.67 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 7.05 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 4.09 - 3.76 (m, 10H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 2.51 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 1.53 (br s, 2H), 0.79 (br s, 1H), 0.49 (br s, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.36 A 526.9	A
169		2-(2-環丙基乙基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (br s, 1H), 8.10 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 2H), 4.16 - 3.82 (m, 10H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 1.53 (br s, 2H), 0.78 (br s, 1H), 0.48 (br s, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.24 A 527.4	A

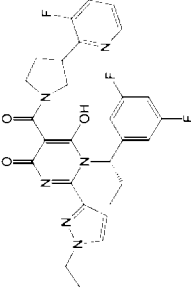
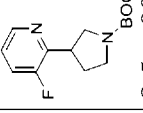
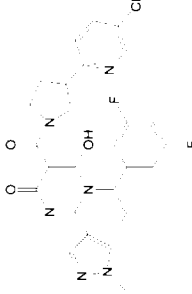
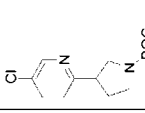
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
170		5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.9, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (br s, 1H), 8.06 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H), 3.94 (br d, J=17.1 Hz, 10H), 3.65 (br s, 1H), 2.61 - 2.38 (m, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 1.54 (br s, 2H), 0.79 (br s, 1H), 0.48 (br s, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.41 A 525.0	A
171		5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (br s, 1H), 8.08 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.64 (dt, J=16.0, 8.1 Hz, 2H), 7.19 - 6.95 (m, 2H), 4.13 - 3.74 (m, 10H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 2.51 (br d, J=6.2 Hz, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.53 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 0.79 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 0.49 (br s, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.42 A 525.2	A

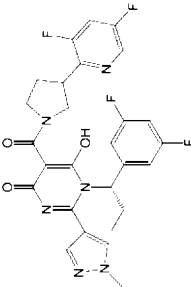
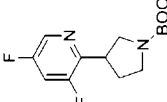
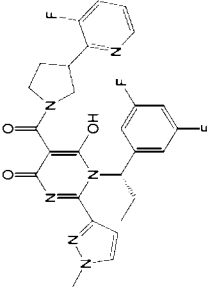
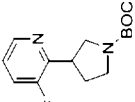
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
176		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡啶-1-羥基]-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫吡啶-4-酮	 6.8, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 27 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (br s, 1H), 8.25 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 4.12 - 3.80 (m, 10H), 3.79 - 3.56 (m, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.53 (br s, 2H), 0.78 (br s, 1H), 0.48 (br s, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.50 A 543.0	A
177		2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡啶-1-羥基]-6-羥基-1,4-二氫吡啶-4-酮	 7.7, >95.5% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：340 mL/min, 45 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (br s, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 1H), 7.65 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.04 (br s, 2H), 4.07 - 3.74 (m, 10H), 3.67 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.37 (m, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 1.54 (br s, 2H), 0.79 (br s, 1H), 0.49 (br s, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.26 A 509.0	A

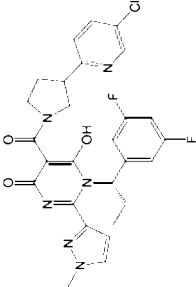
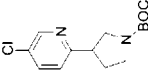
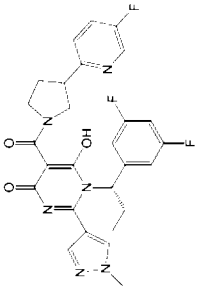
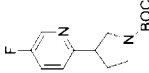
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
180		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡唑啉-1-羰基]-2-(2-環丙基乙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.6, >99.7% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 27 °C , 波長 : 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.70 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 8.27 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.50 (m, 1H), 7.03 (br t, J=9.1 Hz, 2H), 4.20 - 3.65 (m, 11H), 2.44 (br s, 3H), 2.38 - 2.22 (m, 1H), 1.52 (br d, J=7.1 Hz, 2H), 0.79 (br s, 1H), 0.48 (br d, J=7.4 Hz, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.31 A 543.3	A
181		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡唑啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 9.5, >99.8% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 340 mL/min , 45 °C , 波長 : 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (br s, 1H), 8.05 - 7.82 (m, 1H), 7.76 - 7.58 (m, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.19 - 6.88 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 6.19 - 5.86 (m, 1H), 4.17 (br d, J=7.0 Hz, 4H), 3.93 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.25 (m, 3H), 2.35 - 2.01 (m, 4H), 1.35 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 0.94 - 0.64 (m, 3H)	1.28 A 553.4	A

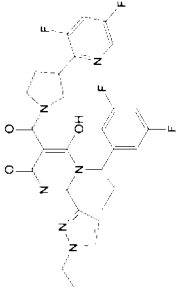
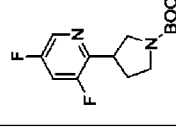
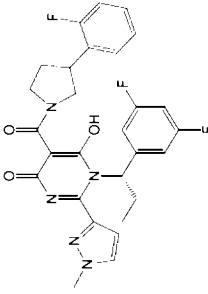
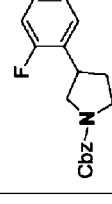
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
182		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羧基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 F 6.3, >99.7% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min , 30 °C , 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.44 (br s, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 1H), 7.87 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.90 (br d, J=17.7 Hz, 2H), 3.85 (br s, 4H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.46 (br s, 3H), 3.32 - 3.13 (m, 1H), 2.36 - 1.99 (m, 4H), 0.87 - 0.64 (m, 3H)	1.17 A 557.0	A
183		5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-1-羧基]1-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cl 7.9, >99.7% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min , 30 °C , 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.70 - 8.44 (m, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 1H), 7.05 - 6.83 (m, 3H), 3.86 (br s, 4H), 3.71 - 3.23 (m, 5H), 2.39 - 2.13 (m, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 0.75 (br s, 3H)	1.22 A 555.5	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
184		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.40 (br s, 1H), 7.79 (br d, J=7.7 Hz, 2H), 7.16 - 6.79 (m, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.25 - 5.81 (m, 1H), 3.86 (br s, 4H), 3.71 - 3.29 (m, 5H), 2.31 - 1.96 (m, 4H), 0.90 - 0.60 (m, 3H)	1.54 A 557.2	A
185		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：340 mL/min, 45 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.59 - 8.35 (m, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.07 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 3.86 (br d, J=3.0 Hz, 4H), 3.69 - 3.13 (m, 5H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.25 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 2.02 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 0.76 (br s, 3H)	1.22 A 539.0	A

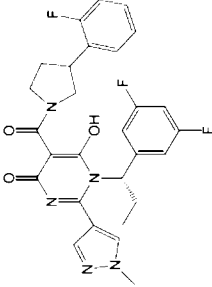
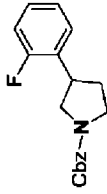
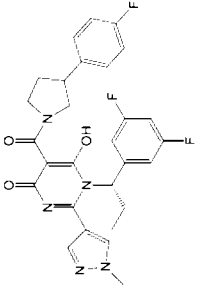
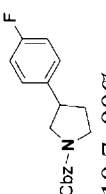
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
186		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.5, >99.8% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.38 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.67 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.16 - 6.86 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.20 - 5.92 (m, 1H), 4.17 (br s, 4H), 3.91 - 3.43 (m, 4H), 2.34 - 2.02 (m, 4H), 1.34 (br d, J=6.6 Hz, 3H), 0.90 - 0.67 (m, 3H)	1.44 A 553.0	A
187		5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.53 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.86 (br s, 4H), 3.77 - 3.62 (m, 3H), 3.60 - 3.31 (m, 2H), 2.46 - 2.16 (m, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 0.84 - 0.63 (m, 3H)	1.36 A 554.9	A

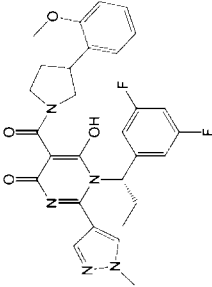
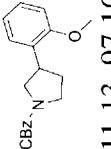
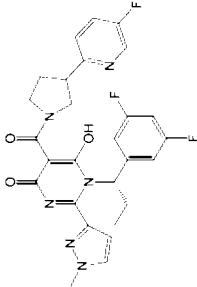
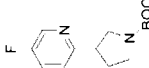
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
188		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙二基 1-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 - 8.32 (m, 1H), 8.09 - 7.95 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.20 - 6.77 (m, 3H), 4.00 - 3.80 (m, 4H), 3.50 (br s, 5H), 2.45 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.01 (m, 2H), 0.75 (br d, J=7.6 Hz, 3H)	1.69 A 557.3	A
189		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙二基 1-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 9.5, >99.8% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.37 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.87 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.23 - 5.95 (m, 1H), 3.88 (br d, J=7.7 Hz, 4H), 3.66 (br s, 5H), 2.33 - 2.01 (m, 4H), 0.88 - 0.69 (m, 3H)	1.37 A 539.0	A

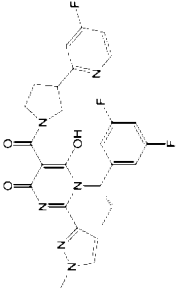
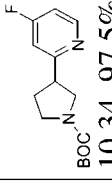
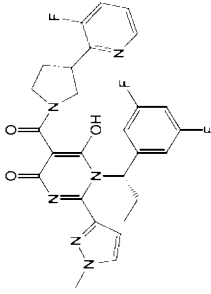
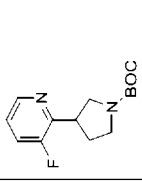
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
190		5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.9, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.66 - 8.44 (m, 1H), 7.98 - 7.74 (m, 2H), 7.56 - 7.25 (m, 1H), 7.16 - 6.85 (m, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.04 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 3.88 (br s, 4H), 3.63 (br s, 5H), 2.34 - 2.12 (m, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 0.78 (br d, J=6.1 Hz, 3H)	1.45 A 554.9	A
191		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.7, >95.5% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 - 8.40 (m, 1H), 8.08 - 7.83 (m, 1H), 7.65 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.00 (m, 1H), 6.98 - 6.79 (m, 2H), 3.84 (br d, J=6.1 Hz, 4H), 3.56 (br d, J=1.2 Hz, 5H), 2.35 - 2.13 (m, 3H), 2.12 - 1.93 (m, 1H), 0.83 - 0.60 (m, 3H)	1.13 A 539.4	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
192		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羧基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Wheko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 - 8.34 (m, 1H), 8.01 - 7.74 (m, 2H), 7.17 - 6.83 (m, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.23 - 5.83 (m, 1H), 4.16 (br s, 4H), 3.59 (br s, 3H), 3.47 - 3.20 (m, 1H), 2.33 - 2.01 (m, 4H), 1.33 (br s, 3H), 0.90 - 0.65 (m, 3H)	1.51 A 571.0	A
193		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羧基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 7.95 - 7.76 (m, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 6.81 (m, 2H), 6.77 - 6.57 (m, 1H), 6.23 - 5.85 (m, 1H), 3.88 (br d, J=9.7 Hz, 4H), 3.53 (br s, 5H), 2.37 - 2.12 (m, 3H), 2.04 - 1.84 (m, 1H), 0.91 - 0.60 (m, 3H)	1.37 A 537.9	A

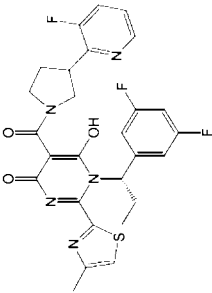
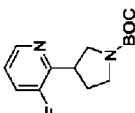
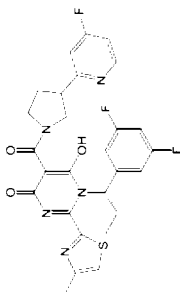
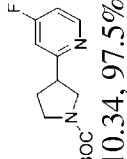
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
194		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1H-吡啶-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 10.7, 90% Whelk-O 1 (R,R) , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相 : 15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 7.85 (br s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 3.88 (br s, 4H), 3.68 (br s, 5H), 2.27 (br dd, J=12.7, 6.6 Hz, 3H), 1.99 - 1.72 (m, 1H), 0.78 (br s, 3H)	1.38 A 537.8	A
195		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1H-吡啶-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 11.13, 97.1% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相 : 15% IPA:庚烷(1:1) /85% CO ₂ ; 流動條件 : 2 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 7.21 (br t, J=6.9 Hz, 2H), 7.08 - 6.82 (m, 4H), 6.66 (br s, 1H), 6.18 - 5.94 (m, 1H), 3.86 (br d, J=10.1 Hz, 4H), 3.82 - 3.71 (m, 3H), 3.67 (br d, J=9.0 Hz, 4H), 3.46 - 3.26 (m, 1H), 2.32 - 2.03 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 0.86 - 0.59 (m, 3H)	1.39 A 550.1	A

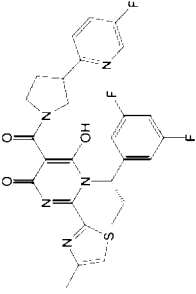
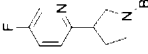
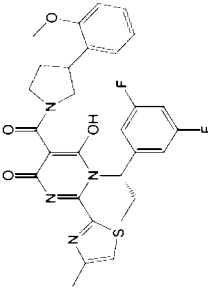
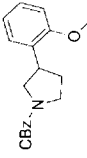
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
196		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.07 (m, 3H), 6.96 (br s, 2H), 3.87 (br d, J=6.2 Hz, 4H), 3.53 (br s, 5H), 2.44 - 2.14 (m, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 0.86 - 0.62 (m, 3H)	1.27 A 538.0	A
197		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.7, 90% Whelk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/85% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (dt, J=16.7, 8.4 Hz, 3H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 4.06 - 3.71 (m, 4H), 3.66 - 3.24 (m, 5H), 2.48 - 2.13 (m, 3H), 1.98 - 1.71 (m, 1H), 0.75 (br d, J=6.9 Hz, 3H)	1.34 A 538.4	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
198		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啶-1-羧基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 11.13, 97.1% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相 : 15% IPA:庚烷(1:1) /85% CO ₂ ; 流動條件 : 2 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 - 7.99 (m, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 3.88 (br d, J=8.5 Hz, 4H), 3.82 - 3.72 (m, 3H), 3.59 (br s, 4H), 3.45 - 3.19 (m, 1H), 2.46 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (br s, 1H), 0.82 - 0.62 (m, 3H)	1.42 A 550.2	A
199		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(2-甲氧基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-羧基]-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基)吡啶-2-基]吡咯啶-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.7, >95.5% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 340 mL/min , 45 °C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.65 (td, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 1H), 7.17 - 6.84 (m, 2H), 6.62 (br s, 1H), 6.12 - 5.82 (m, 1H), 3.87 (br d, J=7.3 Hz, 4H), 3.67 - 3.22 (m, 5H), 2.36 - 2.13 (m, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 0.88 - 0.58 (m, 3H)	1.19 A 539.4	A

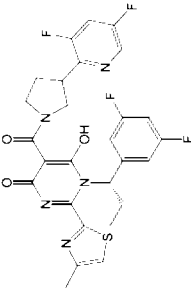
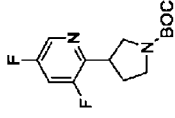
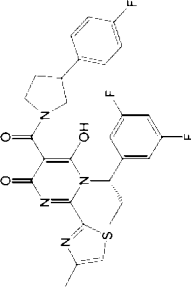
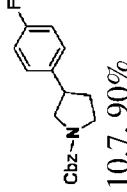
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
200		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：10% IPA: DEA /90% CO2 ; 流動條件：2 mL/min , 150 巴，40℃， 波長：254 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 - 8.46 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.05 - 6.85 (m, 3H), 6.78 (br s, 1H), 6.34 - 6.08 (m, 1H), 3.90 (br s, 4H), 3.77 - 3.23 (m, 5H), 2.47 - 2.18 (m, 3H), 2.17 - 1.98 (m, 1H), 0.89 - 0.72 (m, 3H)	1.19 A 539.4	A
201		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.5, >99.8% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相：10% IPA/90% CO2 ; 流動條件：340 mL/min , 45 °C , 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 - 8.29 (m, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 1H), 7.10 - 6.82 (m, 2H), 6.64 (br s, 1H), 6.12 - 5.87 (m, 1H), 3.87 (br d, J=5.0 Hz, 4H), 3.80 - 3.50 (m, 4H), 3.47 - 3.22 (m, 1H), 2.34 - 2.03 (m, 4H), 0.88 - 0.66 (m, 3H)	1.19 A 539.4	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
202		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(4-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-經基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.34, 97.5% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：10% IPA: DEA /90% CO2 ; 流動條件：2 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長：254 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 - 8.42 (m, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.45 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 6.84 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 6.28 - 6.06 (m, 1H), 4.19 (br d, J=6.2 Hz, 4H), 3.64 (br s, 3H), 3.45 - 3.18 (m, 1H), 2.40 - 2.16 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.55 - 1.24 (m, 3H), 0.79 (br t, J=7.3 Hz, 3H)	1.40 A 553.2	A
203		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.34, 97.5% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：10% IPA: DEA /90% CO2 ; 流動條件：2 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長：254 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.65 - 8.43 (m, 1H), 8.06 - 7.86 (m, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.31 (br dd, J=19.9, 10.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 1H), 6.98 - 6.77 (m, 2H), 6.55 - 6.34 (m, 1H), 3.80 (br s, 4H), 3.63 - 3.21 (m, 5H), 2.23 (br d, J=7.1 Hz, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 0.75 (br s, 3H)	1.24 A 539.2	A

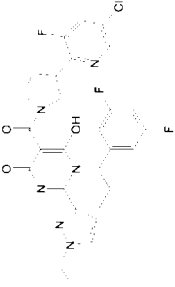
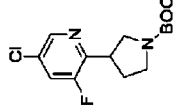
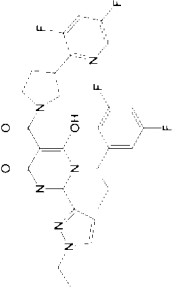
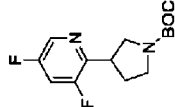
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
204		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-6-羧基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫吡啶-4-酮	 9.5, >99.8% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (br s, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.19 - 6.83 (m, 3H), 4.05 - 3.55 (m, 4H), 3.51 - 3.13 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 5H), 2.27 - 2.02 (m, 2H), 0.80 (br d, J=6.7 Hz, 3H)	1.44 A 556.4	A
205		1-((S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基)-5-(3-(4-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)-6-羧基-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4(1H)-酮	 10.34, 97.5% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% IPA; DEA /90% CO ₂ ; 流動條件: 2 mL/min, 150 °C, 40 °C, 波長: 254 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 - 8.43 (m, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.12 - 6.97 (m, 3H), 3.99 - 3.43 (m, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.43 (br s, 5H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 1H), 0.83 (br t, J=7.2 Hz, 3H)	1.44 A 556.4	A

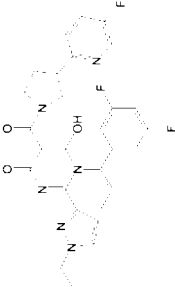
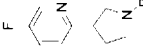
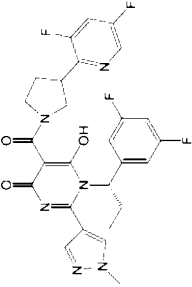
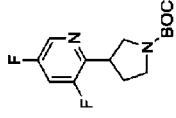
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
206		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-6-羧基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.4, >99.7% Wheko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 - 8.38 (m, 1H), 7.83 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.27 (m, 1H), 7.20 - 6.89 (m, 3H), 3.61 (br s, 6H), 3.47 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (br s, 5H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 0.81 (br t, J=7.2 Hz, 3H)	1.49 A 555.8	A
207		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羧基-2-(4-甲氧基)-3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 11.13, 97.1% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA:庚烷(1:1)/85% CO ₂ ; 流動條件: 2 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.08 - 6.93 (m, 3H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 3H), 3.62 (br s, 5H), 3.42 - 3.19 (m, 1H), 2.38 (br d, J=10.7 Hz, 5H), 2.26 (br dd, J=12.8, 7.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 0.90 - 0.68 (m, 3H)	1.37 A 567.2	A

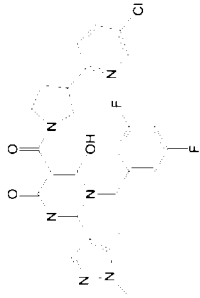
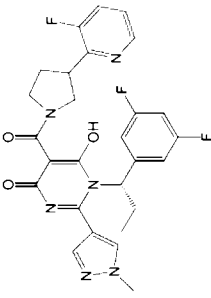
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
208		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羧基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-1-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羧基 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 6.85 (m, 3H), 3.65 (br d, J=10.0 Hz, 5H), 3.46 - 3.22 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 5H), 2.22 (br s, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 1H), 0.95 - 0.62 (m, 3H)	1.66 A 555.2	A
209		5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羧基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Boc-1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉 7.9, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 - 8.42 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.49 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 6.70 (m, 3H), 3.88 - 3.54 (m, 5H), 3.37 - 3.12 (m, 1H), 2.39 (br s, 5H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.04 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 0.80 (br d, J=5.8 Hz, 3H)	1.60 A 572.0	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
210		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羦基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54 - 8.34 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 1H), 7.21 - 6.76 (m, 3H), 3.96 - 3.57 (m, 5H), 3.52 - 3.20 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 5H), 2.25 - 2.01 (m, 2H), 0.90 - 0.64 (m, 3H)	1.58 A 574.4	A
211		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羦基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.7, 90% Whelk-O 1 (R,R), 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/85% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 (br s, 1H), 7.34 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 7.05 - 6.86 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 3.71 - 3.23 (m, 5H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.38 (br s, 3H), 2.35 - 2.09 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 1H), 0.92 - 0.72 (m, 3H)	1.65 A 555.4	A

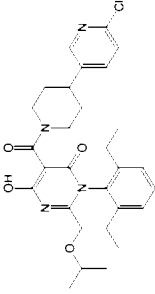
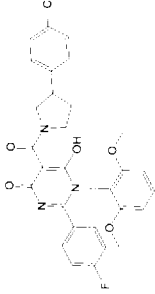
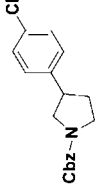
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
212		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 9.5, >99.8% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (br s, 1H), 8.09 - 7.84 (m, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.19 - 6.88 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 6.20 - 5.97 (m, 1H), 4.17 (br d, J=7.0 Hz, 4H), 3.94 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.30 (m, 2H), 2.36 - 2.00 (m, 4H), 1.35 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 0.92 - 0.66 (m, 3H)	1.28 A 553.4	A
213		5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.9, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 - 8.44 (m, 1H), 7.98 - 7.69 (m, 2H), 7.52 - 7.23 (m, 1H), 7.19 - 6.85 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.17 (br d, J=5.1 Hz, 4H), 3.68 (br s, 3H), 3.47 - 3.17 (m, 1H), 2.36 - 2.12 (m, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.34 (br s, 3H), 0.78 (br d, J=5.0 Hz, 3H)	1.47 A 569.0	A

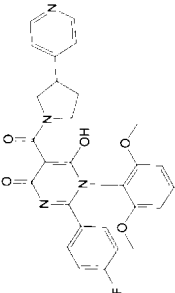
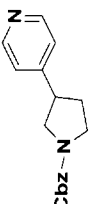
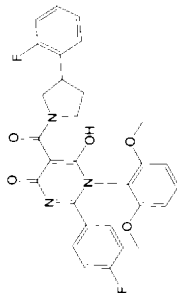
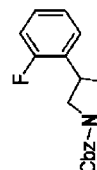
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
214		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-吡啶-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 27 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 - 8.36 (m, 1H), 8.01 (br t, J=11.1 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.16 - 6.81 (m, 2H), 6.75 - 6.47 (m, 1H), 6.16 - 5.67 (m, 1H), 4.14 (br s, 4H), 3.94 - 3.54 (m, 2H), 3.53 - 3.25 (m, 2H), 2.10 (s, 4H), 1.33 (br d, J=5.5 Hz, 3H), 0.78 (br s, 3H)	1.49 A 587.3	A
215		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (br s, 1H), 7.93 (br d, J=19.8 Hz, 2H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.27 - 6.02 (m, 1H), 4.20 (br d, J=6.7 Hz, 4H), 3.97 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.22 (m, 2H), 2.40 - 2.02 (m, 4H), 1.37 (br d, J=5.5 Hz, 3H), 0.80 (br d, J=6.1 Hz, 3H)	1.43 A 571.0	A

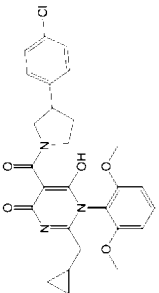
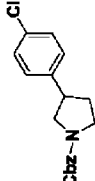
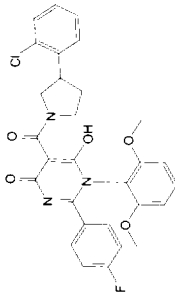
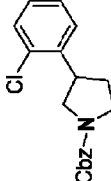
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
216		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.7, >95.5% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.63 (br s, 1H), 6.12 - 5.84 (m, 1H), 4.16 (br d, J=5.5 Hz, 4H), 3.86 - 3.28 (m, 4H), 2.22 (br s, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.34 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 1.01 - 0.69 (m, 3H)	1.44 A 552.9	A
217		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (br s, 1H), 8.08 - 7.82 (m, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.19 - 6.98 (m, 1H), 6.90 (br d, J=17.7 Hz, 2H), 3.85 (br s, 4H), 3.46 (br s, 5H), 2.41 - 2.01 (m, 4H), 0.87 - 0.67 (m, 3H)	1.17 A 557.0	A

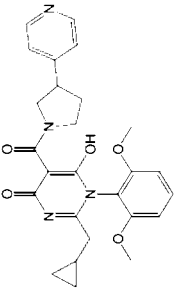
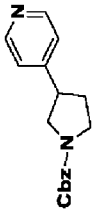
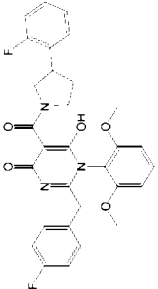
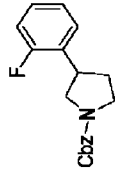
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
218		5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cl  BOC 7.9, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 - 8.41 (m, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.47 - 7.26 (m, 1H), 7.04 - 6.81 (m, 3H), 3.86 (br s, 4H), 3.72 - 3.25 (m, 5H), 2.40 - 2.14 (m, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 0.75 (br s, 3H)	1.22 A 555.5	A
219		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 F 9.5, >99.8% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.66 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.20 - 6.72 (m, 2H), 5.73 - 5.19 (m, 1H), 3.85 (br s, 4H), 3.49 (br s, 5H), 2.36 - 2.00 (m, 4H), 0.89 - 0.65 (m, 3H)	1.09 A 539.0	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
220		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-6-羧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 - 8.37 (m, 1H), 7.99 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.49 (m, 2H), 7.50 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 6.78 (m, 2H), 5.70 - 5.21 (m, 1H), 3.85 (br s, 4H), 3.64 (br s, 4H), 3.46 - 3.27 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 0.82 - 0.59 (m, 3H)	1.10 A 539.1	A
221		1-(2,6-二乙基苯基)-6-羧基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-5-[3-(吡啶-4-基)吡咯啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.86, 99% Chiralpak AS-H, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% MeOH/0.1%DEA/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 °C, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (br d, J=16.1 Hz, 2H), 7.77 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.67 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 4.09 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 6H), 3.66 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.12 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 4H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.88 (m, 1H), 1.08 (br d, J=7.3 Hz, 5H), 0.91 - 0.76 (m, 6H)	1.15 A 491.0	B

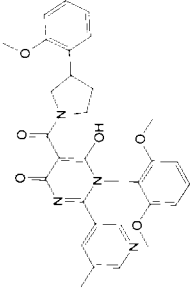
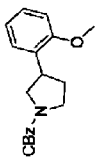
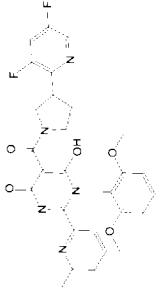
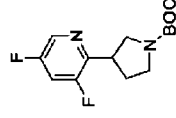
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
222		5-[4-(6-氯吡啶-3-基)哌啶-1-羧基]-3-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮	非對掌性	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 - 8.19 (m, 1H), 7.87 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.22 - 7.01 (m, 2H), 4.70 - 4.44 (m, 1H), 4.05 - 3.78 (m, 2H), 3.52 (br s, 4H), 2.42 - 2.14 (m, 1H), 1.98 - 1.44 (m, 8H), 1.25 - 0.95 (m, 6H), 0.78 (br s, 6H)	1.49 A 539.2	C
223		5-[3-(4-氯苯基)吡咯啶-1-羧基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-羥基-6-(4-氯苯基)-2-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 6.69, 99.8% Chiralcel OJ-H 4.6 × 250 mm ; 移動相：15% IPA/85% CO ₂ ; 流動條件：3.0 mL/min , 140 巴 , 40°C , 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.35 (br s, 4H), 7.31 - 7.15 (m, 3H), 7.03 (q, J=8.7 Hz, 2H), 6.71 - 6.48 (m, 2H), 4.01 - 3.47 (m, 10H), 3.39 (br s, 1H), 2.39 - 2.13 (m, 2H)	1.44 A 550.1	B

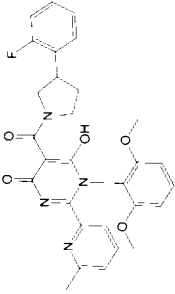
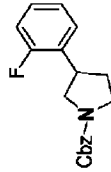
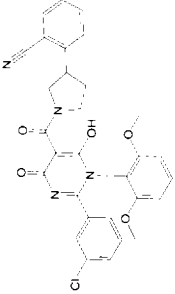
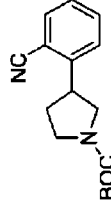
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
224		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-4-基)吡咯啉-1-羧基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 6.86, 99% Chiralpak AS-H , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相 : 10% MeOH/0.1%DEA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br s, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (br dd, J=18.4, 8.6 Hz, 3H), 7.14 - 6.96 (m, 2H), 6.57 (br s, 2H), 3.98 - 3.49 (m, 10H), 3.43 (br s, 1H), 2.30 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 1H)	1.03 A 517.3	B
225		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羧基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 10.65, 99.5% Chiralpak IF , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相 : 15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 2.0 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 6H), 7.11 - 6.93 (m, 2H), 6.55 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 4.02 - 3.45 (m, 10H), 3.44 - 3.27 (m, 1H), 2.25 (br s, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H)	1.25 A 534.2	A

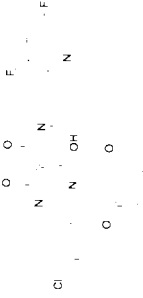
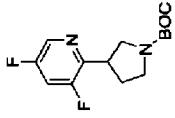
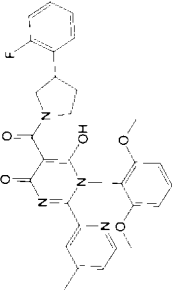
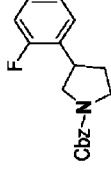
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
228		5-[3-(4-氯苯基)吡咯啉-1-羧基]-2-(環丙基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-甲氧基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.69, 99.8% Chiralcel OJ-H 4.6 × 250 mm ; 移動相：15% IPA/85% CO ₂ ; 流動條件：3.0 mL/min , 140 巴，40°C , 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 6.96 - 6.78 (m, 2H), 3.86 - 3.63 (m, 10H), 3.51 - 3.22 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 3H), 0.84 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 0.51 - 0.33 (m, 2H), 0.01 (br d, J=9.4 Hz, 2H)	1.47 A 510.2	A
229		5-[3-(2-氯苯基)吡咯啉-1-羧基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-6-甲氧基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.29, 98.2% Chiralpak ID , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：10% MeOH/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min , 150 巴，40°C , 波長(異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 (br t, J=7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 3H), 6.97 (q, J=9.1 Hz, 2H), 6.59 - 6.42 (m, 2H), 3.94 - 3.47 (m, 11H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H)	1.43 A 549.9	A

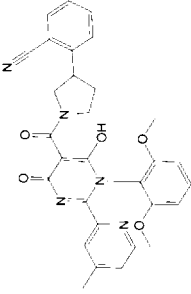
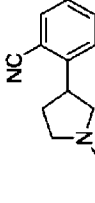
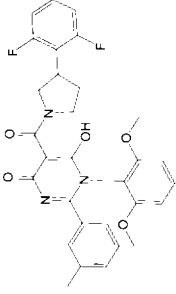
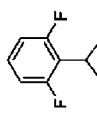
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
230		2-(環丙基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(吡啶-4-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 6.86, 99% Chiralpak AS-H, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% MeOH/0.1%DEA/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br s, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (br d, J=9.8 Hz, 2H), 6.91 - 6.74 (m, 2H), 3.96 - 3.53 (m, 8H), 3.50 - 3.26 (m, 3H), 2.29 (br s, 1H), 2.15 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 0.79 (br s, 1H), 0.38 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 0.00 (br s, 2H)	1.02 B 477.0	B
231		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-[(4-氟苯基)甲基]-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 Cbz-N 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.28 (br d, J=5.7 Hz, 1H), 7.15 (br d, J=6.2 Hz, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 2H), 6.80 (br d, J=5.0 Hz, 2H), 6.73 - 6.57 (m, 2H), 3.70 - 3.47 (m, 8H), 3.43 (br s, 4H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H)	1.36 A 548.4	B

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
232		1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(4-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-經基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 9.93, 99% Whelk-O 1 (R,R) , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 8.14 (br d, J=18.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.04 (m, 3H), 6.73 - 6.49 (m, 2H), 3.95 - 3.49 (m, 10H), 3.47 - 3.22 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.16 (br d, J=8.9 Hz, 4H)	1.11 A 531.1	A
233		1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-經基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.13 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 7.41 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 6.77 - 6.43 (m, 2H), 3.96 - 3.49 (m, 10H), 3.47 - 3.24 (m, 1H), 2.24 (br s, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 1H)	1.05 A 531.3	A

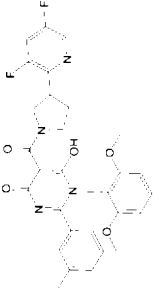
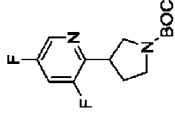
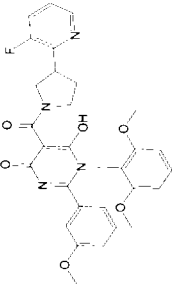
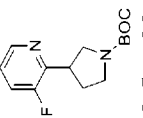
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
234		1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-[3-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-羰基]-2-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.40, 96.9% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相 : 15% IPA: 庚烷 (1:1) / 85% CO ₂ ; 流動條件 : 2 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.15 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 7.42 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 1H), 6.56 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 3.81 (br d, J=11.3 Hz, 3H), 3.72 - 3.48 (m, 10H), 3.46 - 3.17 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 4H), 1.99 (br d, J=9.2 Hz, 1H)	1.07 A 543.4	A
235		5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(6-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Wheko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 30 °C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.85 (m, 1H), 7.59 (q, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 6.96 (m, 2H), 6.48 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 3.94 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.38 (m, 9H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 2.17 (br d, J=9.7 Hz, 4H)	1.19 A 550.2	A

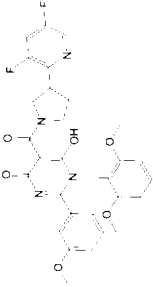
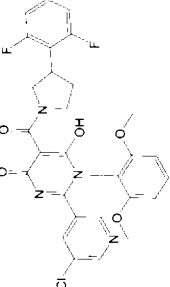
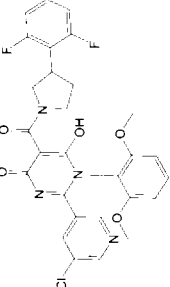
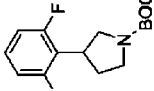
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
236		1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-6-羧基-2-(6-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.60 (q, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.03 (m, 4H), 6.60 - 6.45 (m, 2H), 4.01 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.46 (m, 10H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 3H), 2.09 - 1.96 (m, 1H)	1.26 A 531.2	A
237		2-{1-[2-(3-氯苯基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羧基]吡咯啶-3-基}苯甲脒	 4.87, >99% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/0.1% DEA /85% CO ₂ ; 流動條件：2 mL/min, 150 巴, 45°C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.32 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 4H), 6.72 - 6.40 (m, 2H), 3.97 - 3.60 (m, 10H), 3.57 (br s, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 1H)	1.35 A 557.2	A

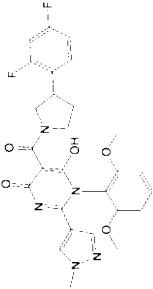
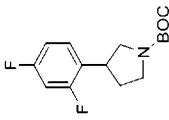
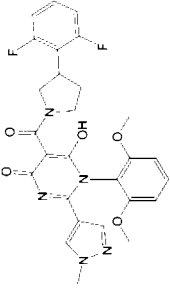
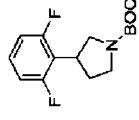
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
238		2-(3-氯苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Welko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.36 - 6.97 (m, 5H), 6.64 - 6.41 (m, 2H), 3.98 - 3.53 (m, 10H), 3.51 - 3.12 (m, 1H), 2.30 - 2.06 (m, 1H), 1.90 (s, 1H)	1.31 A 569.1	A
239		1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 °C, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07 (br dd, J=13.7, 4.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.00 (m, 4H), 6.49 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 3.95 - 3.25 (m, 11H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 2.11 - 1.95 (m, 1H)	1.29 A 531.2	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
240		2-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啶-3-基}苯甲腈	 BOC NC 4.87, >99% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/0.1% DEA /85% CO ₂ ; 流動條件：2 mL/min, 150 巴, 45°C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.35 - 7.01 (m, 5H), 6.64 - 6.40 (m, 2H), 3.96 - 3.32 (m, 10H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 2.30 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.68 (m, 1H)	1.31 A 569.1	A
241		5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 BOC F F 5.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 - 7.33 (m, 1H), 7.22 (q, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 - 6.94 (m, 6H), 6.69 - 6.49 (m, 2H), 3.91 - 3.51 (m, 11H), 2.32 - 2.08 (m, 5H)	1.45 A 548.2	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
242		2-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲基苯基)-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈	 Chiralpak IC，4.6 × 250 mm， 5 μm； 移動相：15% IPA/0.1% DEA /85% CO ₂ ； 流動條件：2 mL/min，150 巴，45℃， 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.20 (q, J=9.0 Hz, 1H), 7.16 - 6.93 (m, 4H), 6.56 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 3.95 - 3.43 (m, 10H), 3.42 - 3.12 (m, 1H), 2.35 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H)	1.40 A 537.1	A
243		2-{1-[2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲基苯基)-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基]吡咯啉-3-基}苯甲腈	 Chiralpak IC，4.6 × 250 mm， 5 μm； 移動相：15% IPA/0.1% DEA /85% CO ₂ ； 流動條件：2 mL/min，150 巴，45℃， 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.21 (m, 1H), 7.82 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 3H), 7.51 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.10 (m, 1H), 6.75 - 6.44 (m, 2H), 3.99 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.39 (m, 10H), 2.43 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 1H)	1.21 A 558.3	A

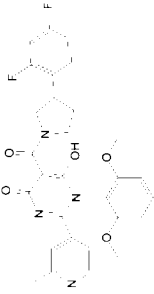
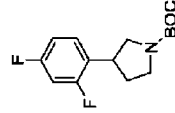
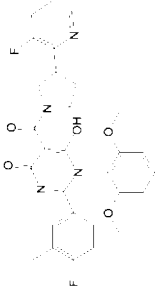
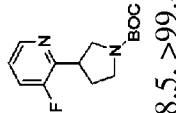
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
244		5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫吡啶-2-酮	 5.6, >99.7% Welko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br s, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 1H), 7.26 - 6.85 (m, 5H), 6.64 - 6.39 (m, 2H), 4.08 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.32 (m, 10H), 2.29 - 2.06 (m, 4H), 1.95 - 1.68 (m, 1H)	1.34 A 549.4	A
245		1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫吡啶-2-酮	 8.5, >99.8% Welko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (br s, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 7.38 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 7.20 - 6.98 (m, 2H), 6.91 - 6.64 (m, 3H), 6.63 - 6.40 (m, 2H), 3.94 - 3.39 (m, 14H), 2.50 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 1H)	1.16 A 547.3	A

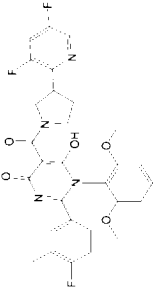
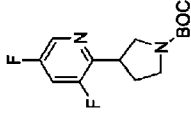
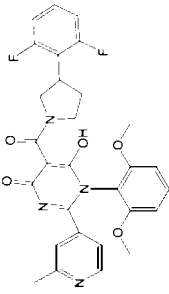
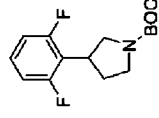
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
246		5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(3-甲氧基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Welko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (br s, 1H), 7.82 (br t, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.04 (m, 2H), 6.83 (br s, 2H), J=11.6 Hz, 1H), 6.56 (br s, 2H), 4.09 - 3.38 (m, 14H), 2.36 - 2.18 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H)	1.29 A 565.2	A
247		2-(5-氯吡啶-3-基)-5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Welko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 8.39 - 8.21 (m, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 7.35 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.25 (q, J=8.9 Hz, 1H), 7.09 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 6.77 - 6.51 (m, 2H), 3.98 - 3.22 (m, 11H), 2.21 (br s, 2H)	1.29 A 569.3	A

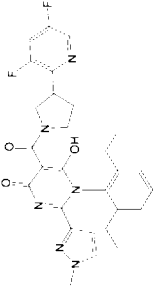
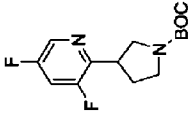
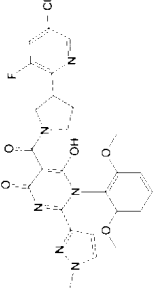
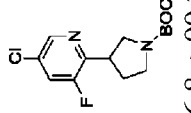
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
248		5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-經基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min , 140 巴 , 45°C , 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 - 7.36 (m, 3H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 7.04 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.72 (m, 3H), 3.95 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.48 (m, 13H), 2.24 (br s, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H)	1.11 A 538.2	A
249		5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-經基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min , 30 °C , 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.60 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 7.09 (br d, J=9.9 Hz, 2H), 6.94 - 6.70 (m, 3H), 3.94 - 3.39 (m, 14H), 2.36 - 2.09 (m, 2H)	1.19 A 538.2	A

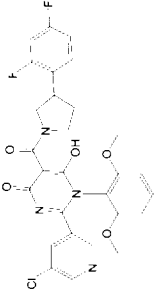
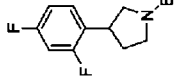
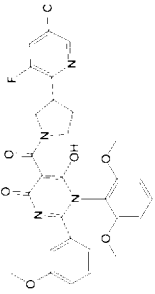
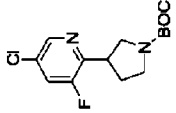
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
250		5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min , 140 巴，45℃， 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.56 (br s, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80 - 6.64 (m, 2H), 5.87 (br s, 1H), 3.80 - 3.51 (m, 13H), 3.49 - 3.22 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H)	1.06 A 538.1	A
251		5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min , 30 ℃，波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.56 - 7.21 (m, 3H), 7.19 - 6.95 (m, 2H), 6.77 - 6.48 (m, 2H), 5.82 (br s, 1H), 3.87 - 3.25 (m, 14H), 2.29 - 2.05 (m, 2H)	1.26 A 537.9	A

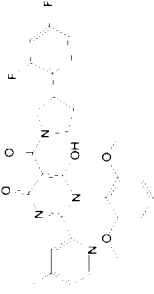
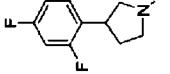
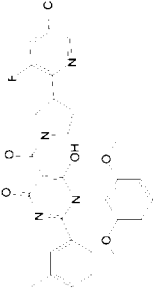
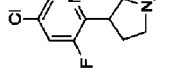
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
252		5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Welko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 30 °C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 - 8.12 (m, 1H), 7.59 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (q, J=8.8 Hz, 1H), 7.16 - 6.98 (m, 3H), 6.68 - 6.45 (m, 2H), 3.91 - 3.49 (m, 10H), 3.47 - 3.26 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 2H)	1.20 A 549.3	A
253		5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相 : 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 3 mL/min , 140 巴 , 45 °C , 波長 : 200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 (br d, J=13.7 Hz, 1H), 7.46 (br dd, J=13.7, 7.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 7.14 - 6.93 (m, 2H), 6.72 - 6.49 (m, 2H), 3.94 - 3.49 (m, 10H), 3.46 - 3.26 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 2.23 (br s, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H)	1.17 A 548.9	A

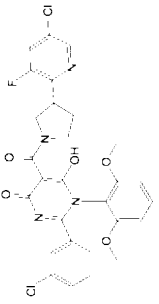
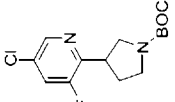
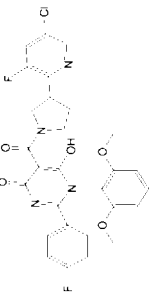
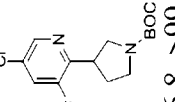
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
254		5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-甲氧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min, 140 巴, 45°C, 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 - 8.16 (m, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 6.93 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 6.69 - 6.52 (m, 2H), 3.93 - 3.52 (m, 10H), 3.34 (br d, J=5.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.27 (br s, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H)	1.08 A 549.2	A
255		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-甲氧基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.5, >99.8% Wheko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：340 mL/min, 45 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (br s, 1H), 7.71 (br t, J=9.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 6.92 (m, 2H), 6.61 (br s, 2H), 3.96 - 3.40 (m, 11H), 2.28 (br s, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 4H)	1.20 A 549.2	A

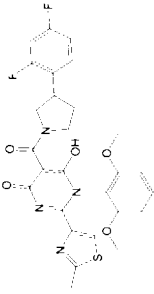
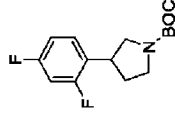
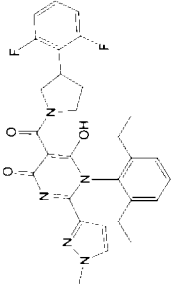
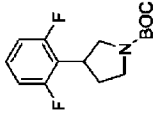
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
256		5-[3-(3,5- 二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟-苯基)-6-(3-甲基苯基)-6-羧基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Welko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 30 °C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br s, 1H), 7.91 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 2H), 7.13 - 6.94 (m, 2H), 6.61 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 4.04 - 3.55 (m, 10H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.11 (br s, 4H)	1.38 A 567.3	A
257		5-[3-(2,6- 二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Welko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 30 °C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 (br dd, J=16.6, 4.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 3H), 6.96 - 6.82 (m, 1H), 6.64 - 6.42 (m, 2H), 4.15 - 3.47 (m, 10H), 3.46 - 3.25 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 1H)	1.05 A 549.1	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
258		1-(2,6-二乙基 苯基)-5-[3- (3,5-二氟吡啶- 2-基)吡咯啉-1- 羰基]-6-羥基- 2-(1-甲基-1H- 吡唑-3-基)-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (br d, J=18.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.83 (m, 1H), 7.53 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 7.38 (q, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 5.56 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.61 (m, 7H), 3.57 - 3.25 (m, 1H), 2.33 - 2.07 (m, 6H), 1.09 - 0.88 (m, 6H)	1.19 A 535.3	A
259		5-[3-(5-氯-3-氟 吡啶-2-基)吡咯 啉-1-羰基]-1- (2,6-二甲氧基 苯基)-6-羥基- 2-(1-甲基-1H- 吡唑-3-基)-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 8.17 - 7.93 (m, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 1H), 7.35 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 6.81 - 6.56 (m, 2H), 6.03 - 5.76 (m, 1H), 3.62 (d, J=5456.4 Hz, 13H), 3.39 - 3.14 (m, 1H), 2.27 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 2.11 (br d, J=12.9 Hz, 1H)	1.03 A 555.1	A

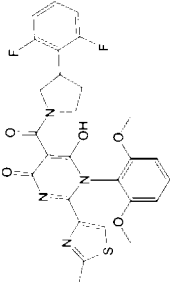
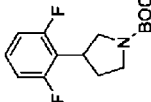
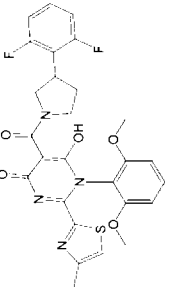
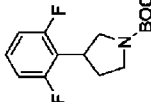
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
260		2-(5-氯吡啶-3-基)-5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-1,4-二甲氧基-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min, 140 巴, 45°C, 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 8.31 (br d, J=16.1 Hz, 1H), 7.70 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 6.74 - 6.54 (m, 2H), 4.06 - 3.44 (m, 10H), 3.43 - 3.23 (m, 1H), 2.37 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 1H)	1.26 A 569.4	A
261		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-1,4-二甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Wheko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 27 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br s, 1H), 8.02 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.07 (m, 2H), 6.84 (br s, 2H), 6.74 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 6.58 (br d, J=4.5 Hz, 2H), 4.03 - 3.41 (m, 13H), 3.38 - 3.22 (m, 1H), 2.27 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 1H)	1.26 A 581.1	A

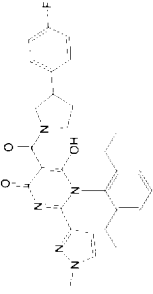
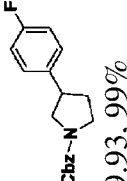
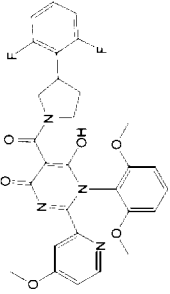
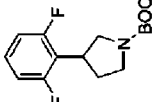
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
262		5-[3-(2,4-二氟苯基)吡啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-經基-2-(4-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min, 140 巴, 45°C, 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (br dd, J=11.7, 4.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.09 (m, 3H), 7.04 (br t, J=8.3 Hz, 1H), 6.64 - 6.45 (m, 2H), 4.15 - 3.43 (m, 10H), 3.41 - 3.26 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 4H), 2.11 - 1.94 (m, 1H)	1.22 A 549.2	A
263		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-經基-2-(3-甲基苯基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 27 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br s, 1H), 8.06 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 7.03 - 6.90 (m, 1H), 6.55 (br d, J=4.4 Hz, 2H), 3.97 - 3.54 (m, 10H), 3.53 - 3.22 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 4H)	1.68 B 565.2	A

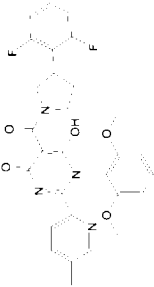
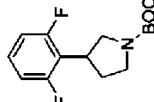
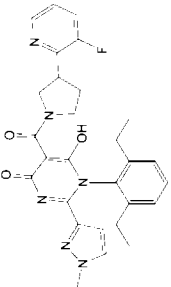
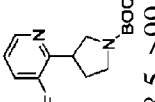
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
264		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(3-氯苯基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br s, 1H), 8.03 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.31 - 7.11 (m, 4H), 6.60 (br d, J=4.2 Hz, 2H), 4.03 - 3.35 (m, 11H), 2.27 (br s, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H)	1.40 A 585.1	A
265		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br s, 1H), 8.04 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 3H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 6.68 - 6.47 (m, 2H), 4.01 - 3.27 (m, 11H), 2.25 (br d, J=12.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H)	1.30 A 568.9	A

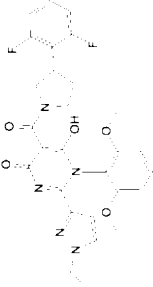
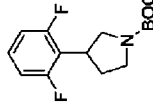
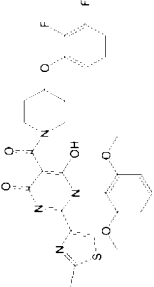
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
266		5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min, 140 巴, 45°C, 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.72 - 6.55 (m, 2H), 3.88 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 10H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H)	1.19 A 555.2	A
267		1-(2,6-二乙基-5-[(3-(2,6-二氟苯基)-吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.52 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 7.35 (br dd, J=14.2, 7.3 Hz, 2H), 7.17 (br dd, J=18.5, 7.6 Hz, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.58 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.63 (m, 7H), 3.62 - 3.31 (m, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 6H), 1.13 - 0.80 (m, 6H)	1.27 A 534.0	A

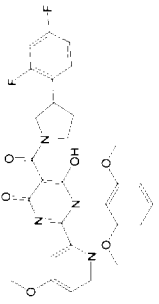
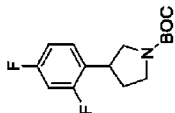
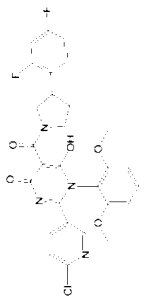
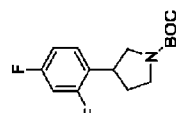
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
268		1-(2,6-二乙基 苯基)-5-[3-(2- 氟苯基)吡咯啉 -1-羰基]-6-羥 基-2-(1-甲基- 1H-吡啶-3-基)- 1,4-二氫嘧啶- 4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 5H), 5.56 (br s, 1H), 3.95 - 3.55 (m, 7H), 3.52 - 3.30 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 5H), 2.10 - 1.92 (m, 1H), 1.11 - 0.77 (m, 6H)	1.29 A 516.0	A
269		5-[3-(2,4-二氟 苯基)吡咯啉-1- 羰基]-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-2- (1-乙基-1H-吡 啶-3-基)-6-羥 基-1,4-二氫嘧 啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min, 140 巴, 45°C, 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.61 (br s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.82 - 6.59 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H), 4.13 - 3.78 (m, 4H), 3.76 - 3.42 (m, 8H), 3.40 - 3.25 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.14 (q, J=6.6 Hz, 3H)	1.21 A 552.2	A

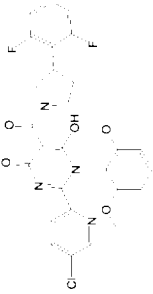
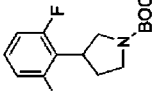
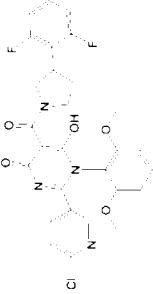
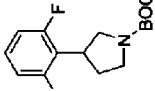
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
270		5-[3-(2,6-二氟 苯基)吡咯啉-1- 羰基]-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-6- 經基-2-(2-甲基 -1,3- 噻 唑 -4- 基)-1,4-二氫嘧 啉-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.68 - 6.53 (m, 2H), 4.08 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.42 (m, 10H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 2H)	1.09 A 555.0	A
271		5-[3-(2,6-二氟 苯基)吡咯啉-1- 羰基]-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-6- 經基-2-(4-甲基 -1,3- 噻 唑 -2- 基)-1,4-二氫嘧 啉-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.18 - 6.99 (m, 2H), 6.83 - 6.64 (m, 2H), 4.09 - 3.85 (m, 1H), 3.73 - 3.44 (m, 10H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 3H)	1.17 A 555.0	A

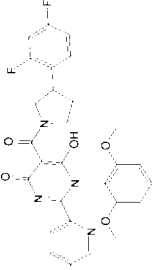
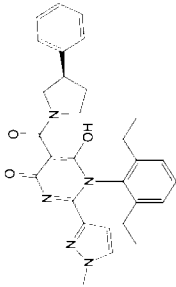
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
272		1-(2,6-二乙基 苯基)-5-[3-(4- 氟苯基)吡咯啶 -1-羰基]-6-羥 基-2-(1-甲基- 1H-吡啶-3-基)- 1,4-二氫嘧啶- 4-酮	 Chz-N 9.93, 99% Whelek-O 1 (R,R) , 4.6 × 250 mm , 5 μm ; 移動相：15% IPA/85%CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min , 150 巴 , 40°C , 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.04 (m, 3H), 5.75 - 5.55 (m, 1H), 4.02 - 3.41 (m, 8H), 2.34 - 2.15 (m, 6H), 1.09 - 0.86 (m, 6H)	1.36 A 516.3	A
273		5-[3-(2,6-二氟 苯基)吡咯啶-1- 羰基]-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-6- 羥基-2-(4-甲氧 基吡啶-2-基)- 1,4-二氫嘧啶- 4-酮	 N-BOC 5.4, >99.7% Whelek-O , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min , 30 °C , 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.04 (br d, J=16.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 3H), 6.93 (br d, J=19.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 6.49 (br d, J=7.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.46 (m, 14H), 2.34 - 2.10 (m, 2H)	1.12 A 565.3	A

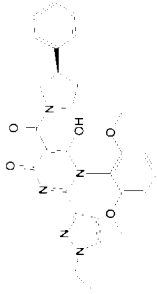
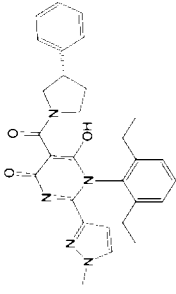
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
274		5-[3-(2,6-二氟 苯基)吡啶-1- 羰基]-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-6- 經基-2-(5-甲基 吡啶-2-基)-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.03 (m, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (q, J=8.1 Hz, 2H), 6.68 - 6.47 (m, 2H), 3.82 - 3.51 (m, 10H), 3.34 (dq, J=14.8, 5.4 Hz, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 5H)	1.12 A 548.9	A
275		1-(2,6-二乙基 苯基)-5-[3-(3- 氟吡啶-2-基)吡 啶-1-羰基]-6- 經基-2-(1-甲 基-1H-吡啶-3- 基)-1,4-二氫嘧 啶-4-酮	 8.5, >99.8% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：340 mL/min, 45 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 - 8.28 (m, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 7.47 (br d, J=12.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 5.65 (br s, 1H), 4.10 - 3.57 (m, 7H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 6H), 1.10 - 0.89 (m, 6H)	1.09 A 517.0	A

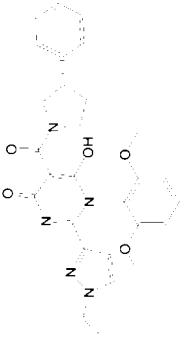
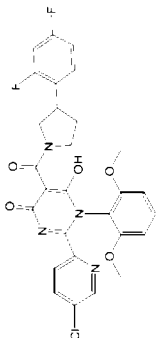
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
276		5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-1,4-二氮嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.57 (br d, J=10.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (br d, J=10.2 Hz, 2H), 6.67 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 6.06 (br d, J=10.6 Hz, 1H), 3.94 (br s, 2H), 3.78 - 3.36 (m, 11H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 1.12 (br d, J=3.8 Hz, 3H)	1.23 A 552.0	A
277		5-[4-(2,3-二氟苯氧基)吡啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-1,4-二氮嘧啶-4-酮	非對掌性	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.57 (br s, 1H), 7.30 (br d, J=16.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.98 (br s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 3.98 - 3.22 (m, 11H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.11 - 1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.47 (m, 2H)	1.23 A 585.0	A

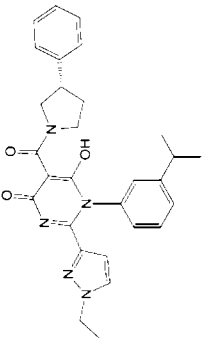
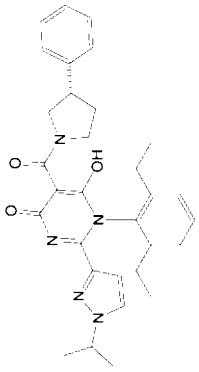
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
278		5-[3-(2,4-二氟苯基)吡啶-1-基]-2-(4-甲氧基)-6-甲基-2-噻吩-1,2,3,4-二氮嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min, 140 巴, 45°C, 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 7.46 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.93 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.52 (br t, J=9.2 Hz, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 3H), 3.67 - 3.44 (m, 10H), 3.43 - 3.24 (m, 1H), 2.24 (br s, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H)	1.13 A 565.0	A
279		2-(6-氯吡啶-3-基)-5-[3-(2,4-二氟苯基)吡啶-1-基]-2-(4-甲氧基)-6-甲基-2-噻吩-1,2,3,4-二氮嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min, 140 巴, 45°C, 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.47 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.37 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 7.03 (br s, 1H), 6.73 - 6.46 (m, 2H), 3.95 - 3.46 (m, 11H), 2.22 (br s, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 1H)	1.27 A 569.2	A

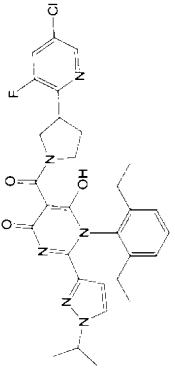
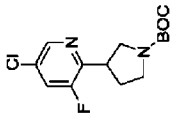
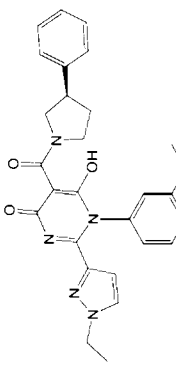
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
280		2-(5-氯吡啶-2-基)-5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 - 8.23 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.50 (br dd, J=20.0, 8.1 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.68 - 6.44 (m, 2H), 3.95 - 3.50 (m, 10H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 2H)	1.29 A 569.2	A
281		2-(6-氯吡啶-3-基)-5-[3-(2,6-二氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (br dd, J=14.6, 7.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (q, J=8.1 Hz, 2H), 6.65 - 6.51 (m, 2H), 3.78 - 3.54 (m, 10H), 3.51 - 3.31 (m, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 2H)	1.18 A 569.0	A

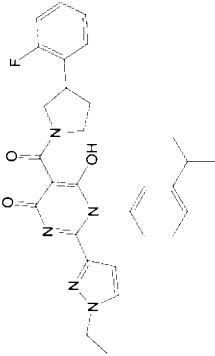
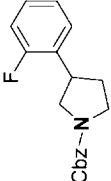
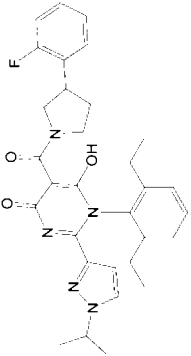
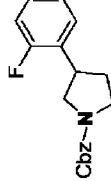
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
282		5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啶-1-羰基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-2-(5-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min, 140 巴, 45°C, 波長：200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (br d, J=12.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.61 - 6.43 (m, 2H), 3.89 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.31 (m, 10H), 2.33 - 2.15 (m, 4H), 2.00 (br d, J=4.6 Hz, 1H)	1.16 A 549.1	A
283		1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-5-[(3R)-3-苯基吡咯啶-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	R-異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.19 (m, 6H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 5.62 (br s, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 1H), 3.67 (br d, J=10.9 Hz, 7H), 2.37 - 2.15 (m, 6H), 1.14 - 0.81 (m, 6H)	1.27 A 498.0	A

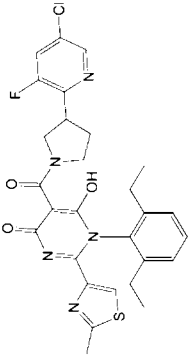
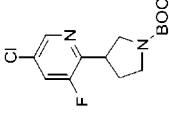
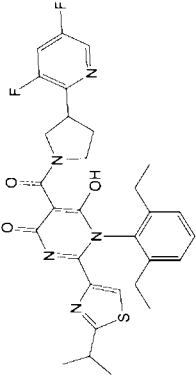
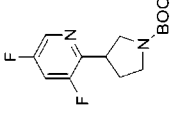
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
284		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	R異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.56 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 6H), 6.74 - 6.59 (m, 2H), 6.06 (br d, J=5.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.45 (m, 10H), 3.44 - 3.21 (m, 1H), 2.25 (br s, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 3H)	1.09 A 516.0	A
285		1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	S異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 (br d, J=9.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 6H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 5.61 (br s, 1H), 3.96 - 3.45 (m, 7H), 3.43 - 3.22 (m, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 6H), 1.11 - 0.82 (m, 6H)	1.37 A 498.2	A

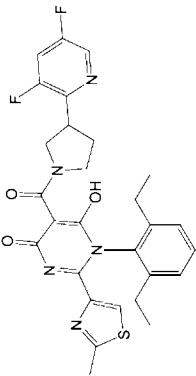
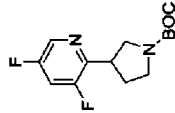
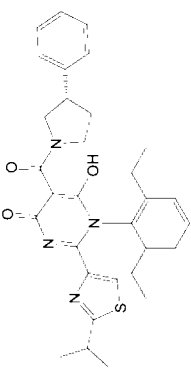
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
286		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羧基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	S異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 6H), 6.73 - 6.57 (m, 2H), 6.06 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 2H), 3.77 - 3.42 (m, 10H), 3.41 - 3.22 (m, 1H), 2.25 (br s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 3H)	1.10 A 516.2	A
287		2-(5-氯吡啶-2-基)-5-[3-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-1-羧基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：3 mL/min, 140 巴, 45°C, 波長：200-400 nm (異構體I)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 - 8.18 (m, 1H), 7.81 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 6.97 (m, 3H), 6.57 - 6.37 (m, 2H), 3.92 - 3.70 (m, 1H), 3.67 - 3.29 (m, 10H), 2.21 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H)	1.33 A 569.2	A

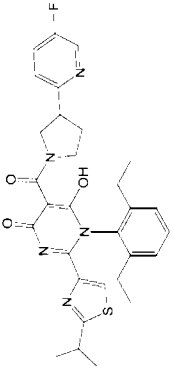
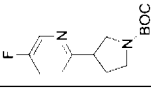
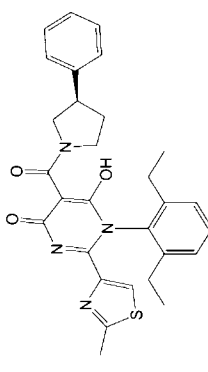
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
288		2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羧基]-1-[3-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	S異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.15 (m, 7H), 7.10 - 6.96 (m, 2H), 6.02 - 5.81 (m, 1H), 4.08 - 3.55 (m, 6H), 3.54 - 3.27 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 1H), 1.19 - 1.03 (m, 9H)	1.40 A 498.2	A
289		1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羧基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	S異構體	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 (br d, J=10.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.28 (br d, J=15.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 3.98 - 3.50 (m, 3H), 3.47 - 3.26 (m, 1H), 2.36 - 2.14 (m, 5H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 6H), 1.01 - 0.85 (m, 6H)	1.52 A 526.3	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
290		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54 - 8.39 (m, 1H), 8.13 - 7.96 (m, 1H), 7.60 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 1H), 7.13 (br dd, J=12.1, 8.1 Hz, 2H), 6.26 (br d, J=18.6 Hz, 1H), 4.27 (br d, J=6.3 Hz, 2H), 3.96 - 3.43 (m, 4H), 2.34 - 2.06 (m, 6H), 1.07 (br d, J=4.0 Hz, 6H), 1.01 - 0.84 (m, 6H)	1.54 A 579.1	A
291		2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-6-羥基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1-[3-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	R異構體	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.15 (m, 7H), 7.12 - 6.96 (m, 2H), 6.00 - 5.79 (m, 1H), 4.09 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.25 (m, 5H), 2.97 - 2.79 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 1H), 1.23 - 0.99 (m, 9H)	1.41 A 497.9	A

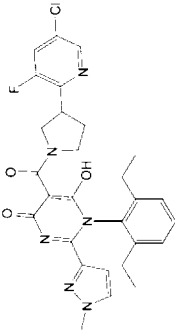
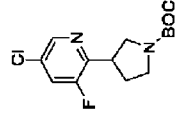
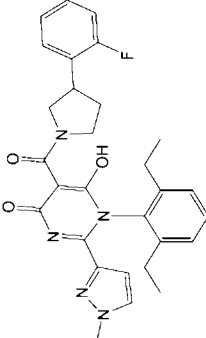
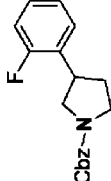
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
294		2-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(2-氟苯基)-吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-1-[3-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 - 8.93 (m, 3H), 8.75 - 8.50 (m, 5H), 8.26 (br s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 4.05 - 3.65 (m, 2H), 3.53 - 3.20 (m, 5H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 1H), 1.35 - 1.07 (m, 9H)	1.87 A 1031.1 (2M+H)	A
295		1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(2-氟苯基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 7.37 (dt, J=14.6, 7.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 4H), 6.28 (br d, J=15.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.97 - 3.31 (m, 5H), 2.37 - 2.13 (m, 5H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.10 - 1.05 (m, 6H), 1.02 - 0.83 (m, 6H)	1.56 A 544.2	A

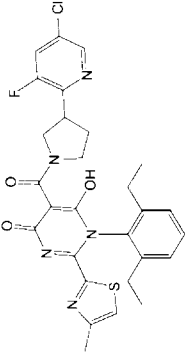
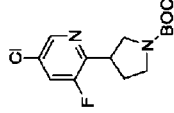
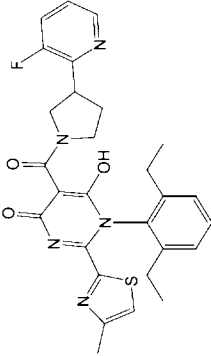
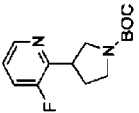
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
296		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (br d, J=18.6 Hz, 1H), 8.01 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=13.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 1H), 7.05 (br dd, J=12.5, 7.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.48 (m, 4H), 3.47 - 3.23 (m, 1H), 2.43 - 2.19 (m, 8H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.14 - 0.85 (m, 6H)	1.45 A 568.0	A
297		1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-[2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 - 8.40 (m, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.72 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 1H), 6.99 (br dd, J=13.3, 7.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.38 (m, 5H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.33 (dt, J=14.8, 7.2 Hz, 4H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.11 - 0.87 (m, 12H)	1.58 A 580.3	A

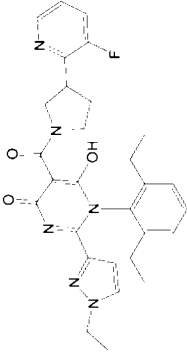
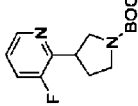
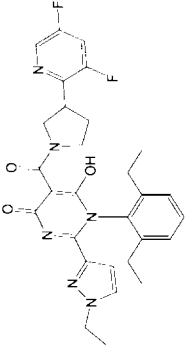
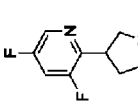
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
298		1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Wheko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (br d, J=18.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.47 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 6.96 (m, 2H), 3.97 - 3.38 (m, 5H), 2.44 - 2.08 (m, 9H), 1.15 - 0.89 (m, 6H)	1.37 A 552.3	A
299		1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	S異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.66 (br d, J=13.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.18 (m, 5H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.97 (br dd, J=11.0, 7.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.23 (m, 4H), 3.03 - 2.84 (m, 1H), 2.44 - 2.13 (m, 6H), 1.11 - 0.87 (m, 12H)	1.73 A 543.3	A

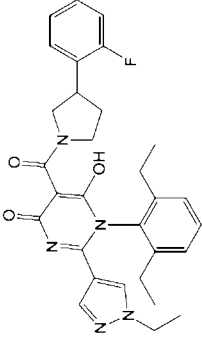
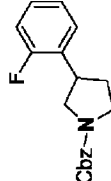
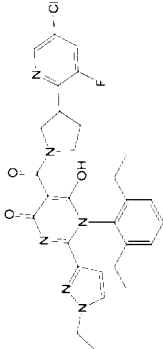
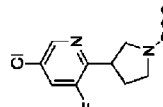
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
300		1-(2,6-二乙基 苯基)-5-[3-(5- 氟吡啶-2-基)吡 咯啶-1-羰基]- 6-羥基-2-[2-(丙 -2-基)-1,3-噻唑 -4-基]-1,4-二氫 嘧啶-4-酮	 7.7, >95.5% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 - 8.41 (m, 1H), 7.73 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 1H), 6.99 (br dd, J=13.6, 7.2 Hz, 2H), 4.11 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.35 (m, 4H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.42 - 2.16 (m, 5H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.12 - 0.87 (m, 12H)	1.51 A 562.3	A
301		1-(2,6-二乙基 苯基)-6-羥基- 2-(2-甲基-1,3- 噻唑-4-基)-5- [(3R)-3-苯基吡 咯啶-1-羰基]- 1,4-二氫嘧啶- 4-酮	R異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.57 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 6H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 4.04 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.30 (m, 4H), 2.44 - 2.14 (m, 8H), 2.03 - 1.84 (m, 1H), 1.11 - 0.86 (m, 6H)	1.44 A 515.4	A

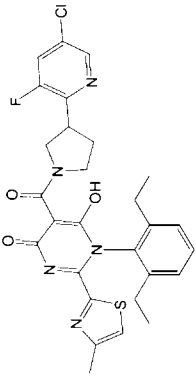
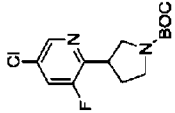
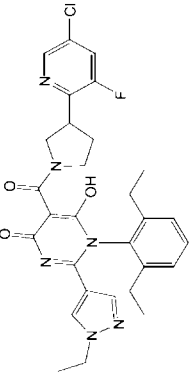
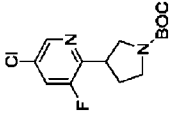
Chemical structures of two thiazine derivatives, 1 and 2, are shown. Structure 1 is a 2,4-dihydro-1,2,4-thiazine derivative with a 2-fluorophenyl group at position 6, a 2-hydroxy-2-oxo-1,2,4-thiazine-5-yl group at position 4, and a 2-ethylphenyl group at position 2. Structure 2 is a 2,4-dihydro-1,2,4-thiazine derivative with a 2-phenyl group at position 6, a 2-hydroxy-2-oxo-1,2,4-thiazine-5-yl group at position 4, and a 2-ethylphenyl group at position 2.

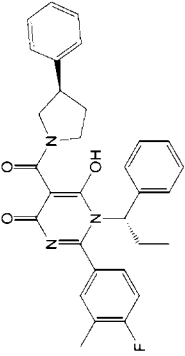
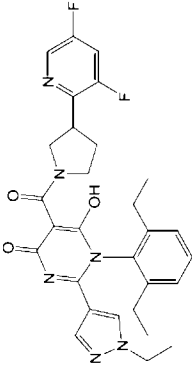
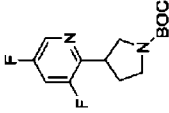
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
304		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基-2-基)-6-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Wheko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br d, J=18.3 Hz, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 1H), 7.44 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (br dd, J=14.6, 7.6 Hz, 2H), 5.65 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.26 (m, 7H), 2.37 - 2.02 (m, 6H), 1.12 - 0.76 (m, 6H)	1.33 A 551.2	A
305		1-(2,6-二乙基-2-基)-5-[3-(2-羥基-1-羰基)-1-(2,6-二乙基-2-基)-1H-吡唑-3-基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 2.0 mL/min, 150 °C, 40 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.29 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.04 (m, 4H), 5.59 (br s, 1H), 3.99 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.32 (m, 7H), 2.35 - 2.14 (m, 5H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.11 - 0.83 (m, 6H)	1.27 A 516.3	A

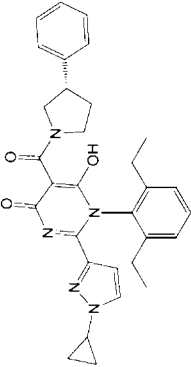
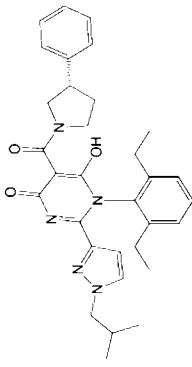
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
306		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 27 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br d, J=19.9 Hz, 1H), 8.14 - 7.95 (m, 1H), 7.44 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 3.99 - 3.39 (m, 5H), 2.38 - 2.08 (m, 8H), 2.00 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 1.10 - 0.82 (m, 6H)	1.46 A 568.1	A
307		1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 9.5, >99.8% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：340 mL/min, 45 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (br d, J=18.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 1H), 7.51 - 7.22 (m, 3H), 7.20 - 7.02 (m, 2H), 3.97 - 3.54 (m, 4H), 3.54 - 3.27 (m, 1H), 2.34 - 2.09 (m, 5H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.14 - 0.78 (m, 6H)	1.33 A 534.2	A

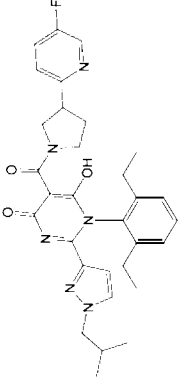
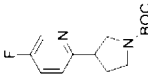
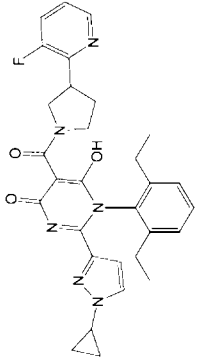
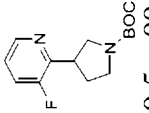
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
308		1-(2,6-二乙基苯基)-2-(1-乙基-3-吡啶-2-基)-5-[3-(3-氟吡啶-2-基)-1-乙基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 9.5, >99.8% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 - 8.27 (m, 1H), 7.65 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 2H), 7.10 (br s, 2H), 5.97 (br s, 1H), 4.13 - 3.49 (m, 7H), 2.37 - 2.04 (m, 6H), 1.19 - 0.77 (m, 9H)	1.19 A 531.3	A
309		1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1-乙基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (br d, J=18.6 Hz, 1H), 7.88 (q, J=9.4 Hz, 1H), 7.52 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (br dd, J=13.5, 7.6 Hz, 2H), 5.94 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.67 (m, 6H), 3.55 (br d, J=18.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.03 (m, 6H), 1.07 (q, J=6.9 Hz, 3H), 1.02 - 0.85 (m, 6H)	1.30 A 549.1	A

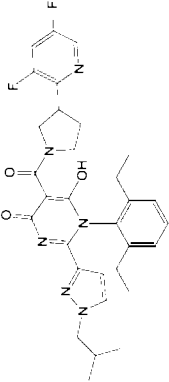
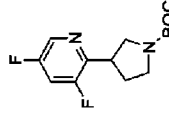
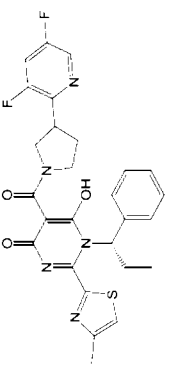
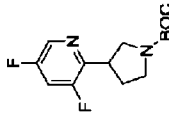
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
310		1-(2,6-二乙基 苯基)-2-(1-乙 基-1H-吡啶-4- 基)-5-[3-(2-氟 苯基)吡咯啉-1- 羰基]-6-羥基- 1,4-二氫嘧啶- 4-酮	 Cbz-N 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.46 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.70 (m, 6H), 3.65 - 3.38 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 5H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.19 (q, J=6.6 Hz, 3H), 1.05 - 0.79 (m, 6H)	1.40 A 530.1	A
311		5-[3-(5-氯-3-氟 吡啶-2-基)吡咯 啉-1-羰基]-1- (2,6-二乙基苯 基)-2-(1-乙基- 1H-吡啶-3-基)- 6-羥基-1,4-二 氫嘧啶-4-酮	 Boc 7.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 27 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (br d, J=18.6 Hz, 1H), 8.01 (br t, J=10.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 2H), 5.92 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.70 (m, 4H), 3.65 - 3.35 (m, 3H), 2.35 - 2.04 (m, 6H), 1.14 - 0.78 (m, 9H)	1.40 A 565.1	A

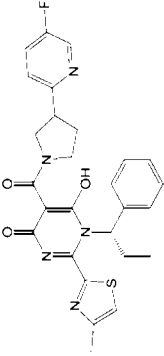
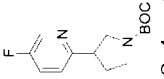
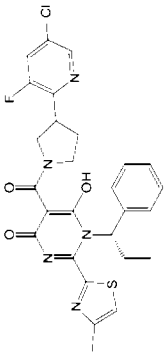
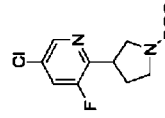
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
312		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br d, J=19.2 Hz, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 1H), 7.45 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.15 (br s, 2H), 3.97 - 3.52 (m, 4H), 3.49 - 3.30 (m, 1H), 2.33 - 2.08 (m, 5H), 2.08 - 1.98 (m, 4H), 1.09 - 0.81 (m, 6H)	1.46 A 568.3	A
313		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-1-(2,6-二乙基苯基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 7.25 (br s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 3.99 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 3.63 (br s, 4H), 3.49 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.00 (m, 6H), 1.20 (br s, 3H), 1.05 - 0.75 (m, 6H)	1.30 A 565.1	A

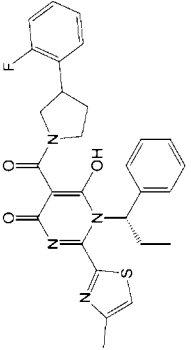
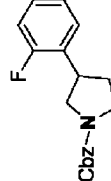
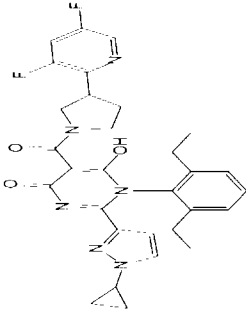
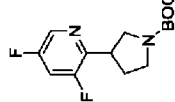
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
314		2-(4-氟-3-甲基苯基)-6-羥基-1-[(1S)-1-苯基丙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	R-異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (br d, J=3.1 Hz, 6H), 7.28 - 7.09 (m, 7H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.73 - 3.24 (m, 4H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.45 - 2.15 (m, 6H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 0.88 - 0.71 (m, 3H)	1.70 A 512.0	A
315		1-(2,6-二乙基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 - 8.41 (m, 1H), 7.93 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 6.71 - 6.50 (m, 1H), 4.01 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 3.92 - 3.26 (m, 5H), 2.35 - 1.97 (m, 6H), 1.21 (br s, 3H), 1.08 - 0.78 (m, 6H)	1.27 A 548.9	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
316		2-(1-環丙基-1H-吡唑-3-基)-1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羧基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	S異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.71 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 6.25 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.88 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.36 (m, 4H), 3.35 - 3.14 (m, 1H), 2.39 - 2.13 (m, 5H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.07 - 0.83 (m, 6H), 0.74 (br s, 2H), 0.59 (br s, 2H)	1.72 A 524.0	A
317		1-(2,6-二乙基苯基)-6-羥基-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羧基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	S異構體	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.57 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 6H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 6.04 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.53 (m, 5H), 3.52 - 3.25 (m, 1H), 2.36 - 2.15 (m, 5H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.09 - 0.85 (m, 6H), 0.68 - 0.52 (m, 6H)	1.72 A 540.1	B

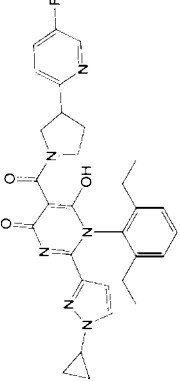
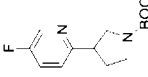
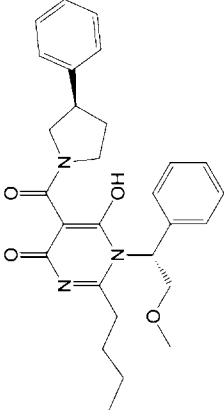
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
318		1-(2,6-二乙基 苯基)-5-[3-(5- 氟吡啶-2-基)吡 咯啶-1-羰基]- 6-羥基-2-[1-(2- 甲基丙基)-1H- 吡唑-3-基]-1,4- 二氫嘧啶-4-酮	 8.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (br d, J=19.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.58 (m, 2H), 7.53 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.04 (m, 2H), 6.04 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.43 (m, 6H), 3.33 (br s, 1H), 2.37 - 2.15 (m, 5H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 1H), 1.10 - 0.82 (m, 6H), 0.60 (br d, J=5.7 Hz, 6H)	1.51 A 559.4	A
319		2-(1-環丙基- 1H-吡唑-3-基)- 1-(2,6-二乙基 苯基)-5-[3-(3- 氟吡啶-2-基)吡 咯啶-1-羰基]- 6-羥基-1,4-二 氫嘧啶-4-酮	 9.5, >99.8% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 - 8.27 (m, 1H), 7.86 - 7.58 (m, 2H), 7.53 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 6.90 (m, 2H), 6.43 - 6.11 (m, 1H), 3.96 - 3.41 (m, 4H), 3.38 - 3.16 (m, 2H), 2.35 - 1.92 (m, 6H), 1.11 - 0.85 (m, 6H), 0.80 - 0.67 (m, 2H), 0.65 - 0.43 (m, 2H)	1.26 A 543.3	A

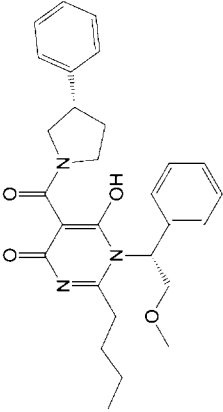
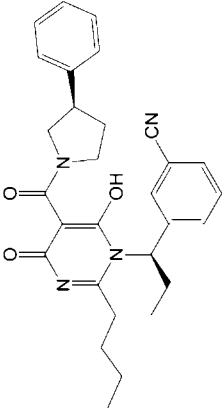
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
320		1-(2,6-二乙基 苯基)-5-[3- (3,5-二氟吡啶- 2-基)吡咯啉-1- 羰基]-6-羥基- 2-[1-(2-甲基丙 基)-1H-吡唑-3- 基]-1,4-二氫嘧 啉-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (br s, 1H), 8.03 - 7.85 (m, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.35 - 6.06 (m, 1H), 3.90 - 3.43 (m, 6H), 3.40 - 3.22 (m, 1H), 2.39 - 1.98 (m, 6H), 1.23 (br s, 1H), 1.14 - 0.76 (m, 6H), 0.55 (br d, J=5.8 Hz, 6H)	1.61 A 577.3	B
321		5-[3-(3,5-二氟 吡啶-2-基)吡咯 啉-1-羰基]-6- 羥基-2-(4-甲基 -1,3-噻唑-2- 基)-1-[(1S)-1- 苯基丙基]-1,4- 二氫嘧啉-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (br s, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.35 - 6.99 (m, 4H), 6.85 - 6.65 (m, 1H), 3.84 - 3.40 (m, 5H), 3.39 - 3.21 (m, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 4H), 2.22 - 1.98 (m, 3H), 0.94 - 0.78 (m, 3H)	1.43 A 537.9	A

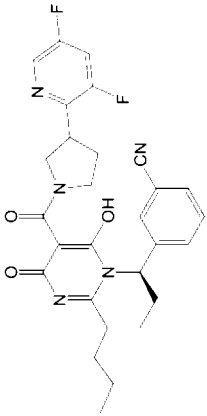
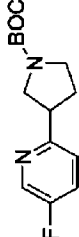
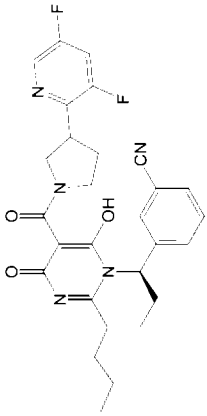
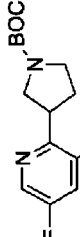
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
322		5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-1-[(1S)-1-苯基丙基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 位移 8.56 - 8.40 (m, 1H), 7.64 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 5H), 6.80 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.30 (m, 4H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.40 (br s, 4H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 0.87 (br d, J=7.3 Hz, 3H)	1.51 A 520.2	A
323		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-6-羥基-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-1-[(1S)-1-苯基丙基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (br d, J=18.9 Hz, 1H), 8.00 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.36 - 7.10 (m, 4H), 7.06 - 6.89 (m, 1H), 3.62 (br s, 5H), 3.47 - 3.31 (m, 1H), 2.42 (br s, 3H), 2.31 - 2.01 (m, 4H), 0.87 (br s, 3H)	1.64 A 554.1	A

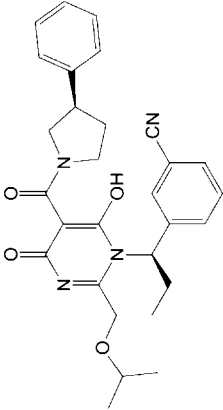
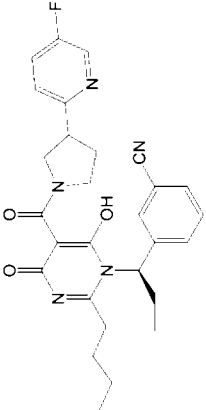
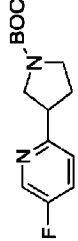
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
324		5-[3-(2-氟苯基)-吡咯啉-1-羧基]-6-羧基-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1-[(1S)-1-苯基丙基]-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 10.65, 99.5% Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件：2.0 mL/min, 150 巴, 40°C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.60 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.00 (m, 8H), 6.86 - 6.65 (m, 1H), 3.79 - 3.52 (m, 4H), 3.51 - 3.26 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 4H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 0.94 - 0.73 (m, 3H)	1.58 A 519.1	A
325		2-(1-環丙基-1H-吡唑-3-基)-1-(2,6-二甲基苯基)-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)-吡咯啉-1-羧基]-6-羧基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 - 8.36 (m, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 1H), 7.62 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 7.06 (br dd, J=14.0, 7.3 Hz, 2H), 6.23 (br d, J=15.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.53 (m, 5H), 3.45 (br s, 1H), 2.36 - 2.05 (m, 6H), 1.09 - 0.84 (m, 6H), 0.70 (br d, J=4.3 Hz, 2H), 0.57 (br s, 2H)	1.32 A 561.0	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
326		5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡唑-1-羰基]-1-(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.6, >99.7% Welko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 - 8.37 (m, 1H), 8.12 - 7.88 (m, 2H), 7.36 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.72 (m, 1H), 5.95 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.27 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.34 (m, 5H), 3.25 (br s, 1H), 2.36 - 1.89 (m, 3H), 1.54 - 1.35 (m, 3H), 0.85 (br d, J=4.3 Hz, 6H)	1.62 A 601.2	A
327		1-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙基]-5-[3-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙基]-2-基)吡啶-1-羰基]-2-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-6-羥基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.3, >99.7% Welko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 8.08 - 7.78 (m, 2H), 7.39 - 6.93 (m, 2H), 6.85 - 6.58 (m, 1H), 5.90 - 5.57 (m, 1H), 4.40 - 4.14 (m, 2H), 4.11 - 3.53 (m, 5H), 3.48 - 3.28 (m, 1H), 2.40 - 1.97 (m, 3H), 1.43 (q, J=7.4 Hz, 3H), 1.00 - 0.61 (m, 6H)	1.63 A 585.2	A

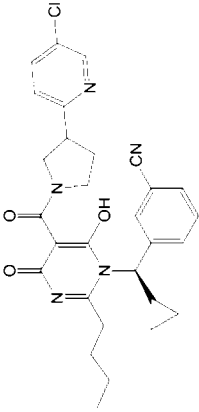
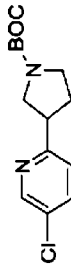
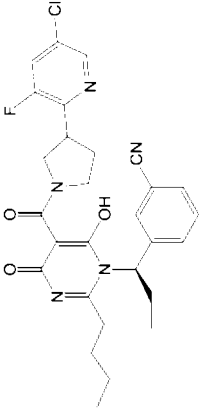
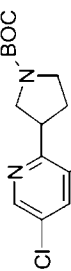
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
328		2-(1-(2,6-二乙基-1H-吡啶-3-基)-1-(2,6-二乙基-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡啶-2-基]吡啶-2-基)吡咯啉-1-羰基)-6-乙基-1,4-二氫嘧啶-4-酮	 8.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br d, J=18.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 6.90 (m, 2H), 6.23 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 4.25 - 3.48 (m, 6H), 2.32 - 2.14 (m, 5H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.10 - 0.85 (m, 6H), 0.84 - 0.66 (m, 2H), 0.64 - 0.43 (m, 2H)	1.26 A 543.1	A
329		6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-2-丙基-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 6.93 (m, 10H), 5.71 - 5.09 (m, 1H), 4.39 - 3.72 (m, 2H), 3.44 - 2.63 (m, 4H), 2.59 - 2.48 (m, 6H), 1.96 - 1.28 (m, 3H), 2.34 - 1.22 (m, 1H), 1.04 - 0.27 (m, 3H)	1.38 A 462.2	B

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
330		6-羥基-3-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-5-[(3S)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-2-丙基-3,4-二氫嘧啶-4-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36 - 7.16 (m, 10H), 5.76 - 5.35 (m, 1H), 4.40 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 2.63 (m, 4H), 2.59 - 2.48 (m, 6H), 1.96 - 1.28 (m, 2H), 1.73 - 1.27 (m, 2H), 1.04 - 0.59 (m, 3H)	1.37 A 462.0	B
331		3-[(1S)-1-(2-丁基-4-羥基-6-側氧基-5-[(3R)-3-苯基吡咯啉-1-羰基]-1,6-二氫嘧啶-1-基)丙基]苯甲腈		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.75 (br s, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.31 (br s, 3H), 7.26 - 7.05 (m, 2H), 5.50 - 5.31 (m, 1H), 3.91 (s, 5H), 2.88 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 2.23 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.74 - 1.25 (m, 4H), 0.89 (br d, J=6.1 Hz, 6H)	1.53 A 485.0	A

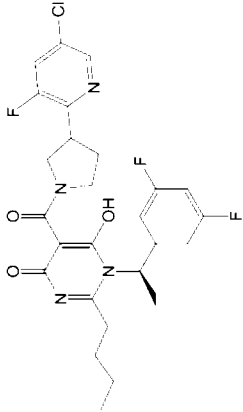
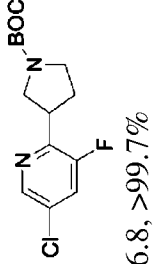
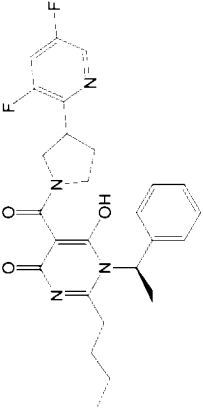
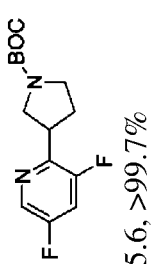
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
332		3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲脞	 Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體-1)	¹ H NMR (甲醇-d ₄ , 500MHz, 在333K下): δ= 8.29 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 1H), 3.83 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.71 (br. s., 2H), 3.56 (br. s., 1H), 2.78 (br. s., 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.47 (br. s., 1H), 2.20-2.34 (m, 2H), 1.68 (br. s., 1H), 1.32 (br. s., 2H), 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.87 ppm (br. s., 3H)	1.33 A 522.3	A
333		3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲脞	 Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm ; 移動相：20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件：350 mL/min, 30 °C, 波長：220 nm (異構體-2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.33-7.77 (m, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 2.61-3.79 (m, 5H), 1.79-2.25 (m, 4H), 1.48-1.72 (m, 2H), 1.11-1.43 (m, 2H), 0.23-0.96 ppm (m, 6H)	1.33 A 522.1	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
334		3-[(1S)-1-{4-羥基-6-側氧-5-[(3R)-3-苯基吡咯啶-1-羰基]-2-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲脒		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6.92-7.93 (m, 9H), 5.27 (br. s., 1H), 4.13-4.75 (m, 2H), 3.09-3.38 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.06-2.26 (m, 1H), 1.68-1.94 (m, 2H), 0.97-1.15 (m, 6H), 0.88 ppm (d, J=7.1 Hz, 3H)	1.41 A 501.1	A
335		3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲脒	 7.7, >95.5% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體-1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (br. s., 1H), 7.27-7.92 (m, 6H), 6.63 及 5.28 (br. s., 1H), 3.10-4.20 (m, 3H), 2.61-2.92 (m, 2H), 2.40 (br. s., 1H), 1.96-2.25 (m, 3H), 1.58 (d, J=7.4 Hz, 2H), 1.16-1.43 (m, 2H), 0.85 ppm (dd, J=12.5, 6.8 Hz, 6H)	1.52 A 504.3	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
336		3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-羧基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲脒	 Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 340 mL/min , 45 °C , 波長 : 220 nm (異構體-2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32-8.57 (m, 1H), 7.10-7.85 (m, 6H), 6.59 及 5.27 (br. s., 1H), 2.59-2.97 (m, 2H), 2.29-2.43 (m, 2H), 1.85-2.24 (m, 3H), 1.55 (br. s., 2H), 1.09-1.41 (m, 2H), 0.42-0.90 ppm (m, 6H)	1.30 A 504.4	A
337		3-[(S)-{2-丁基-5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啉-1-羧基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}(環丙基)甲脒	 Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 30 °C , 波長 : 220 nm (異構體-1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (br. s., 1H), 7.05-8.16 (m, 6H), 5.85 及 4.56 (br. s., 1H), 2.58-2.81 (m, 2H), 1.95-2.42 (m, 3H), 1.12-1.77 (m, 3H), 0.66-1.12 (m, 5H), 0.57 (br. s., 3H), 0.29 ppm (br. s., 1H) °	1.41 A 532.4	A

實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
338		3-[(1S)-{2-丁基-5-[3-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}(環丙基)甲基]苯甲腈	 Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 30 °C , 波長 : 220 nm (異構體-2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 (br. s., 1H), 6.82-8.27 (m, 6H), 5.75 及 4.53 (br. s., 1H), 3.09-3.68 (m, 2H), 1.76-2.43 (m, 3H), 1.13-1.73 (m, 3H), 0.62-1.07 (m, 5H), 0.54 (br. s., 3H), 0.30 ppm (br. s., 1H)	1.41 A 532.3	A
339		3-[(1S)-1-{2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基]-4-羥基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-1-基}丙基]苯甲腈	 Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 27 °C , 波長 : 220 nm (異構體-1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.36-7.78 (m, 4H), 6.39-6.75 及 5.06-5.67 (m, 1H), 3.48 (m., 4H), 2.60-2.94 (m, 2H), 2.43 (br. s., 2H), 1.97-2.29 (m, 3H), 1.48-1.76 (m, 2H), 1.36 (br. s., 2H), 0.85 ppm (d, J=7.3 Hz, 6H)	1.54 A 538.3	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
340		2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羧基]-6-羥基-3-[(1S)-1-(3-甲氧基苯基)丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體-1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.25 (br. s., 1H), 6.43-6.98 (m, 3H), 3.64-3.05 (m, 7H), 2.59-3.03 (m, 2H), 1.98-2.43 (m, 4H), 0.95-1.78 (m, 4H), 0.20-0.88 ppm (m, 6H)	1.62 A 527.0	A
341		2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羧基]-1-羧基-3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮	 7.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體-2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (br. s., 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.75-7.37 (m, 3H), 6.50 及 5.21 (br. s., 1H), 3.87- 2.97 (m, 5H), 2.56- 2.91 (m, 2H), 2.02-2.41 (m, 4H), 1.15-1.62 (m, 4H), 0.50-0.93 ppm (m, 6H)	1.76 A 549.2	A

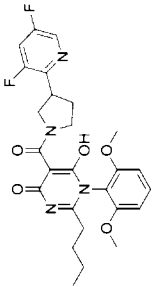
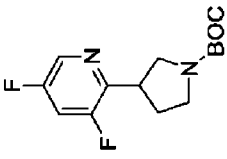
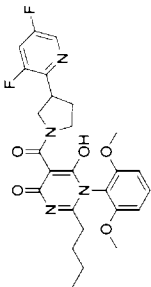
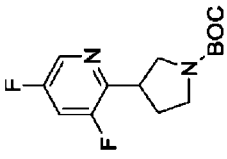
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
342		2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮	 6.8, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO₂; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體-1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.79-7.38 (m, 3H), 6.62及5.28 (br. s., 1H), 3.05-4.12 (m, 7H), 2.59-2.96 (m, 2H), 1.94-2.45 (m, 4H), 0.94-1.74 (m, 4H), 0.44-0.90 ppm (m, 6H)	1.69 A 549.3	A
343		2-丁基-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-3-[(1S)-1-苯基丙基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮	 5.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO₂; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體-1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.05-7.50 (m, 5H), 6.14-6.79 (m, 1H), 3.15 (s, 5H), 2.40 (br. s., 2H), 2.00-2.30 (m, 4H), 0.98 (d, J=6.2 Hz, 4H), 0.50-0.90 ppm (m, 6H)	1.47 A 497.5	A

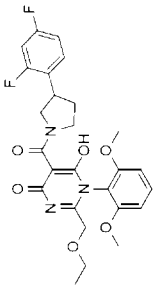
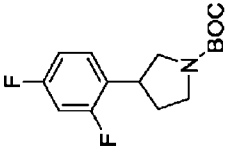
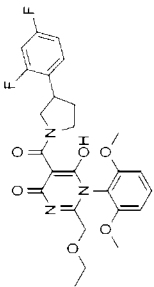
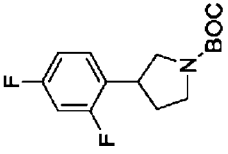
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
346		2-丁基-5-[3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-6-羥基-3-[(1S)-1-苯基丙基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮	7.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO₂; 流動條件: 350 mL/min, 27 °C, 波長: 220 nm (異構體-2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (d, J=17.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.10-7.47 (m, 5H), 2.59-3.87 (m, 5H), 2.40 (br. s., 2H), 1.91-2.32 (m, 4H), 0.96-1.81 (m, 4H), 0.52-0.93 ppm (m, 6H)	1.67 A 512.9	A
347		2-丁基-3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)丙基]-5-[3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羥基]-6-羥基-3,4-二氫嘧啶-4-酮	5.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO₂; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體-1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (br. s., 1H), 7.75-8.02 (m, 1H), 7.05 (br. s., 1H), 6.82 (br. s., 2H), 6.55 及 5.23 (s, 1H), 2.57-3.85 (m, 5H), 1.91-2.38 (m, 5H), 0.91-1.69 (m, 5H), 0.43-0.88 ppm (m, 6H)	1.50 A 533.4	A

C204384A.docx

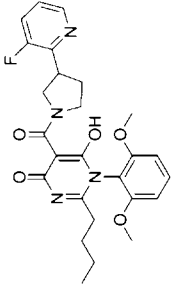
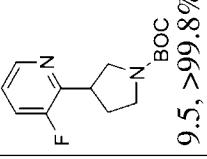
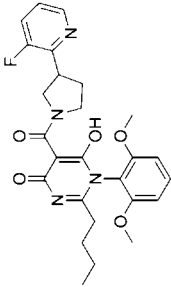
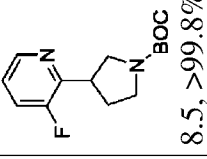
C204384A.docx

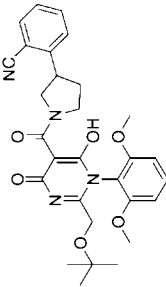
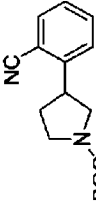
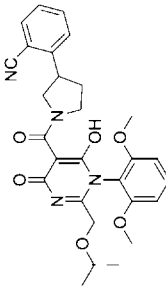
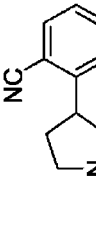
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
354		5-[3-(2,6-二氟 苯基)吡啶-1- 羰基]-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-2- (乙氧基甲基)- 6-經基-1,4-二 氫嘧啶-4-酮	 5.4, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (400MHz, 甲醇- d ₄) δ 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.88 - 6.72 (m, 2H), 4.13 (br. s., 2H), 3.93 - 3.67 (m, 11H), 3.45 (br. s., 2H), 2.48 - 2.20 (m, 2H), 1.12 (br. s., 3H)	0.078 B 516.1	A
355		2-丁基-5-(4- (2,3-二氯苯甲 基)哌嗪-1-羰 基)-1-(2,6-二甲 氧基苯基)-6-經 基嘧啶-4(1H)- 酮0.011		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.42 (br. s., 2H), 3.76 (s, 6H), 2.51 (br. s., 8H), 2.27 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 2H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.68 B 575.0	A

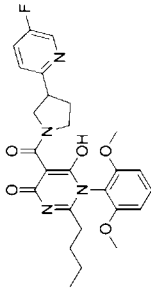
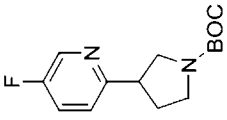
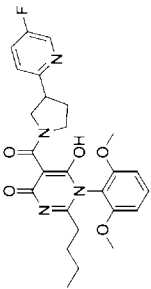
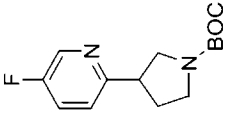
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
358		2- 丁 基 -5-(3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基 嘧 啶 -4(1H)-酮	 6.3, >99.7% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 30 °C , 波長 : 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.43 (br. s., 1H), 6.82 (br. s., 2H), 3.75 (br. s., 8H), 3.57 - 3.33 (m, 3H), 2.29 - 2.05 (m, 4H), 1.41 (br. s., 2H), 1.13 (br. s., 2H), 0.69 (br. s., 3H)	0.80 B 515.1	A
359		2- 丁 基 -5-(3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羧基 嘧 啶 -4(1H)-酮	 5.6, >99.7% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件 : 350 mL/min , 30 °C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.43 (br. s., 1H), 6.82 (br. s., 2H), 3.75 (br. s., 8H), 3.57 - 3.33 (m, 3H), 2.29 - 2.05 (m, 4H), 1.41 (br. s., 2H), 1.13 (br. s., 2H), 0.69 (br. s., 3H)	0.80 B 515.1	A

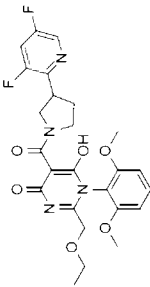
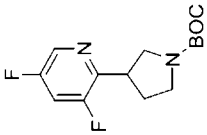
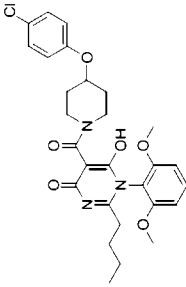
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
360		5-(3-(2,4-二氟 苯基)吡咯啉-1- 羰基)-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-2- (乙氧基甲基)- 6-羥基嘧啶- 4(1H)-酮	 2.53, 92.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 3 mL/min, 140巴, 45°C, 波長: 200-400 nm (異構體1)	¹ H NMR (500MHz, 甲醇- d ₄) δ 8.04 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 6.68 (m, 4H), 4.13 (br. s., 2H), 3.84 (br. s., 13H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.13 (br. s., 3H)	0.82 B 516.1	A
361		5-(3-(2,4-二氟 苯基)吡咯啉-1- 羰基)-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-2- (乙氧基甲基)- 6-羥基嘧啶- 4(1H)-酮	 2.78, 95.7% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 3 mL/min, 140巴, 45°C, 波長: 200-400 nm (異構體2)	¹ H NMR (500MHz, 甲醇- d ₄) δ 8.04 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 6.68 (m, 4H), 4.13 (br. s., 2H), 3.84 (br. s., 13H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.13 (br. s., 3H)	0.82 B 516.1	A

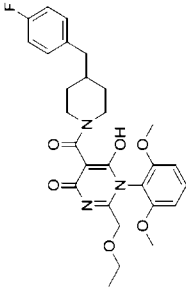
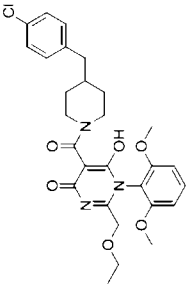
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
364		2-(1-(2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈	 Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5.68, >99% 移動相：15% IPA/0.1% DEA /85% CO ₂ ；流動條件：2 mL/min, 150 巴, 45 °C, 波長：220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 4.05 - 3.36 (m, 11H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.50 - 1.32 (m, 2H), 1.20 - 1.03 (m, 2H), 0.78 - 0.60 (m, 3H)	0.80 B 503.0	A
365		2-(1-(2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈	 Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 4.87, >99% 移動相：15% IPA/0.1% DEA /85% CO ₂ ；流動條件：2 mL/min, 150 巴, 45 °C, 波長：220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 4.05 - 3.36 (m, 11H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.50 - 1.32 (m, 2H), 1.20 - 1.03 (m, 2H), 0.78 - 0.60 (m, 3H)	0.80 B 503.0	A

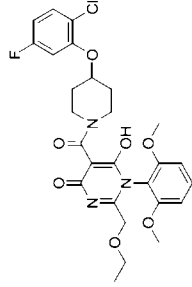
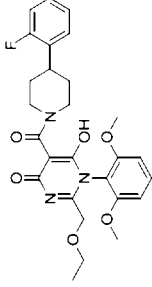
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
366		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羧基)嘧啶-4(1H)-酮	 Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 340 mL/min , 45 °C , 波長 : 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.31 - 8.17 (m, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (dt, J=8.5, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.94 - 3.46 (m, 11H), 2.27 (d, J=7.9 Hz, 4H), 1.44 (br. s., 2H), 1.17 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.4 Hz, 3H)	0.77 B 497.3	A
367		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羧基)嘧啶-4(1H)-酮	 8.5, >99.8% Whelko , 5 × 50 cm , 10 μm ; 移動相 : 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件 : 340 mL/min , 45 °C , 波長 : 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.31 - 8.17 (m, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (dt, J=8.5, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.94 - 3.46 (m, 11H), 2.27 (d, J=7.9 Hz, 4H), 1.44 (br. s., 2H), 1.17 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.4 Hz, 3H)	0.77 B 497.3	A

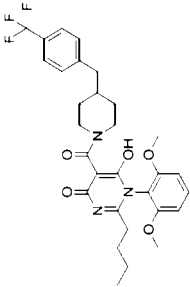
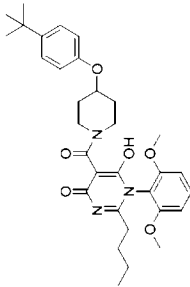
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
368		2-(1-(2-(叔丁氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈	 5.68, >99% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/0.1% DEA /85% CO ₂ ; 流動條件: 2 mL/min, 150 巴, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 - 7.76 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 6.86 - 6.70 (m, 2H), 3.86 (br. s., 2H), 3.17 (s, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 0.82 (d, J=14.6 Hz, 9H)	0.83 B 533.1	A
369		2-(1-(2-(叔丁氧基甲基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-4-側氧-1,4-二氫嘧啶-5-羰基)吡咯啉-3-基)苯甲腈	 4.87, >99% Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 移動相: 15% IPA/0.1% DEA /85% CO ₂ ; 流動條件: 2 mL/min, 150 巴, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 - 7.76 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 6.86 - 6.70 (m, 2H), 3.86 (br. s., 2H), 3.17 (s, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 0.82 (d, J=14.6 Hz, 9H)	0.83 B 533.1	A

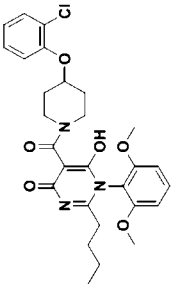
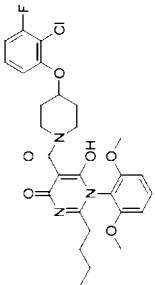
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
370		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)-6-經基嘧啶-4(1H)-酮	 8.4, >99.7% Wheko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% CO ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體2)	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.30 (br. s., 1H), 7.33 (s, 3H), 6.80 - 6.67 (m, 2H), 3.81 - 3.44 (m, 11H), 2.28 (t, J=7.6 Hz, 4H), 1.43 (br. s., 2H), 1.18 - 1.03 (m, 2H), 0.74 - 0.56 (m, 3H)	0.75 B 497.3	A
371		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(3-(5-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)-6-經基嘧啶-4(1H)-酮	 7.7, >95.5% Wheko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 10% IPA/90% O ₂ ; 流動條件: 340 mL/min, 45 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.30 (br. s., 1H), 7.33 (s, 3H), 6.80 - 6.67 (m, 2H), 3.81 - 3.44 (m, 11H), 2.28 (t, J=7.6 Hz, 4H), 1.43 (br. s., 2H), 1.18 - 1.03 (m, 2H), 0.74 - 0.56 (m, 3H)	0.75 B 497.3	A

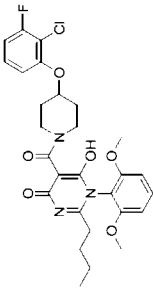
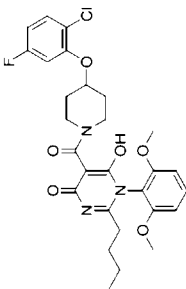
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
372		5-(3-(3,5-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮	 5.6, >99.7% Whelko, 5 × 50 cm, 10 μm; 移動相: 20% IPA/80% CO ₂ ; 流動條件: 350 mL/min, 30 °C, 波長: 220 nm (異構體1)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.82 (m, 1H), 7.40 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.73 (m, 2H), 4.07 - 3.44 (m, 11H), 3.26 (br s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.30 - 2.04 (m, 2H), 1.05 - 0.85 (m, 3H)		A
373		2-丁基-5-(4-(4-氯苯氧基)吡啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.30 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.00 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 9H), 2.19 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 1.91 (s, 4H), 1.64 - 1.46 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.20 - 1.06 (m, 2H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.97 B 542.0	A

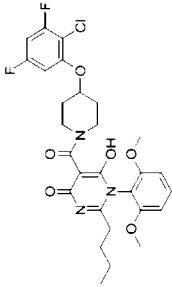
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力範圍
374		1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-5-(4-(4-氟苯基)吡啶-1-羧基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.46 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.18 - 0.99 (m, 2H), 0.96 (t, J=6.9 Hz, 4H)	0.86 B 526.1	A
375		5-(4-(4-氯苯基)吡啶-1-羧基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(乙氧基甲基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.41 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 6.79 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 3.97 - 3.51 (m, 8H), 3.24 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.33 (m, 2H), 0.95 (s, 3H)	0.95 B 542.0	A

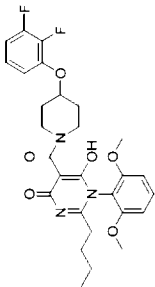
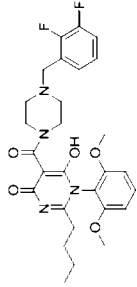
實例編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
378		5-(4-(2-氯-5-氟 苯氧基)吡啶-1- 羰基)-1-(2,6-二 甲氧基苯基)-2- (乙氧基甲基)- 6- 羥基嘍啶 - 4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 3H), 4.81 - 4.66 (m, 1H), 3.88 (br. s., 2H), 3.73 (s, 6H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.91 (s, 4H), 1.73 - 1.50 (m, 2H), 0.96 (br. s., 3H)	0.92 B 562.0	A
379		1-(2,6-二甲氧 基苯基)-2-(乙 氧基甲基)-5- (4-(2-氟苯基) 吡啶-1-羰基)- 6- 羥基嘍啶 - 4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.73 (br. s., 6H), 3.51 - 2.98 (m, 6H), 1.82 - 1.46 (m, 5H), 0.97 (t, J=6.9 Hz, 3H)	1.6 B 511.2	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
380		2-丁基-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲基)哌啶-1-羧基)嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 5H), 2.58 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.21 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.62 - 1.36 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.20 - 0.96 (m, 4H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.0 B 574.0	A
381		2-丁基-5-(4-(4-(第三丁基)苯氧基)哌啶-1-羧基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.92 - 6.78 (m, 4H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.52 - 2.48 (m, 4H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.37 (m, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 0.71 (s, 3H)	1.1 B 564.1	B

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
382		2-丁基-5-(4-(2-氯苯氧基)吡啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 6.96 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.21 (br. s., 2H), 1.91 (s, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.44 (br. s., 2H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.94 B 542.0	A
383		2-丁基-5-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)吡啶-1-羰基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.38 (br s, 1H), 3.74 (s, 8H), 3.17 (s, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.91 B 560.0	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
384		2-丁基-5-(4-(2- 氯-3-氟苯氧基) 哌啶-1-羰基)- 1-(2,6-二甲氧 基苯基)-6-羥基 嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 (t, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.64 - 3.25 (m, 4H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 2H), 1.44 (br s, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.71 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 4H)	0.92 B 560.0	A
385		2-丁基-5-(4-(2- 氯-5-氟苯氧基) 哌啶-1-羰基)- 1-(2,6-二甲氧 基苯基)-6-羥基 嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.05 (m, 1H), 6.93 - 6.63 (m, 3H), 4.76 (br s, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.51 (br s, 4H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.23 - 1.07 (m, 2H), 0.70 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H)	0.93 B 560.0	A

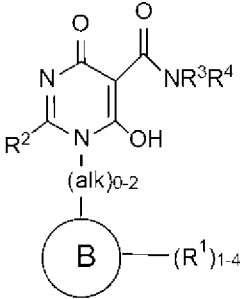
實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
386		2-丁基-5-(4-(2- 氯-3,5-二氟苯 氧基)哌啶-1-羧 基)-1-(2,6-二甲 氧基苯基)-6-羟 基嘧啶-4(1H)- 酮		¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 7.45 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.05 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 3.75 (br. s., 6H), 3.53 - 3.21 (m, 5H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 2H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.15 (d, J=7.1 Hz, 2H), 0.71 (t, J=7.2 Hz, 3H)	0.93 B 577.9	A

實例 編號	結構	名稱	對掌性胺中間物及滯留時間	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 效力 範圍
387		2-丁基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)哌啶-1-羧基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.46 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.68 (br. s., 1H), 3.75 (s, 6H), 3.37 - 3.20 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.71 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.88 B 544.0	A
388		2-丁基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)哌啶-1-羧基)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羥基嘧啶-4(1H)-酮		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.51 (br. s., 8H), 2.26 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.41 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.14 (d, J=7.2 Hz, 2H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3H)	0.65 B 543.1	A

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)之化合物，



(I)

或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

alk係經0-5個R^e取代之C₁₋₆烷基；

環B獨立地選自C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烯基、芳基、雙環碳環基及6員雜芳基；

R¹在每次出現時獨立地選自H、鹵素、NO₂、-(CH₂)_nOR^b、(CH₂)_nS(O)_pR^c、-(CH₂)_nC(=O)R^b、-(CH₂)_nNR^aR^a、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b、-(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b、-(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a、-(CH₂)_nC(=O)OR^b、-(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a、-(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c、經0-3個R^e取代之C₁₋₄烷基、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-C₃₋₆碳環基及經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

R²獨立地選自經0-3個R^e取代之C₁₋₅烷基；經0-3個R^e取代之C₂₋₅烯基、經0-3個R^e取代之芳基、經0-3個R^e取代之雜芳基及經0-3個R^e取代之C₃₋₆環烷基；其限制條件為，當R²係C₁₋₅烷基時，除連接至嘧啶環之碳原子外的碳原子及與其連接之基團可經O、N及S置換；

R^3 獨立地選自H及 C_{1-5} 烷基；

R^4 獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nOR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nS(O)_pR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nC(=O)R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nNR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nNR^aC(=O)R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_nS(O)_pNR^aR^6$ 及 $-(CR^7R^7)_nNR^aS(O)_pR^6$ ；

或者， R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成雜環或螺雜環，該雜環或螺雜環包含碳原子及額外的1至4個選自 NR^{5a} 、O及S之雜原子且經0-5個 R^5 取代；

R^5 在每次出現時獨立地選自OH、鹵素、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NR^aR^6$ 、 $-C(=O)NR^aR^6$ 、 $-NR^aC(=O)R^6$ 、 $-NR^aC(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)NR^aR^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-S(O)_pNR^aR^6$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ 及 $-NR^aS(O)_pR^6$ ；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自 $-C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)NR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 及 $-S(O)_pR^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n-C_{3-10}$ 碳環基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n-C_{3-12}$ 碳環基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、鹵素、 $-(CH_2)_nOR^b$ 、 $(CH_2)_nS(O)_pR^c$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基、經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳環基及經0-3個 R^e

取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；或 R^a 與 R^a 連同其同時連接之氮原子一起形成經0-5個 R^e 取代之雜環；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^c 在每次出現時獨立地選自經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R^d 在每次出現時獨立地選自H及經0-5個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、經0-5個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基、 $-(CH_2)_nOR_f$ 、 $S(O)_pR^f$ 、 $C(=O)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=O)R^f$ 、 $S(O)_pNR^fR^f$ 、 $NR^fS(O)_pR^f$ 、 $NR^fC(=O)OR^f$ 、 $OC(=O)NR^fR^f$ 及 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ ；

R^f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(最佳經鹵素及OH取代)、 C_{3-6} 環烷基及苯基，或 R^f 與 R^f 連同其同時連接之氮原子一起形成視情況經 C_{1-4} 烷基取代之雜環；

n在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；及

p在每次出現時獨立地選自0、1及2。

【第2項】

如請求項1之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構

R^6 、 $-C(=O)-R^6$ 及 $-S(O)_pR^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n$ -芳基、 $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-6} 環烷基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-12} 碳環基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OR^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、CN、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} 碳環基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；或 R^a 與 R^a 連同其同時連接之氮原子一起形成經0-5個 R^e 取代之雜環；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、經0-5個 R_f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基、 $-(CH_2)_nOR_f$ 、 $S(O)_pR^f$ 、 $C(=O)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=O)R^f$ 、 $S(O)_pNR^fR^f$ 、 $NR^fS(O)_pR^f$ 、 $NR^fC(=O)OR^f$ 、 $OC(=O)NR^fR^f$ 及 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ ；

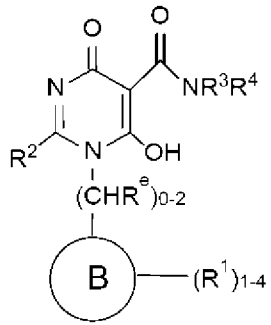
R^f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} 烷基(最佳經鹵素及OH取代)、 C_{3-6} 環烷基及苯基；

n 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；及

p在每次出現時獨立地選自0、1及2。

【第3項】

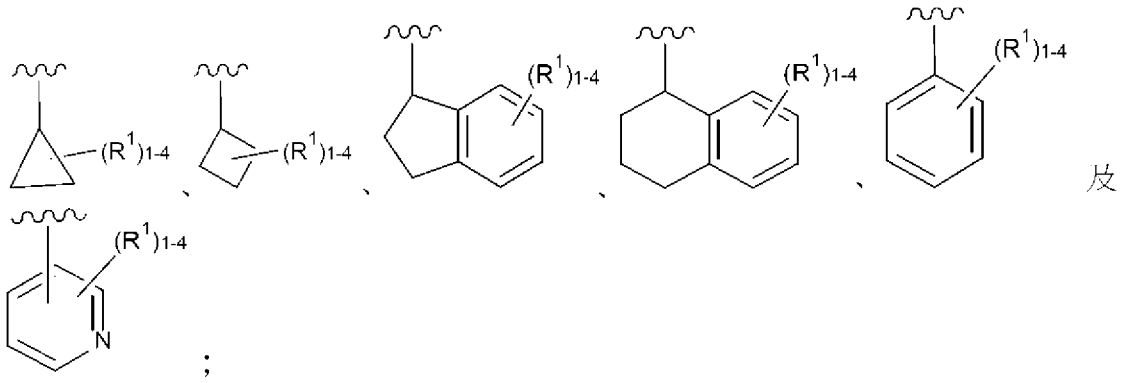
如請求項2之化合物，其具有式(II)：



(II)

或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

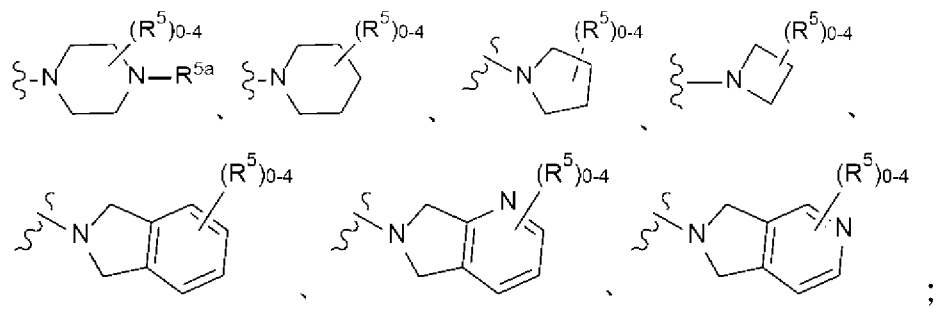
環B獨立地選自



R¹在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN、C₁₋₄烷基、OC₁₋₄烷基及C₃₋₆環烷基；

R²獨立地選自經0-3個R^e取代之C₁₋₅烷基；C₂₋₅烯基、經0-3個R^e取代之芳基、經0-3個R^e取代之雜芳基、C₃₋₆環烷基、-(CH₂)₁₋₄OC₁₋₅烷基及-(CH₂)₁₋₃OC₃₋₆環烷基；

R³與R⁴連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下之雜環



R^5 在每次出現時獨立地選自OH、 $-(CH_2)_n-R^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NR^aR^6$ 、 $-C(=O)NR^aR^6$ 、 $-NR^aC(=O)R^6$ 、 $-NR^aC(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)NR^aR^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-S(O)_pNR^aR^6$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^6$ 及 $-NR^aS(O)_pR^6$ ；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自 $-C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)NR^aR^6$ 、 $-(CR^7R^7)_n-R^6$ 、 $-C(=O)-R^6$ 及 $-S(O)_pR^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n$ -芳基、 $-(CR^7R^7)_n$ - C_{3-6} 環烷基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-12} 碳環基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 $-OR^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、CN、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0-3個 R^e 取代之 $(CH_2)_n$ - C_{3-6} 碳環基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；或 R^a 與 R^a 連同其同時連接之氮原子一起形成經0-5個 R^e 取代之雜環；

R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0-5個 R^e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -

C₃₋₁₀碳環基及經0-5個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

R^e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、C₁₋₆烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、OCH₃、OCF₃、-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基、-(CH₂)_n-C₄₋₆雜環基、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-雜芳基及-(CH₂)_nOC₁₋₄烷基,；及

n在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

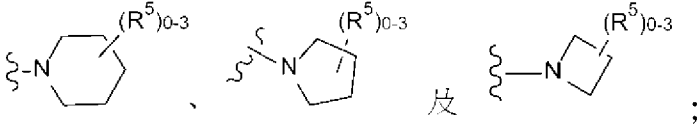
【第4項】

如請求項3之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

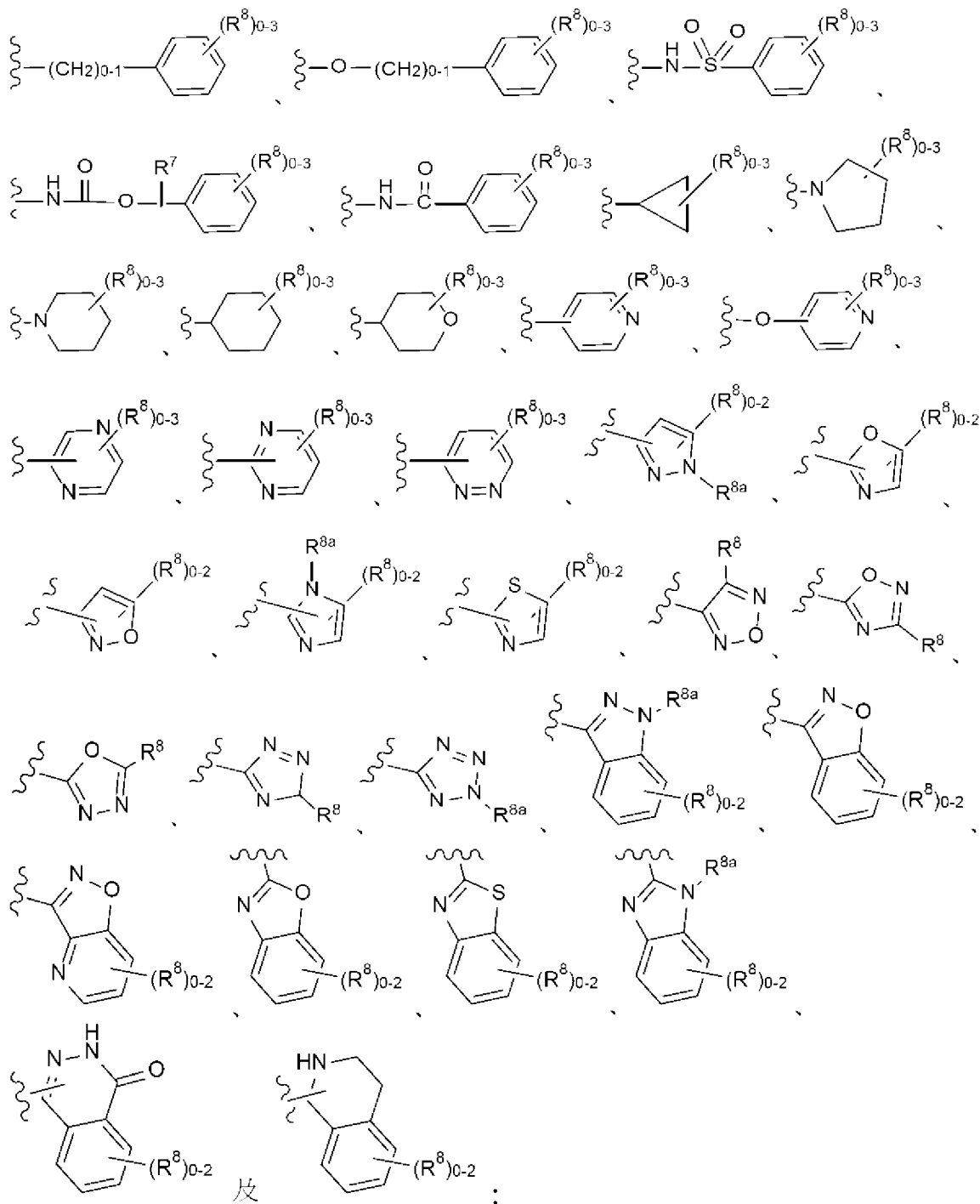
R¹在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN、C₁₋₄烷基及OC₁₋₄烷基；

R²獨立地選自經0-3個R^e取代之C₁₋₅烷基；C₂₋₅烯基、經0-3個R^e取代之苯基、經0-3個R^e取代之5至6員雜芳基、C₃₋₆環烷基及CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃；

R³與R⁴連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下之雜環



R⁵在每次出現時獨立地選自OH、



R⁸在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、-OCH₃、-OCF₃、=O、CN、CH₃、CF₃、-(CH₂)_n-芳基、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基及經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

R^{8a} 在每次出現時獨立地選自H、 CH_3 、經0-3個 R^e 取代之芳基及經0-3個 R^e 取代之雜環基；

R^a在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R^e取代之C₁₋₆烷基、經0-5個

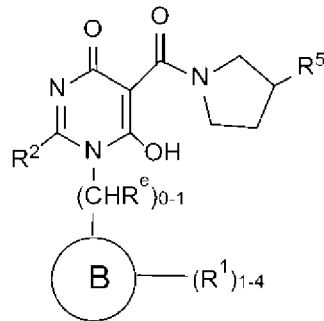
R^e取代之-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳環基及經0-5個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

R^e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、C₁₋₆烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、OCH₃、OCF₃、-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基、-(CH₂)_n-C₄₋₆雜環基、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-雜芳基及-(CH₂)_nOC₁₋₄烷基；及

n在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

【第5項】

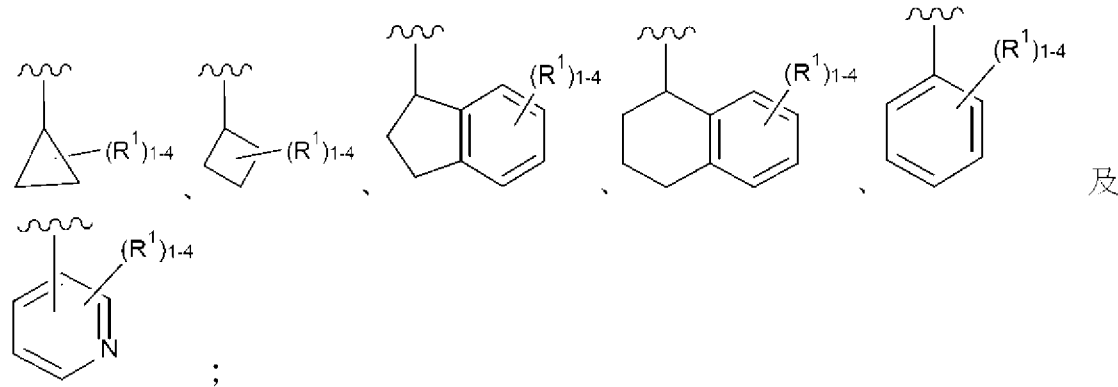
如請求項4之化合物，其具有式(III)：



(III)

或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

環B獨立地選自



R¹在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN、C₁₋₄烷基及OC₁₋₄烷基；

R^e 取代之 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -雜芳基及 $-(CH_2)_nOC_{1-4}$ 烷基；及

n在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

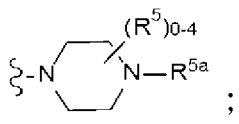
【第6項】

如請求項3之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自F、Cl、OH、 CH_2CH_3 、 $-OCH_3$ 及 OCD_3 ；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-5} 烷基； C_{2-5} 烯基、經0-3個 R^e 取代之苯基、經0-3個 R^e 取代之5至6員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基及 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ ；

R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成



R^5 在每次出現時獨立地選自OH、F及Cl；

R^{5a} 在每次出現時獨立地選自

基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；及

n 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3。

【第7項】

如請求項1之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 OCH_2Ph 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 及環丙基；

R^2 獨立地選自經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基； C_{2-4} 烯基、經0-3個 R^e 取代之苯基、經0-3個 R^e 取代之5至6員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基及 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ ；

R^3 獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基；

R^4 獨立地選自 $-(CHR^7)_{1-4}-R^6$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OR^6$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NHR^6$ 及 $-(CH_2)_{0-3}NHC(=O)R^6$ ；

R^6 在每次出現時獨立地選自 $-(CR^7R^7)_n$ -芳基、 $-(CR^7R^7)_n-C_{3-6}$ 環烷基及 $-(CR^7R^7)_n$ -雜芳基，其各自經0-3個 R^8 取代；

R^7 在每次出現時獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基及芳基；

R^8 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、經0-3個 R^e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0-3個 R^e 取代之苯基及經0-3個 R^e 取代之雜環基；

R^a 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -苯基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；

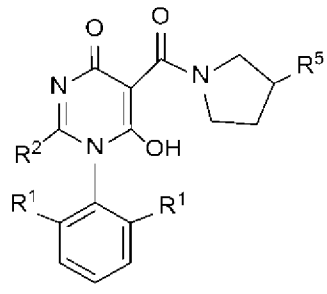
R^b 在每次出現時獨立地選自H、經0-5個 R^e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳環基及經0-5個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、

C₁₋₆烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、OCH₃、OCF₃、-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基、-(CH₂)_n-C₄₋₆雜環基、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-雜芳基；及
n獨立地選自0、1、2、3及4。

【第8項】

如請求項5之化合物，其具有式(IV)：



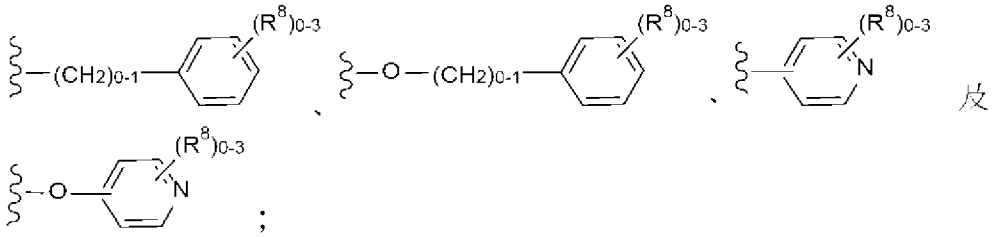
(IV)

或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹在每次出現時獨立地選自F、Cl、OH、C₁₋₄烷基及OC₁₋₄烷基；

R²獨立地選自 -CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂-環丙基、-CH₂CH₂-環丙基、環丁基、環戊基、CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃、CH₂OCH(CH₃)₂、經0-2個R^e取代之苯基及經0-2個R^e取代之5至6員雜芳基；

R⁵在每次出現時獨立地選自



R⁸在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、-OCH₃、-OCF₃、=O、CN、CH₃、CF₃、-C(=O)NH₂、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-芳基、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基及經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

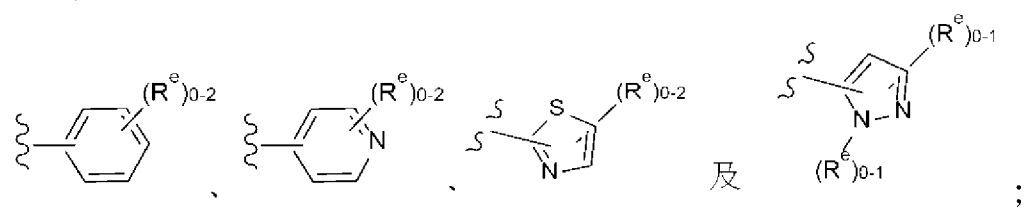
R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；及
 n 獨立地選自0、1、2、3及4。

【第9項】

如請求項8之化合物，或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 均為 CH_2CH_3 或均為 OCH_3 ；

R^2 獨立地選自



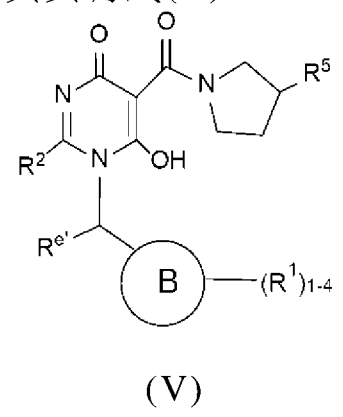
R^5 在每次出現時獨立地選自 ；

R^8 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、CN、 CH_3 及 CF_3 ；及

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 C_{1-3} 烷基及環丙基。

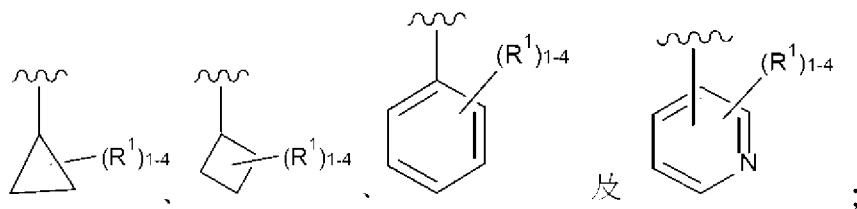
【第10項】

如請求項5之化合物，其具有式(V)：



或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

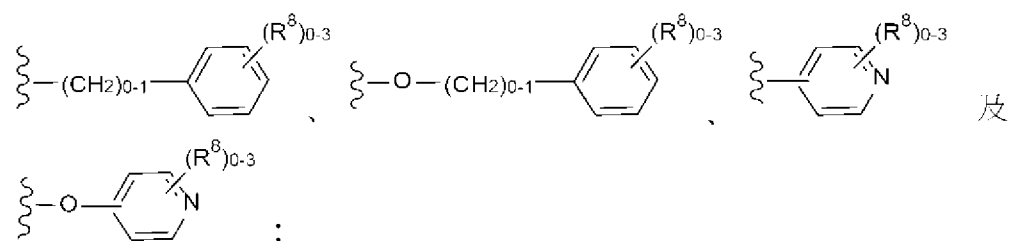
環B獨立地選自



R^1 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN及 OC_{1-4} 烷基；

R^2 獨立地選自 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -環丙基、 $-CH_2CH_2$ -環丙基、環丁基、環戊基、 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 及 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、經0-2個 R^e 取代之苯基及經0-2個 R^e 取代之5至6員雜芳基；

R^5 在每次出現時獨立地選自



R^8 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

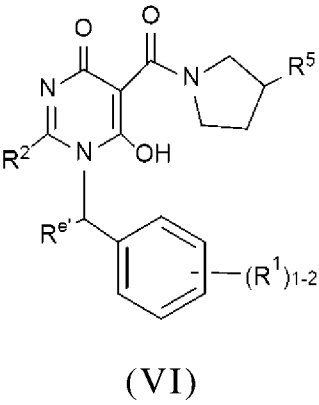
R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；

$R^{e'}$ 獨立地選自 C_{1-2} 烷基、 $-CH_2OC_{1-2}$ 烷基及環丙基；及

n 獨立地選自0、1、2、3及4。

【第11項】

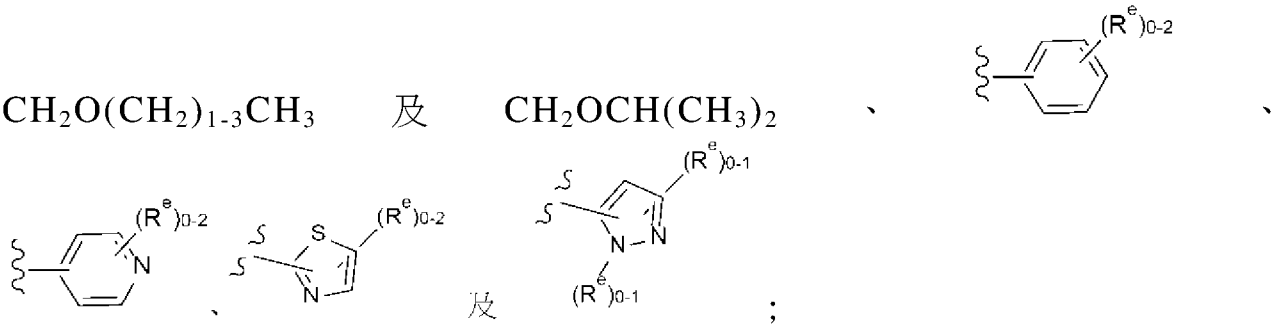
如請求項10之化合物，其具有式(VI)：



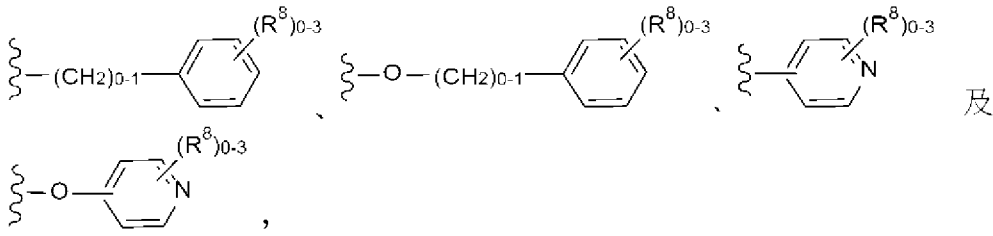
或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、OH、CN及OC₁₋₄烷基；

R²獨立地選自 -CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂-環丙基、-CH₂CH₂-環丙基、環丁基、環戊基、CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃ 及 CH₂OCH(CH₃)₂、



R⁵在每次出現時獨立地選自



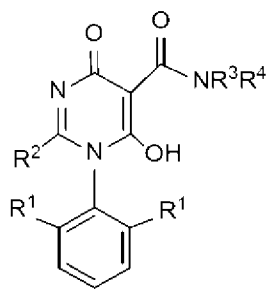
R⁸在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、-OCH₃、-OCF₃、=O、CN、CH₃、CF₃、-C(=O)NH₂、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-芳基、經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基及經0-3個R^e取代之-(CH₂)_n-雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；

$R^{e'}$ 獨立地選自 C_{1-2} 烷基、 $-CH_2OC_{1-2}$ 烷基及環丙基；及
 n 獨立地選自0、1、2、3及4。

【第12項】

如請求項3之化合物，其具有式(VII)：



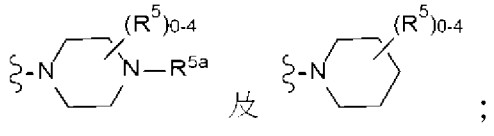
(VII)

或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

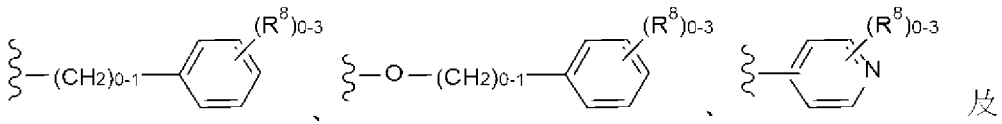
R^1 在每次出現時獨立地選自F、Cl、OH、 C_{1-2} 烷基及 OC_{1-2} 烷基；

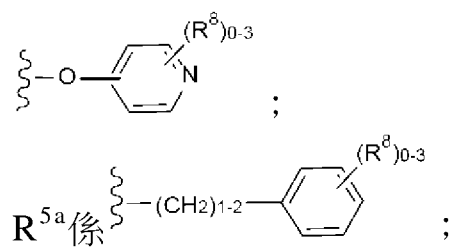
R^2 獨立地選自 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -環丙基、 $-CH_2CH_2$ -環丙基、環丁基、環戊基、 $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、經0-2個 R^e 取代之苯基及經0-2個 R^e 取代之5至6員雜芳基；

R^3 與 R^4 連同其同時連接之氮原子一起形成選自以下之雜環



R^5 在每次出現時獨立地選自





R^8 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -芳基、經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基及經0-3個 R^e 取代之 $-(CH_2)_n$ -雜環基；

R^e 在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 C_{1-6} 烷基(視情況經F及Cl取代)、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} 雜環基、 $-(CH_2)_n$ -芳基及 $-(CH_2)_n$ -雜芳基；及

n 獨立地選自0、1、2、3及4。

【第13項】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中該化合物係選自例示性實例或其立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

【第14項】

一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑、及如請求項1至12中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

【第15項】

如請求項1至12中任一項之化合物或如請求項13之組合物，其係用於療法中。

【第16項】

一種如請求項1至12中任一項之化合物或如請求項14之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療心血管疾病之藥劑。

【第17項】

如請求項16之用途，其中該等心血管疾病係冠心病、中風、心臟衰竭、收縮性心臟衰竭、舒張性心臟衰竭、糖尿病性心臟衰竭、保持射血分數之心臟衰竭(heart failure with preserved ejection fraction)、心肌病、心肌梗塞、左心室功能障礙、心肌梗塞後之左心室功能障礙、心臟肥大、心肌重塑、梗塞後或心臟手術後之心肌重塑、及心臟瓣膜病。