



(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 202216143 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：110126328

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 16 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

G01N33/68 (2006.01)

(30)優先權：2020/07/16

美國

63/052,572

(71)申請人：日商拉夸里亞創藥股份有限公司 (日本) RAQUALIA PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：大原健太郎 OHARA, KENTARO (JP)；渡邊修造 WATANABE, SHUZO (JP)；原

英彰 HARA, HIDEAKI (JP)；嶋澤雅光 SHIMAZAWA, MASAMITSU (JP)；須輕

英仁 SUGARU, EIJI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：11 共 297 頁

(54)名稱

作為眼疾病的治療藥之 TRPV4 抑制藥

(57)摘要

本發明係關於在預防或治療伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病之醫藥品的製造中使用具有 TRPV4 抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽、或含有該等之醫藥組成物。又，關於包括將該化合物或包含該等之醫藥組成物投予到人或動物之前述疾病的預防或治療方法。該化合物、該等藥學上可接受之鹽、或包含該等之醫藥組成物可以與一種以上的第二活性藥劑組合使用。關於用於前述疾病的預防或治療中之包含具有 TRPV4 抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽之醫藥組成物及套件。再者，關於診斷基於該化合物之治療有用的疾病之標誌物及前述疾病的預防或治療用藥物的篩選方法。

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為眼疾病的治療藥之TRPV4抑制藥

【中文】

本發明係關於在預防或治療伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病之醫藥品的製造中使用具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽、或含有該等之醫藥組成物。又，關於包括將該化合物或包含該等之醫藥組成物投予到人或動物之前述疾病的預防或治療方法。該化合物、該等藥學上可接受之鹽、或包含該等之醫藥組成物可以與一種以上的第二活性藥劑組合使用。關於用於前述疾病的預防或治療中之包含具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽之醫藥組成物及套件。再者，關於診斷基於該化合物之治療有用的疾病之標誌物及前述疾病的預防或治療用藥物的篩選方法。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為眼疾病的治療藥之TRPV4抑制藥

【技術領域】

【0001】 本發明係關於提供預防或治療包括人之動物的伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病之藥劑。更具體而言，關於在用於預防或治療視網膜疾病之醫藥品的製造中使用具有TRPV4（transient receptor potential vanilloid 4：暫態受體電位香草酸4）抑制活性之化合物或藥學上可接受之其鹽或包含該等之醫藥組成物。又，關於包括將該化合物或包含該等之醫藥組成物投予到人或動物之前述疾病的預防或治療方法。該化合物、該等藥學上可接受之鹽、或包含該等之醫藥組成物可以與一種以上的第二活性藥劑組合使用。關於用於前述疾病的預防或治療中之包含具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽之醫藥組成物及套件。再者，關於診斷基於該化合物之治療有用的疾病之標誌物及前述疾病的預防或治療用藥物的篩選方法。

【先前技術】

【0002】 認為伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病主要是由於年齡的增加、高血壓、心血管疾病、血脂異常症、糖尿病、動脈硬化、吸煙等而發生。

伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病並不限定，例如，作為伴隨血流障礙及細胞障礙這兩者之視網膜疾病，可以舉出視網膜靜脈阻塞、視網膜動脈阻塞、滲出型老年性黃斑部病變、視網膜色素變性症、糖尿病性視網膜病、缺血性視神經病變及青光眼。又，作為伴

隨血流障礙之視網膜疾病，可以舉出高血壓性視網膜病及黑朦，作為伴隨細胞障礙之視網膜疾病，可以舉出遺傳性視神經病變、視網膜剝離、轉移性脈絡膜腫瘤、脈絡膜黑色素瘤及脈絡膜血管瘤。

又，在伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病中，血流障礙、細胞障礙、視網膜水腫及病理性血管新生等視網膜障礙的症狀廣泛相關。

【0003】 視網膜靜脈阻塞（**Retinal Vein Occlusion：RVO**）係在視網膜內或視神經盤表面的動靜脈交叉部處靜脈被動脈壓迫而視網膜靜脈血管阻塞之視網膜血管疾病。**RVO**患者的視網膜中會形成水腫或非灌注區域，導致急劇的視力下降和視野缺損。根據靜脈阻塞的發生部位，病況存在差異。視神經盤係指連接感光細胞和腦之視神經朝向眼球深處逐漸收斂而成為1根粗束，並為了朝向腦而穿通眼球的壁（鞏膜）之一點。就視網膜的靜脈而言，在視網膜整體上分支並擴展之靜脈在位於眼球後方之視神經盤處聚集成1根而成為視網膜中心靜脈。將視網膜內的靜脈的分支阻塞之情況稱為分支視網膜靜脈阻塞（**Branch Retinal Vein Occlusion：BRVO**），將靜脈的根部阻塞之情況稱為中心視網膜靜脈阻塞（**Central Retinal Vein Occlusion：CRVO**）。

【0004】 分支視網膜靜脈阻塞（**BRVO**）主要是由於血流因視網膜內的動脈與靜脈的交叉部的血栓中斷而發病。若靜脈堵塞，則血管阻塞或淤血、或血流受阻，血液從末梢側（更遠離心臟之一側）的靜脈溢出。溢出之血液會導致在視網膜內擴展之眼底出血或從血管滲出之血液成分積聚在視網膜內而視網膜腫脹之視網膜水腫（視網膜的腫脹）。

【0005】 中心視網膜靜脈阻塞（CRVO）中，根部的靜脈堵塞，因此影響遍及視網膜整體。出血或水腫在整個眼底擴展，黃斑（位於視網膜的大致中央之視力最敏感的部分）亦產生強烈的出血或水腫。阻塞部位愈靠近視神經盤，症狀一般愈嚴重。

【0006】 視網膜靜脈阻塞（RVO）的視覺障礙的最常見的原因是黃斑水腫，體液蓄積在視網膜內的細胞外空間破壞正常的解剖結構，由於機械壓迫而可能導致視網膜神經變性。又，從阻塞部位開始末梢側的毛細血管發生堵塞，若視網膜成為缺血狀態，則為了向缺血部分輸送氧或營養而導致不適當的新生血管的成長。該新生之血管脆弱且容易出血，經常發展到新生血管性青光眼、玻璃體出血、牽引性視網膜剝離等威脅視力之併發症。又，阻塞部位的毛細血管消失而黃斑的血流不再恢復，若感光細胞消失，則發生視力喪失。

【0007】 視網膜靜脈阻塞（RVO）係起因於視網膜血管疾病之視力喪失的第二大常見原因。在視網膜水腫中，尤其在黃斑（位於視網膜的大致中央之視力最敏感的部分）中存在出血或水腫時，視力會嚴重下降。依Rogers等人的報告，全球有1640萬人的成年人患有RVO。由於對與RVO相關之黃斑水腫的不適當的處置，視力明顯喪失，最終可能失明（非專利文獻1）。

【0008】 視網膜動脈阻塞係向視網膜輸送血液之動脈因栓塞或血栓等而堵塞，從而向視網膜的細胞之血流中斷之疾病。由於細胞活動所需之氧或營養由血液供給，因此若血流中斷，則從該部位緊前的視網膜的細胞面臨壞死之風險。血管的阻塞既有可能在中心動脈發生，亦有可能在其分支發生，因此亦被稱為中心視網膜動脈阻塞或分支視

網膜動脈阻塞。若動脈未能在視網膜的神經細胞能夠承受缺血狀態之時間內重新疏通，則即使在其後血流返回，神經細胞亦不會起作用。需要緊急治療。

【0009】 高血壓性視網膜病係高血壓為原因而視網膜發生損傷之疾病。若高血壓給視網膜的毛細血管帶來損傷，則血管壁變厚，流過血管內之血液的量減少。其結果，向視網膜供給之血液的量減少，在血液的供給不足之部分產生視網膜的損傷。若高血壓性視網膜病進展，則有時從血管滲漏之血液成分滲出到視網膜中，積聚在視網膜內而發生視網膜水腫。若在黃斑產生水腫，則視力大大受損。又，在視網膜內形成血流中斷之部分（缺血部位），為了使氧或營養到達此處，新的血管會逐漸伸長（新生血管）。該血管非常脆弱且易破裂，還可能導致出血在玻璃體內擴展之玻璃體出血或由出血導致視網膜剝離，高度的視力障礙殘留之可能性變高。症狀的進展過程與後述之糖尿病中之增殖性視網膜病以後的過程大致相同。若高血壓性視網膜病亦變成增殖性視網膜病，則與血壓的控制不太有關，作為視網膜的疾病而單獨進展。

【0010】 黑朦係一隻眼睛暫時看不見，會出現“漆黑”的症狀。但是，過一段時間，通常在幾秒至幾分鐘內再次可以看見。如這種眼睛暫時看不見，症狀立即改善時，雖然“血流暫時惡化”，但處於在其後恢復原狀之狀態，因此被稱為“暫時性黑朦”。影響視力之血管本身不阻塞，但為了防止復發，應懷疑由動脈硬化等引起之頸動脈的狹窄或暫時性腦缺血性發作等。

另一方面，當完全看不見之狀態持續時，認為係眼睛的動脈阻

塞已經完成之狀態，對應於前述視網膜動脈阻塞。

【0011】 滲出型老年性黃斑病變係隨著年齡增長而產生在黃斑之疾病。老年性黃斑病變有兩種類型，根據脈絡膜新生血管的有無，分為滲出型和萎縮型。滲出型老年性黃斑病變係被稱為新生血管之異常血管從黃斑部的脈絡膜增殖，並逐漸向視網膜側伸展之類型。視網膜細胞反覆新陳代謝，藉由新陳代謝而產生之排洩物在位於視網膜與脈絡膜之間之視網膜色素上皮內被消化而消失，但若隨著年齡增長而視網膜色素上皮的作用下降，則未被消化之排洩物積聚在布魯克膜（Bruch membrane）（位於視網膜色素上皮下方並位於與脈絡膜的交界處之膜）。對於排洩物（被稱為隱結（drusen）之白色塊）產生慢性的較弱炎症，為了消除炎症而釋放血管內皮生長因子（Vascular Endothelial Growth Factor：VEGF），其結果，從脈絡膜逐漸產生新生血管。若新生血管穿破布魯克膜而侵入至視網膜色素上皮的下方或視網膜色素上皮的上方並增殖，則出血或滲出（滲漏）變得嚴重，從而黃斑產生水腫，阻礙黃斑的功能。在萎縮型老年性黃斑病變中，視網膜色素上皮細胞或脈絡膜毛細血管板萎縮，從而視網膜受損。

【0012】 視網膜色素變性症係視網膜的變性逐漸進展之罕見的疾病。係感光細胞比年齡更快地老化而逐漸起不到作用之雙眼性的疾病。還可觀察到視網膜動脈變細或視神經的萎縮等，感光細胞不起作用之部分無法感知光，從而無法成像。該病與基因有關。

【0013】 糖尿病性視網膜病係糖尿病為原因而視網膜產生損傷之疾病。在血糖值高的狀態下，血管負擔重，血液的流動惡化，從而細血管密集之視網膜非常容易受到高血糖的影響。糖尿病性視網膜病經

過如下階段而進展。在單純視網膜病階段，視網膜內的血流開始惡化，會出現毛細血管瘤、血液或血漿成分等逐漸從血管壁滲出之視網膜內出血、滲出。在增殖前視網膜病階段，會出現因血管堵塞而產生在視網膜的一部分血液不流動之缺血部分之黃斑缺血、或靜脈異常腫起之靜脈異常、從血管滲出之血液成分積聚在視網膜內而視網膜腫脹之視網膜水腫或黃斑水腫。在增殖性視網膜病階段，為了向缺血部分輸送氧或營養而導致不適當的新生血管的成長。該新生血管非常脆弱，若發生出血或形成疤痕或血管破裂而玻璃體出血擴展，則對視力帶來很大的影響。又，從新生血管滲出之成分成為刺激而形成薄膜狀的增殖膜，增殖膜牽引視網膜而出現視網膜剝離。又，糖尿病性黃斑水腫係在糖尿病患者的中度視力喪失中最常見之原因，係糖尿病性視網膜病的一種症狀。

【0014】 缺血性視神經病變係向視神經之血液供給受阻而發生梗塞，從而視神經產生損傷之疾病。視神經梗塞存在非動脈炎性和動脈炎性這兩種病型。存在不伴隨動脈的炎症而發生阻塞之情況（非動脈炎性），亦存在伴隨動脈的炎症而發生阻塞之情況（動脈炎性）。當伴隨內頸動脈的狹窄時，有時在發症前反覆前述“暫時性黑朦”的發作。

非動脈炎性以高頻度發生，典型地，見於約50歲以上的患者。動脈炎性具有視力障礙變為更嚴重之傾向，通常在更高齡，典型地在70歲以上的集團中產生。視神經盤發生腫脹及膨隆，腫脹之視神經纖維遮蓋視神經表層的細血管。視神經盤周圍經常出現出血。視神經盤有時在動脈炎性中蒼白，在非動脈炎性中充血。

【0015】 青光眼係由於視神經盤從眼球內側被壓扁而視神經盤的

凹陷進展，從而導致正常起作用之視神經減少之疾病。一旦失去之視神經無法恢復原狀，最壞的情況為導致失明之疾病。視神經疼痛之主要原因係高眼壓。對眼睛提供營養之眼中的液體（房水）因虹膜與角膜之間的引流管（隅角）堵塞等而不像通常那樣引流，當房水過量積聚時，眼壓上升，若眼壓超過視神經能夠承受之限度，則視神經產生損傷。又，與青光眼有關的不僅係眼壓。即使是眼壓正常的正常眼壓青光眼，視神經盤的凹陷亦有可能進展。認為其原因在於，由於視神經的循環障礙（血流惡化）等，與眼壓相比，視神經盤的結構相對變弱。還已知如下新生血管性青光眼等，其起因於上述視網膜靜脈阻塞或糖尿病性視網膜病等視網膜缺血而產生血管內皮生長因子（VEGF），並為了補償缺血狀態而產生新生血管。

【0016】 遺傳性視神經病變由遺傳性障礙而產生，該遺傳性障礙會損傷視神經，除了視力障礙以外，有時還導致心臟或神經系統的異常。視神經障礙通常是永久的，亦有進展之情況。觀察到視神經萎縮時，已經發生了相當大的視神經損傷。該病與基因有關。

【0017】 視網膜剝離係指稱為感覺視網膜之感知光之層從其下方的視網膜色素上皮層分離（剝離）。視網膜剝離中存在牽引性視網膜剝離、滲出性（漿液性）視網膜剝離及裂孔性視網膜剝離（伴隨視網膜裂孔）這3種。就牽引性視網膜剝離而言，在糖尿病性視網膜病等視網膜的血管阻塞性疾病（缺血性疾病）中，由於新產生之新生血管的影響而在視網膜與玻璃體之間形成增殖膜，兩者牢固地黏連。如此一來，增殖膜收縮而視網膜被牽引並剝離。滲出性視網膜剝離係滲出液存積在感覺視網膜的下方，因此視網膜浮起而剝離之類型。原因有

眼底的炎症、嚴重的葡萄膜炎、脈絡膜血管瘤及原發性或轉移性的脈絡膜癌。就視網膜裂孔而言，當玻璃體與視網膜牢固地黏連時或視網膜變弱時，有時視網膜以被收縮之玻璃體牽拉之形態被撕裂，從而形成龜裂或孔，亦即視網膜裂孔。危險因素為近視、白內障手術史、眼外傷、視網膜格子樣變性（lattice degeneration of retina）等。當裂孔性視網膜剝離為急性而中心視力受到威脅時，需要緊急治療。

【0018】 轉移性脈絡膜腫瘤具有症狀直至後期亦不會出現之傾向，作為由癌引起之脈絡膜的障礙，有視力障礙及視網膜剝離的諸多症狀等。脈絡膜中血管多，視網膜的一半血液供給依賴於脈絡膜，因此脈絡膜轉移的頻度高。侵害視網膜之癌症通常原發於脈絡膜。

【0019】 脈絡膜黑色素瘤從脈絡膜的黑色素細胞產生，在眼部產生之癌症中頻度最高，症狀具有直至後期亦不會出現之傾向，有視力障礙及視網膜剝離的諸多症狀等。

【0020】 脈絡膜血管瘤係產生在脈絡膜之良性腫瘤。有僅在脈絡膜中產生腫瘤之獨立型和在面部和腦部亦產生血管瘤之與斯德奇-韋伯症候群（Sturge-Weber syndrome）併發之瀰漫型。若在形成有腫瘤之部位發生視網膜剝離，則會出現視野受損之視野缺損或視力下降之類的自覺症狀。

【0021】 目前，視網膜疾病中，作為對血管新生及黃斑水腫有效之治療藥，使用具有抑制血管內皮生長因子（Vascular Endothelial Growth Factor：VEGF）之藥理作用之抗VEGF藥（貝伐珠單抗（Bevacizumab）、阿柏西普（Aflibercept）、哌加他尼（Pegaptanib）或蘭尼單抗（Ranibizumab）等）。然而，效果是暫時的，因此根據病

狀需要反覆投予。

【0022】 血管內皮生長因子（VEGF）係由血管內皮細胞、繆氏細胞（Mueller cell）、星狀細胞、視網膜神經節細胞等許多細胞產生之炎症性、血管新生性及滲透性的因子。VEGF的過量產生會使血管滲透性進一步增加，從而使視網膜及黃斑水腫惡化（非專利文獻2）。

【0023】 在糖尿病的情況下，視網膜的繆氏細胞可能為了從損傷保護組織而作出適應性反應（adaptive response），VEGF係由激活繆氏細胞釋放之因子之一。低濃度的VEGF對血管內皮細胞及視網膜神經元具有存活促進效果，但VEGF的過量產生可能藉由誘導血管滲漏及血管新生而使視網膜疾病的進展惡化。高濃度的VEGF導致內皮細胞增生，且導致毛細血管的非灌注，並誘導包括血管的擴張和迂曲、血管滲漏、局部出血、微小動脈瘤、視網膜前血管新生等之糖尿病性視網膜病之特徵性血管功能（非專利文獻3）。

【0024】 又，儘管藉由抗VEGF藥等而黃斑水腫消失，但有時亦觀察不到視覺功能的改善，或者僅觀察到有限的效果。這種視覺功能的下降暗示著黃斑水腫以外的病態進行了參與，並且得知中央小窩（fovea）的感光細胞受損，或者中央小窩側（parafovea）的視網膜非灌注區域（retinal nonperfusion area：NPA）擴大（非專利文獻4）。

【0025】 在抗VEGF藥的臨床試驗中亦報告了，在使用ETDRS視力表之視力檢查中，得到了15個文字以上的視力改善之患者的比例為50%～60%左右，且整體平均視力改善效果亦有限（VIBRANT試驗、GALILEO試驗）。

因此，用於治療眼疾病之需求尚未得到滿足，要求可得到更優

異之效果之具有新機制之藥劑。

【0026】 TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4：暫態受體電位香草酸4) 係離子通道的TRP家族的7個主要亞族中的其中之一的TRPV (Vanilloid) 家族，係具有6次膜貫通區域之Ca (2+) 及Mg (2+) 滲透性陽離子通道。由於在低滲壓細胞膨脹時被激活，因此被稱為細胞滲壓感測器。TRPV4亦係熱敏性，不僅對中等程度的熱 (24 ~ 27°C) 敏感，對佛波酯 (4 α -PDD)、花生四烯酸 (AA)、內源性大麻素及花生四烯酸的P450細胞色素代謝產物的環氧二十碳三烯酸之類的一些內源性物質亦作出反應。TRPV4分佈於各種組織，藉由包括物理 (細胞的膨脹、熱、機械刺激) 及化學刺激 (磷脂酶A2 (PLA2) 及作為其代謝物之花生四烯酸等) 之寬範圍的刺激而被激活 (非專利文獻5~8)。

【0027】 動物實驗結果暗示著，TRPV4抑制作用對肺水腫、腦水腫、疼痛、瘙癢、胃腸障礙、血管緊張、內皮功能障礙引起之高血壓或糖尿病、心臟衰竭及支氣管收縮、肺高血壓症、急性肺損傷、囊腫纖維化症、慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫症候群、咳嗽等呼吸功能的疾病有治療效果 (非專利文獻8、9)。

【0028】 在血液循環系統 (blood circulatory system) 中，TRPV4係血管緊張的調節因子，起因於內皮功能障礙並參與高血壓或糖尿病。TRPV4係上皮及內皮屏障功能的主要調節劑，向TRPV4之信號轉導及信號轉導的開放有可能破壞該等重要的保護屏障 (非專利文獻8)。

【0029】 TRPV4促效劑 (agonist) 的持續曝露藉由觸發細胞凋亡

過程（apoptosis process）而降低小鼠視網膜神經節細胞（retinal ganglion cells：RGC）的存活率。這與即使Ca（2+）的水準低，若長時間持續，亦會對視網膜神經節細胞有毒性的報告一致（非專利文獻10）。

【0030】 目前已知之TRPV4的與眼疾病有關之先行技術中，有特定的TRPV4抑制藥對以眼壓負荷為原因之青光眼模型顯示出有效性的報告（專利文獻1）。

又，有向糖尿病模型小鼠的玻璃體內單次投予作為TRPV4抑制藥之GSK2193874時視網膜水腫得到抑制的報告（專利文獻2）和沒有得到抑制之報告（非專利文獻11）這兩者，技術常識尚未確立。又，報告了視網膜的菲薄化未得到抑制（非專利文獻11）。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0031】 [專利文獻1]WO2013169396

[專利文獻2]MX2017011166

[非專利文獻]

【0032】 [非專利文獻1]Ophthalmology, 2010, 117：313-319

[非專利文獻2]Survey of ophthalmology, 2018, 63：816-850

[非專利文獻3]Prog Retin Eye Res, 2009, 28：423-451

[非專利文獻4]RETINA, 2018, 38：272-282

[非專利文獻5]Pflugers Arch, 2005, 451：1-10

[非專利文獻6]Handbook of Experimental Pharmacology；

Transient Receptor Potential （TRP） Channels, 2007, 179：189-205

[非專利文獻7]Exp Eye Res, 2011, 93 : 710-719

[非專利文獻8]Int J Biochem Cell Biol, 2016, 78 : 217-228

[非專利文獻9]Pharmacol Ther, 2017, 177 : 9-22

[非專利文獻10]J Neurosci, 2011, 31 : 7089-7101

[非專利文獻11]PLoS ONE, 2019, 14 (5) : e0212158

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0033】 對於伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的治療，以現有的治療藥及治療法無法滿足，要求可得到更優異之效果之具有新機制之藥劑及治療法。

【0034】 在RVO中，視網膜毛細血管灌注減少，有時會導致視網膜缺血及低氧症。視網膜低氧症會導致視網膜毛細血管周細胞的損失或血管內皮細胞的損傷。視網膜缺血對神經感覺視網膜的各種層帶來損傷，會導致由壞死及/或細胞凋亡引起之神經節及繆氏細胞等的細胞死亡，從而喪失視覺功能（Survey of ophthalmology, 2018, 63 : 816-850）。

【0035】 認為在視網膜剝離或滲出型老年性黃斑病變等各種視網膜疾病中，因感光細胞發生變性而發生視覺障礙。已知炎症性細胞激素（cytokine）（TNF α 等）與該感光細胞變性有關（Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52 : 1384-1391）。

【0036】 因此，若能夠發現實現視網膜非灌注狀態的改善及視網膜的保護之物質，則有可能成為以視網膜靜脈阻塞、視網膜剝離或滲出型老年性黃斑病變為代表之伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病

的治療藥。本申請發明人等進行深入研究之結果，驚訝地發現，顯示出TRPV4抑制活性之化合物對伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病有用，反覆進行研究而完成了本發明。

本發明的課題在於提供伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的新的治療用醫藥及治療方法。

再者，本發明課題在於著眼於視網膜疾病與TRPV4通道的相關性，提供對疾病的診斷及治療有用的疾病標誌物及篩選對該疾病的預防或治療有效的藥物之方法。

[解決問題之技術手段]

【0037】 為了解決上述課題，本發明包含以下各發明。本發明的用於預防或治療伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病之化合物可以為已公知的具有TRPV4抑制作用之化合物，及亦可以為今後發現之具有TRPV4抑制作用之化合物。

【0038】 [1]本發明提供用於製造在人或動物中預防或治療伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病之醫藥品之具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽的使用。

【0039】 [2]本發明提供[1]所述之使用，其中前述視網膜疾病選自由作為伴隨血流障礙之視網膜疾病之高血壓性視網膜病及黑朦組成之群組、或由作為伴隨細胞障礙之視網膜疾病之遺傳性視神經病變、視網膜剝離、轉移性脈絡膜腫瘤、脈絡膜黑色素瘤及脈絡膜血管瘤組成之群組、或由作為伴隨血流障礙及細胞障礙這兩者之視網膜疾病之視網膜靜脈阻塞、視網膜動脈阻塞、滲出型老年性黃斑病變、視網膜色素變性症、糖尿病性視網膜病、缺血性視神經病變及青光眼組成之

群組。

【0040】 [3]本發明提供[1]所述之使用，其中前述視網膜疾病為視網膜靜脈阻塞或滲出型老年性黃斑病變。

【0041】 [4]本發明提供[1]所述之使用，其中前述視網膜疾病為分支視網膜靜脈阻塞或中心視網膜靜脈阻塞。

【0042】 [5]作為本發明的用於預防或治療前述視網膜疾病之化合物，可以舉出已公知的具有TRPV4抑制作用之化合物或其藥學上可接受之鹽及今後發現之具有TRPV4抑制作用之化合物或其藥學上可接受之鹽。作為公知的具有TRPV4抑制作用之化合物的例子，有以下：

以GSK2798745：(1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈)為代表之WO2013012500中所揭示之化合物、以GSK2193874：(3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺)為代表之WO2011119704中所揭示之化合物、以HC-067047：(N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-嗎啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺)為代表之WO2013169396中所揭示之化合物、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030、WO2019244937中所揭示之迷迭香衍生物、WO2018055527、WO2018055526及WO2018055524中所揭示之吡咯啶磺醯胺衍生物、WO2017199199中所揭示之1-(((5S,7R)-3-(5-環丙基吡啶-2-基)-7-羥基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈、WO2013012500、WO2012174342及

WO2012174340中所揭示之螺胺甲酸酯（Spirocarbamate）衍生物、WO2011119701、WO2011119704及WO2011119693中所揭示之喹啉衍生物、WO2011119694中所揭示之萘啶（naphthyridine）衍生物、WO2011091410中所揭示之吡啶或苯并噻吩衍生物、WO2009111680、WO2009146177、WO2009146182、WO2010011912、WO2010011914及WO2011091407中所揭示之二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基衍生物、WO2007098393中所揭示之取代哌啶衍生物、WO2007082262中所揭示之取代吡咯啉衍生物、WO2015046193中所揭示之芳香族雜環式胺衍生物、WO2013146754中所揭示之芳香族雜5員環衍生物、WO2012144661中所揭示之芳香族雜環衍生物、WO2015199206中所揭示之6員環衍生物、日本特開2009-084209號中所揭示之苯基乙酸系抗炎症劑、Bioorg Med Chem Lett., 2020, 30（8）：127022中所記載之TRPV4抑制藥、Bioorg Med Chem., 2019, 27：3775-3787中所記載之TRPV4抑制藥、由RaQualia Pharma Inc.揭示之US63017891（申請號）或PCT/JP2021/17277（申請號）中所記載之化合物（R）-1-（3'-（1-（6-（2-（3-氯苯基）-2-羥基乙醯基）-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基）環丙基）-[1,1'-聯苯]-4-基）環丙烷-1-甲腈；

（R）-2-（1-（3-（苯并[b]噻吩-3-基）苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-2-（1-（3-（苯并呋喃-3-基）苯基）環丙基）-6-（2-（3-氯苯基）-2-羥基乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(5-環己基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-5-(3-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)苯基)煙腈；

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩

-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-

苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-

(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮
呼-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-
(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4
(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-
(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4
(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-
(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮
呼-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-
(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呼
-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯
基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-
聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呼-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-
-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呼-
4-酮；

2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-
[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呼-4-

酮；

3'-（2-（2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基）-2-氧代乙基）-[1,1'-聯苯]-4-甲腈；

5-氯-3'-（2-氧代-2-（4-氧代-2-（1-苯基環丙基）-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基）乙基）-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

6-（2-（2-（苄氧基）苯基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3-（苄氧基）苯基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-（三級丁基）-[1,1'-聯苯]-3-基）-2,2-二氟乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3-氯-2-氟苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（4-異丙基噻吩-2-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基）-2,2-二氟乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2,2-二氟-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2,2-二氟-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2,2-二氟-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (5-苯基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2,2-二氟-2- (3'-異丙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ; 及

6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1- (5-苯基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮等。

上述文獻中所記載之化合物係指上述文獻各自的請求項中所記載之化合物全部。又，上述文獻的所有記載被併入本申請說明書的記載中。

【0043】 較佳地，本發明的化合物為以下式 (1) 、 (2) 、 (3) 或 (4) 所表示之化合物或其藥學上可接受之鹽。本發明的化合物包括以下說明之該等的溶劑化物、錯合物、多形體、異構物及同位素標記化合物。

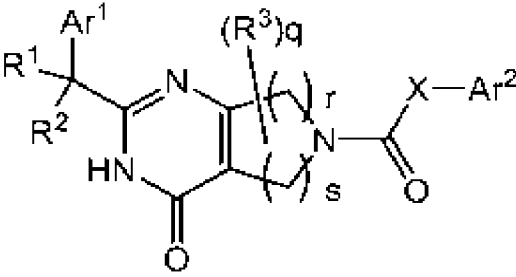
【0044】 亦即，本發明包含用於預防或治療包括人之動物的眼疾病之以下式 (1) 、 (2) 、 (3) 或 (4) 所表示之化合物或其藥學上

可接受之鹽（以下，有時稱為“本發明化合物”）。

[5-a]US63017891（申請號）或PCT/JP2021/17277（申請號）中所記載之化合物，亦即，以下式（1）所表示之化合物或其藥學上可接受之鹽。

“式（1）的化合物”：

[化學式1]



式（1）

其中，

R^1 和 R^2 獨立地選自由氫、羥基、鹵素、（ C_1 - C_6 ）烷基、（ C_1 - C_6 ）鹵代烷基、（ C_1 - C_6 ）烷氧基、（ C_1 - C_6 ）鹵代烷氧基、（ C_3 - C_7 ）環烷基及苯基（ C_0 - C_4 ）烷基組成之群組；其中，前述（ C_3 - C_7 ）環烷基或苯基（ C_0 - C_4 ）烷基被1個～4個獨立地選自由鹵素、羥基、（ C_1 - C_6 ）烷基、（ C_1 - C_6 ）鹵代烷基、（ C_1 - C_6 ）烷氧基及（ C_1 - C_6 ）鹵代烷氧基組成之群組中之取代基任意取代；或者， R^1 及 R^2 可以與該等所鍵結之原子一同形成可以含有0個～4個獨立地選自氧、硫及氮中之雜原子之3～8員環；其中，前述3～8員環被1個～6個獨立地選自由鹵素、羥基、（ C_1 - C_6 ）烷基、（ C_1 - C_6 ）鹵代烷基、 $-SO_2$ （ C_1 - C_6 ）烷基、 $-SO_2$ （ C_1 - C_6 ）鹵代烷基、 $-C(=O)$ （ C_1 - C_6 ）烷基及 $-C(=O)$ （ C_1 - C_6 ）鹵代烷基組成之群組中之取代基任意取代；

R^3 獨立地選自由氫、氟、甲基、乙基及（ C_1 - C_6 ）鹵代烷基組成

之群組；

X選自由化學鍵、 $-N(R^4)-$ 、 $-(C(R^5)(R^6))_n-$ 、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CR^4(N(R^5)(R^6))$ 、 $-[C(R^5)(R^6))_nO]-$ 、 $-[C(R^5)(R^6))_nN(R^4)]-$ 、 $-[C(R^5)(R^6))_nS]-$ 及 $-[N(R^4)(C(R^5)(R^6))_n]-$ 組成之群組；

R^4 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^5 及 R^6 獨立地選自由氫、鹵素、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵代烷基及 (C_1-C_6) 鹵代烷氧基組成之群組；

當 R^5 為2個以上時， R^5 相同或不同；

當 R^6 為2個以上時， R^6 相同或不同；

n 為1、2、3或4；

q 為1、2、3或4；

r 為1、2、3或4；

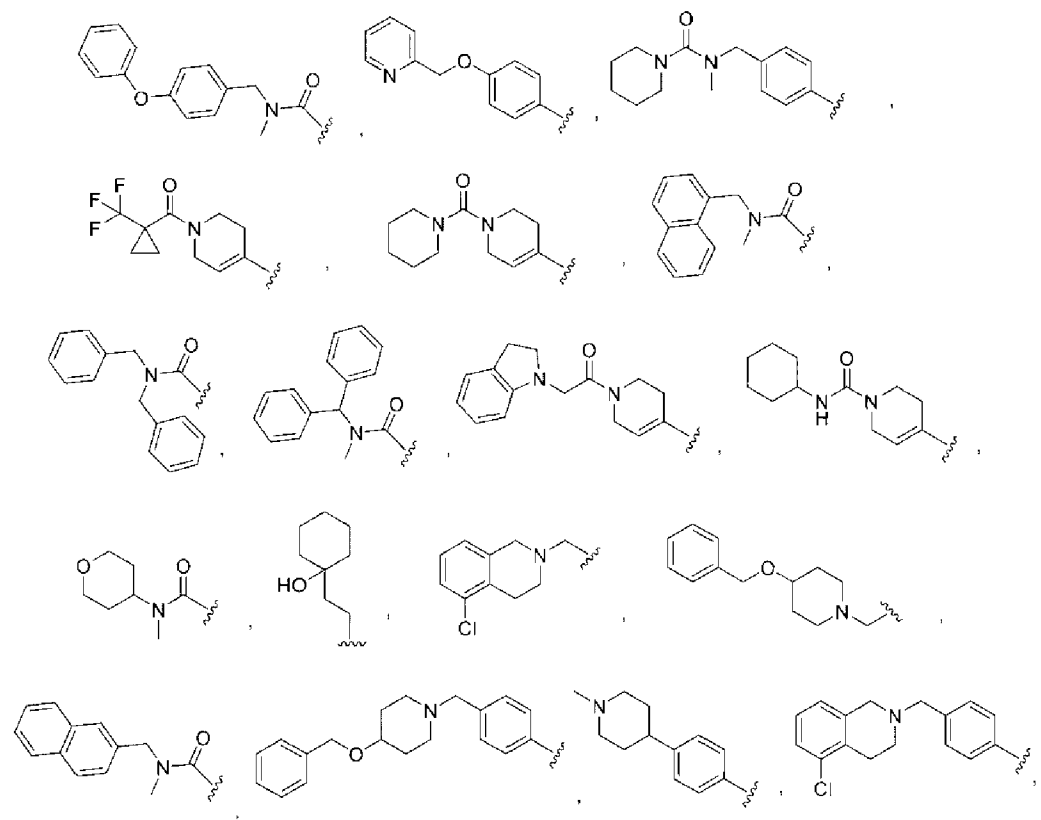
s 為1、2、3或4；

Ar^1 選自芳基和雜芳基，該等被1個～6個獨立地選自由氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^8$ 、 $-NHSO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_1-C_6) 鹵代烷硫基、 (C_1-C_6) 烷基亞磺基、 (C_1-C_6) 烷基磺基、 $-NR^7R^8$ 、三 (C_1-C_6) 烷基矽基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_3-C_7) 環烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烯基、芳基 (C_0-C_4) 烷基、雜芳基 (C_0-C_4) 烷基、芳基 (C_0-C_6) 烷氧基、雜環基 (C_0-C_4) 烷基、雜環基 (C_0-C_6) 烷氧基、雜芳基 (C_0-C_6) 烷氧基及取代基Q組成之群組

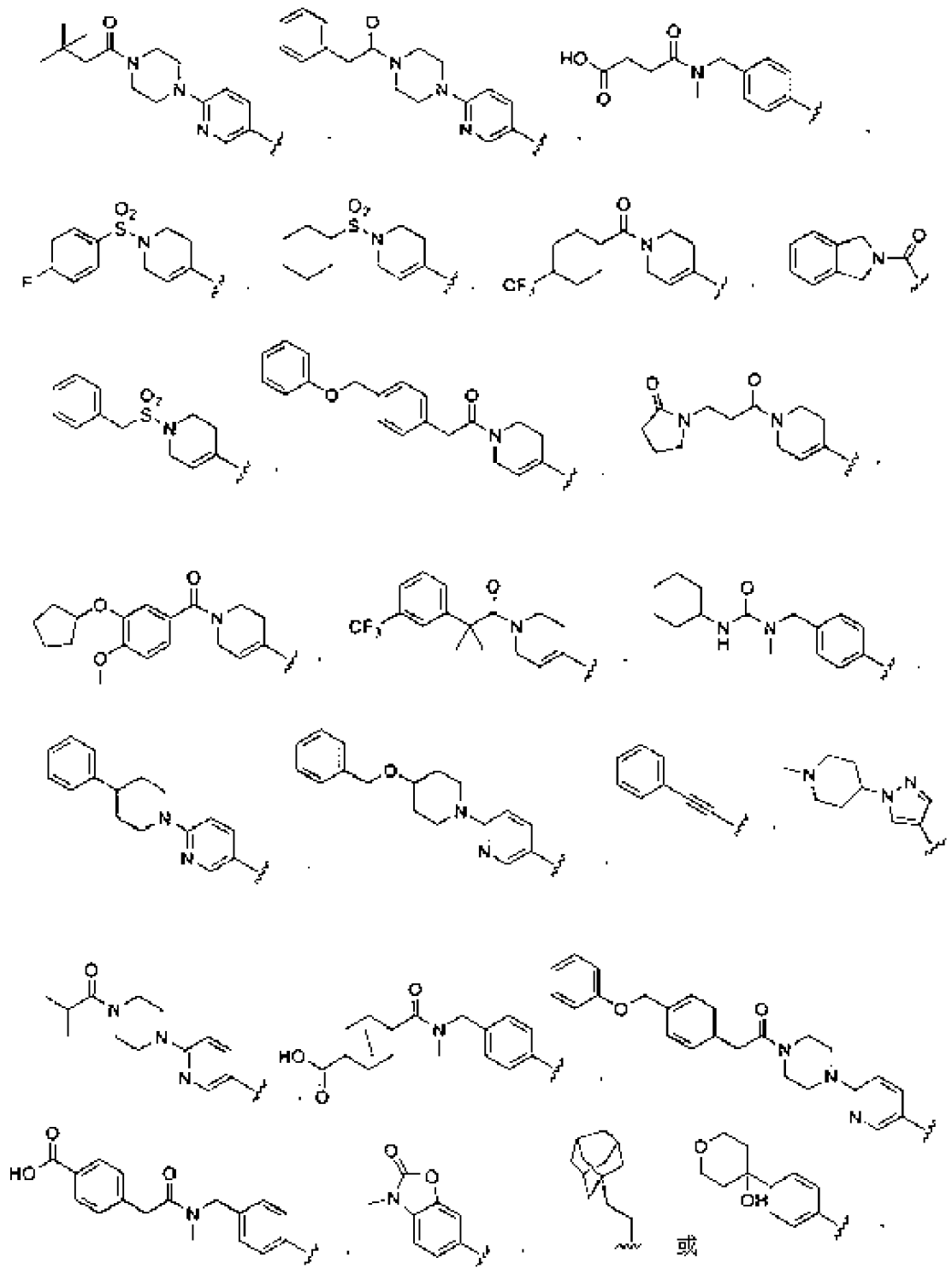
中之取代基任意取代；

其中，前述（C₁-C₆）烷基、（C₃-C₇）環烷基、（C₃-C₇）環烷氧基、（C₁-C₆）烷氧基、（C₁-C₆）烯基、芳基（C₀-C₄）烷基、雜芳基（C₀-C₄）烷基、芳基（C₀-C₆）烷氧基、雜環基（C₀-C₄）烷基、雜環基（C₀-C₆）烷氧基或雜芳基（C₀-C₆）烷氧基被1個～6個獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、（C₁-C₆）烷基、（C₃-C₇）環烷基、（C₁-C₆）鹵代烷基、（C₁-C₆）烷氧基、（C₁-C₆）烷氧基（C₁-C₆）烷基、（C₁-C₆）烷氧基（C₁-C₆）烷氧基、（C₁-C₆）鹵代烷氧基、苯基、-NR^aR^b、R^aR^bN（C₁-C₆）烷基、R^aR^bN（C₁-C₆）烷氧基、-C（=O）NR^aR^b、-C（=O）R^a、-SO₂（C₁-C₆）烷基、-SO₂NR^aR^b及R^aR^bNC（=O）（C₁-C₆）烷氧基組成之群組中之取代基任意取代；其中，前述（C₃-C₇）環烷基被羥基或氰基任意取代；其中，該取代基Q為

[化學式2]



[化學式3]



其中，該取代基Q可以被鹵素、羥基或（C₁-C₆）烷基任意取代；

R⁷及R⁸獨立地選自由氫、羥基、（C₁-C₆）烷基、（C₁-C₆）烷氧基、（C₁-C₆）鹵代烷基、（C₁-C₆）鹵代烷氧基、（C₃-C₇）環烷基、雜

環基、羥基（ C_1-C_6 ）烷基、（ C_1-C_6 ）烷氧基（ C_1-C_6 ）烷基、（ C_1-C_6 ）鹵代烷氧基（ C_1-C_6 ）烷基、苄基、 H_2N （ C_1-C_6 ）烷基、（ C_1-C_6 ）烷基NH（ C_1-C_6 ）烷基及[（ C_1-C_6 ）烷基] $_2N$ （ C_1-C_6 ）烷基組成之群組；或者， R^7 及 R^8 可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以含有選自氧、硫及氮中之雜原子之3～10員環；其中，前述3～10員環被1個～6個獨立地選自由鹵素、羥基、氧代基、（ C_1-C_6 ）烷基、（ C_1-C_6 ）烷氧基、（ C_1-C_6 ）鹵代烷基、 $-SO_2$ （ C_1-C_6 ）烷基、 $-SO_2$ （ C_1-C_6 ）鹵代烷基、 $-C(=O)$ （ C_1-C_6 ）烷基及 $-C(=O)$ （ C_1-C_6 ）鹵代烷基組成之群組中之取代基任意取代；

R^a 及 R^b 獨立地選自由氫、（ C_1-C_6 ）烷基、（ C_1-C_6 ）鹵代烷基、羥基（ C_1-C_6 ）烷基、（ C_1-C_6 ）烷氧基（ C_1-C_6 ）烷基、（ C_3-C_7 ）環烷基、苯基（ C_0-C_6 ）烷基、（ C_1-C_6 ）鹵代烷氧基（ C_1-C_6 ）烷基、 H_2N （ C_1-C_6 ）烷基、（ C_1-C_6 ）烷基NH（ C_1-C_6 ）烷基及[（ C_1-C_6 ）烷基] $_2N$ （ C_1-C_6 ）烷基組成之群組；或者， R^a 及 R^b 可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以含有選自氧、硫及氮中之氮原子之3～7員環；其中，前述3～7員環被1個～3個獨立地選自（ C_1-C_6 ）烷基中之取代基任意取代；

Ar^2 選自芳基和雜芳基，該等被1個～6個獨立地選自由氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHSO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、（ C_1-C_6 ）烷硫基-、（ C_1-C_6 ）烷基亞磺基、（ C_1-C_6 ）烷基磺基、 $-NR^9R^{10}$ 、三（ C_1-C_6 ）烷基矽基、（ C_1-C_6 ）鹵代烷硫基-、 $-SF_5$ 、（ C_1-C_6 ）烷基、（ C_3-C_7 ）環烷基、（ C_3-C_7 ）環烷氧基、（ C_1-C_6 ）烷氧基、芳基（ C_0-C_4 ）烷基、雜芳基（ C_0-C_4 ）烷基、芳基

(C₀-C₆) 烷氧基、苯氧基、雜芳基 (C₀-C₆) 烷氧基、雜環基 (C₀-C₄) 烷基及雜環基 (C₀-C₆) 烷氧基組成之群組中之取代基任意取代；其中，前述 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 環烷基、(C₃-C₇) 環烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基、芳基 (C₀-C₄) 烷基、雜芳基 (C₀-C₄) 烷基、芳基 (C₀-C₆) 烷氧基、苯氧基、雜芳基 (C₀-C₆) 烷氧基、雜環基 (C₀-C₄) 烷基或雜環基 (C₀-C₆) 烷氧基被1個～6個獨立地選自由鹵素、羥基、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 環烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基、-NR^cR^d、R^cR^dN (C₁-C₆) 烷基、R^cR^dN (C₁-C₆) 烷氧基、-C(=O)NR^cR^d、R^cR^dNC(=O) (C₁-C₆) 烷氧基、苄氧基及氰基組成之群組中之取代基任意取代；

R⁹及R¹⁰獨立地選自由氫、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、羥基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、H₂N (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基NH (C₁-C₆) 烷基及[(C₁-C₆) 烷基]₂N (C₁-C₆) 烷基組成之群組；或者，R⁹及R¹⁰可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以含有選自氧、硫及氮中之雜原子之3～10員環；其中，前述3～10員環被1個～6個獨立地選自由鹵素、羥基、氧代基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 鹵代烷基、-C(=O) (C₁-C₆) 烷基及-C(=O) (C₁-C₆) 鹵代烷基組成之群組中之取代基任意取代；且

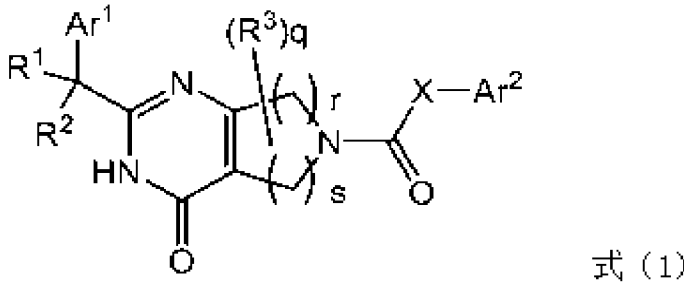
R^c及R^d獨立地選自由氫、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、羥基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷

氧基 (C₁-C₆) 烷基、H₂N (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基NH (C₁-C₆) 烷基及[(C₁-C₆) 烷基]₂N (C₁-C₆) 烷基組成之群組；或者，R^c及R^d可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以含有選自氧、硫及氮中之雜原子之3~7員環。

【0045】 [5-b]以下式 (1) 所表示之化合物或其藥學上可接受之鹽或其前體藥。

“式 (1) 的化合物”：

[化學式4]



其中，

R¹及R²獨立地選自由氫、羥基、鹵素、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基、(C₃-C₇) 環烷基及苯基 (C₀-C₄) 烷基組成之群組；其中，前述 (C₃-C₇) 環烷基或苯基 (C₀-C₄) 烷基被1個~4個獨立地選自鹵素、羥基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基及 (C₁-C₆) 鹵代烷氧基中之取代基任意取代；或者，R¹及R²可以與該等所鍵結之原子一同形成可以含有0個~4個獨立地選自氧、硫及氮中之雜原子之3~8員環；其中，前述3~8員環被1個~6個獨立地選自鹵素、羥基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 鹵代烷基、-C (=O) (C₁-C₆) 烷基及-C (=O) (C₁-C₆) 鹵代烷基中之取代

基任意取代；

R^3 獨立地選自由氫、氟、甲基、乙基及 (C_1-C_6) 鹵代烷基組成之群組；

X選自由化學鍵、 $-N(R^4)-$ 、 $-(C(R^5)(R^6))_n-$ 、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-[(C(R^5)(R^6))_nO]-$ 、 $-[(C(R^5)(R^6))_nN(R^4)]-$ 、 $-[(C(R^5)(R^6))_nS]-$ 及 $-[N(R^4)(C(R^5)(R^6))_n]-$ 組成之群組；

R^4 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^5 及 R^6 獨立地選自由氫、鹵素、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵代烷基及 (C_1-C_6) 鹵代烷氧基組成之群組；

n為1、2、3或4；

q為1、2、3或4；

r為1、2、3或4；

s為1、2、3或4；

Ar^1 選自芳基和雜芳基，該等被1個～6個獨立地選自氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NHSO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷基亞磺醯基、 (C_1-C_6) 烷基磺醯基、 $-NR^7R^8$ 、三 (C_1-C_6) 烷基矽基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_3-C_7) 環烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基、芳基 (C_0-C_4) 烷基、雜芳基 (C_0-C_4) 烷基、芳基 (C_0-C_6) 烷氧基、雜環基 (C_0-C_4) 烷基、雜環基 (C_0-C_6) 烷氧基及雜芳基 (C_0-C_6) 烷氧基中之取代基任意取代；其中，前述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_3-C_7) 環烷氧基、

(C₁-C₆) 烷氧基、芳基 (C₀-C₄) 烷基、雜芳基 (C₀-C₄) 烷基、芳基 (C₀-C₆) 烷氧基、雜環基 (C₀-C₄) 烷基、雜環基 (C₀-C₆) 烷氧基或雜芳基 (C₀-C₆) 烷氧基被 1 個～6 個獨立地選自鹵素、羥基、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 環烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN (C₁-C₆) 烷基、R^aR^bN (C₁-C₆) 烷氧基、-C(=O)NR^aR^b及 R^aR^bNC(=O)(C₁-C₆) 烷氧基中之取代基任意取代；

R⁷及 R⁸獨立地選自氫、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、羥基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、H₂N (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基NH (C₁-C₆) 烷基及 [(C₁-C₆) 烷基]₂N (C₁-C₆) 烷基；或者，R⁷及 R⁸可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以含有選自氧、硫及氮中之雜原子之 3～10 員環；其中，前述 3～10 員環被 1 個～6 個獨立地選自鹵素、羥基、氧代基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 鹵代烷基、-C(=O)(C₁-C₆) 烷基及 -C(=O)(C₁-C₆) 鹵代烷基中之取代基任意取代；

R^a及 R^b獨立地選自氫、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、羥基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、H₂N (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基NH (C₁-C₆) 烷基及 [(C₁-C₆) 烷基]₂N (C₁-C₆) 烷基；或者，R^a及 R^b可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以含有選自氧、硫及氮中之雜原子之 3～7 員環；

Ar²選自芳基和雜芳基，該等被 1 個～6 個獨立地選自氫、鹵素、

氰基、硝基、羥基、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、
($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基硫基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基亞磺基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基磺基、
 NR^9R^{10} 、三($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基矽基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_3\text{-C}_7$) 環烷基、
($\text{C}_3\text{-C}_7$) 環烷氧基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基、芳基($\text{C}_0\text{-C}_4$) 烷基、雜芳基
($\text{C}_0\text{-C}_4$) 烷基、芳基($\text{C}_0\text{-C}_6$) 烷氧基、雜芳基($\text{C}_0\text{-C}_6$) 烷氧基、雜
環基($\text{C}_0\text{-C}_4$) 烷基及雜環基($\text{C}_0\text{-C}_6$) 烷氧基中之取代基任意取代；
其中，前述($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_3\text{-C}_7$) 環烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基、芳基
($\text{C}_0\text{-C}_4$) 烷基、雜芳基($\text{C}_0\text{-C}_4$) 烷基、芳基($\text{C}_0\text{-C}_6$) 烷氧基、雜芳
基($\text{C}_0\text{-C}_6$) 烷氧基、雜環基($\text{C}_0\text{-C}_4$) 烷基或雜環基($\text{C}_0\text{-C}_6$) 烷氧基
被1個～6個獨立地選自鹵素、羥基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_3\text{-C}_7$) 環烷
基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 鹵代烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 鹵代烷氧基、
 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}-$ 、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})$
 NR^cR^d 、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基及氰基中之取代基任意取代；

R^9 及 R^{10} 獨立地選自氫、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 鹵代烷基、羥基
($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 鹵代烷氧
基($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、 $\text{H}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷
基及 $[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基] $_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；或者， R^9 及 R^{10} 可以與該等所
鍵結之氮原子一同形成可以含有選自氧、硫及氮中之雜原子之3～10
員環；其中，前述3～10員環被1個～6個獨立地選自鹵素、羥基、氧
代基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 鹵代烷基、 $-\text{SO}_2$
($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵代烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基及
 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵代烷基中之取代基任意取代；且

R^c 及 R^d 獨立地選自氫、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 鹵代烷基、羥基

(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、H₂N (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基NH (C₁-C₆) 烷基及[(C₁-C₆) 烷基]₂N (C₁-C₆) 烷基；或者，R^c及R^d可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以含有選自氧、硫及氮中之雜原子之3~7員環。

【0046】 [5-c]作為式(1)的化合物，更佳為選自以下中之上述“式(1)的化合物”中所記載之化合物或其藥學上可接受之鹽：

(R) -2-(1-苯基環丙基) -6-(2-苯基丙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H) -酮；

(S) -2-(1-苯基環丙基) -6-(2-苯基丙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H) -酮；

(R) -6-(2-(4-異丁基苯基) 丙醯基) -2-(1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H) -酮；

(S) -6-(2-(4-異丁基苯基) 丙醯基) -2-(1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H) -酮；

(R) -2-(1-(4-氟苯基) 環丙基) -6-(2-(4-異丁基苯基) 丙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H) -酮；

(R) -2-(1-(4-氯苯基) 環丙基) -6-(2-(4-異丁基苯基) 丙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H) -酮；

6-(2-(3,5-二氟苯基) 丙醯基) -2-(1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H) -酮；

6-(2-(4-氯苯基) 丙醯基) -2-(1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H) -酮；

6- (2- (3,5-二氟苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1-苯基環丙基) -6- (2- (4- (三氟甲基) 苯基) 丙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (4-氟苯基) 丙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (4-異丙基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3,5-二氟苯基) 丙醯基) -2- (1- (4-氟苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (4- (三級丁基) 苯氧基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (1H-吡啶-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (5-氟-1H-吡啶-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (苯并[d]異噁唑-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (3- (3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基) 丙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1-苯基環丙基) -6- (2- (噁唑啉-6-基) 乙醯基) -5,6,7,8-四

氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2,2-二氟-2-苯基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2-氟-2-苯基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (5-氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (2-羥基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (2-甲氧基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (3- (1H-吡啶-3-基) 丙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (3- (3- (4-甲氧基苯基) -1,2,4-噁二唑-5-基) 丙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (1H-吡啶-1-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

4- (2-氧代-2- (4-氧代-2- (1-苯基環丙基) -3,5,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-6 (4H) -基) 乙基) -2H-苯并[b][1,4]噁吡-3 (4H) -酮；

(E) -6- (3- (3-氯苯基) 丙烯醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- ((1R*,2R*) -2-苯基環丙烷-1-羰基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6-((1R*,2R*)-2-(2,5-二氟苯基)環丙烷-1-羰基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-苯基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(S)-(+)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(S)-(+)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-(-)-2-(1-(4-氯苯基)環丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(-)-2-(1-(4-氟苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(間甲苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(-)-2-(1-(4-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(間甲苯基)

乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(S)-6-(2-羥基-2-苯基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(4-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(S)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3,4-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,6-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-3-苯基丙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-4-苯基丁醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6- (2- (3-氟-4-甲氧基苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2-羥基-2- (6-甲基吡啶-2-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3-氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3-氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-氟苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3-氟-4-甲氧基苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-氟苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1- (4-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

(R) -6- (2- (2-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-氯苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1- (4-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (3,5-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-氯苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-氟苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-氟苯基) 環

丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-氟苯基)

環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-氟苯基)環

丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙

基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,5-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-

5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環

丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環

丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)

環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)

環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-(三氟甲

基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-(三氟甲

基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-(三氟甲

基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4- (三氟甲基) 苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2-羥基-2- (萘-2-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2-羥基-2- (3-甲氧基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2-羥基-2- (間甲苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -4- (1- (6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基) 環丙基) 苄腈；

4- (1- (6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基) 環丙基) 苄腈；

(S) -2- (1- (4-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(S) -6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2-羥基-2- (3-羥基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (3-溴苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3-溴苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3-溴苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-氟苯基)

環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-溴-2-氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(對甲苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(對甲苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-異丙基苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(2-氯苯基)環丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(2-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-(環戊氧基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3,5-二氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3,5-二氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3,4-二氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3,4-二氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3,5-二氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,3-二氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-(4-氟苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯

基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(間甲苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-環丙基苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(呋唑-5-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(1-羥基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基環丙基)-3,5,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)乙基)苄腈；

6-(2-羥基-2-(3-(嘧啶-5-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(呋唑-5-基)苯基)乙酯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙酯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(呋唑-5-基)苯基)乙酯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-氟-3-(1-羟基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基環丙基)-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)乙基)苄腈；

6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(S)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(吡啶-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(噻吩-2-

基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-2-(1-苄基環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

2-(1-苄基環丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-羥基-2-(間甲苯基)乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(2-甲基噻唑-4-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻唑-4-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻唑-4-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻唑-5-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻唑-5-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-甲基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-甲基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-甲基噻唑-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-甲基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-((R)-2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-((R/S)-1-苯基乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(2-苯基丙-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(2-苯基丙-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(2-苯基丙-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(2-苯基丙-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丁基)

-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (3,5-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丁基) -
5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丁基) -
-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

7- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -
3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-d]氮呋-4-酮；

(R) -7- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -
-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-d]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (2-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -
-3,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

(R) -7- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -
-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

7- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -
5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙
基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -
-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -8- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙
基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

(R) -8- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -
-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

6- (2-羥基-2- (2- (吡咯啉-1-基) 吡啶-4-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (2- (哌啶-1-基) 吡啶-4-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (2- (氮雜環庚-1-基) 吡啶-4-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(R) -5- (1- (6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基) 環丙基) 噻吩-3-甲腈;

4-氧代-2- (1-苯基環丙基) -N- (3- (三氟甲基) 苯基) -3,5,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-6 (4H) -甲醯胺;

6- (1H-苯并[d]咪唑-2-羰基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基) -2- (2-苯基丙-2-基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2-苄基-6- (5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(R) -2- (1- (4-溴噻吩-2-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(R)-6-(2-(2-(3-(3,3,3-trifluorobenzyl)ethyl)benzyl)-2-(1-phenylpropyl)-3,5,6,7,8,9-hexahydro-4H-pyrido[5,4-c]pyrimidin-4(1H)-one;

6-(2-(2-(5-chloro-2-fluorobenzyl)-2-hydroxyethyl)benzyl)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(2-(3-chloro-5-fluorobenzyl)-2-hydroxyethyl)benzyl)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(2-(3-isopropylbenzyl)ethyl)benzyl)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

(R)-6-(2-(2-(3-chlorobenzyl)-2-hydroxyethyl)benzyl)-2-(1-(4-cyclohexyl-2-thienyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

(R)-6-(2-(2-(3-chlorobenzyl)-2-hydroxyethyl)benzyl)-2-(1-(4-(pyrimidin-4-yl)-2-thienyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

(R)-6-(2-(2-(3-chlorobenzyl)-2-hydroxyethyl)benzyl)-2-(1-(4-(pyrimidin-3-yl)-2-thienyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

(R)-6-(2-(2-(3-chlorobenzyl)-2-hydroxyethyl)benzyl)-2-(1-(4-isopropyl-2-thienyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(2-(3-(tert-butyl)benzyl)-2-hydroxyethyl)benzyl)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(2-(3-(tert-butyl)benzyl)-2-hydroxyethyl)benzyl)-2-(1-(3-fluorophenyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(2-(3-(tert-butyl)benzyl)-2-hydroxyethyl)benzyl)-2-(1-(2-thienyl)-

2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-羥基-2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(3-溴苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(2-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-2-(1-(4-(苄氧基)苯基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-(四氫-2H-吡喃-4-基)噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3-(三級丁基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(4-羥基-2-萘甲醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6- (2-羥基-2- (2- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (2,3-二氫苯并呋喃-7-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (2-氟-3-甲基苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3-氯-4-氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3-氯-2,4-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (3- (1H-吡啶-1-基) 丙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (5-氯噻吩-2-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (4-環丙基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2- (1-苯基環丙基) -6- (2- (4- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (4-氯苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3-氯苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2- (1-苯基環丙基) -6- (2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -

5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (3-羥基-3-苯基丙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (3- (二氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (4- (三級丁基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (3,5-二氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -2- (1- (4- (1H-吡啶-4-基) 噻吩-2-基) 環丙基) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (噻吩-3-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (3-氯苯基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2- (4-氯-2-氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2-羥基-2- (5- (三氟甲基) 吡啶-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯

基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(萘-1-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(萘-1-yl甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(萘-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-8-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

(R)-8-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-羥基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙醯基)-2-(1-苯

基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(6-氯-1H-吡啶-2-羰基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-苯基環丙基)-6-(5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(3-(2-氟苯基)-1H-吡啶-5-羰基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2-氯苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(3-(2-氯苯基)丙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2-氯苯氧基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(3-(3-氯苯基)丙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-氯苯氧基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(五氟-(λ)⁶-氫硫基(sulfaneyl))苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-

酮；

6-（2-（4-氯-3-氟苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-3-（鄰甲苯氧基）丙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-（3,4-二氯苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-（3-乙醯基苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-（3-乙基苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-2-（1-（3-溴噻吩-2-基）環丙基）-6-（2-（3-氯苯基）-2-羥基乙醯基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-（3-氯苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（6-苯基吡啶-3-基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-（3-氯-2-氟苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（2-氟-3-甲基苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3-氯-2-氟苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（噻吩-2-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3-氯-2-氟苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

(R)-2-(1-(3-溴苯基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2,5-二氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(對甲苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-異丙基苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-(二氟甲基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(4-苯氧基苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-氯-2-甲氧基苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-氯噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-氯噻吩-2-

基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-2-(1-([1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-2-(1-(4-溴苯基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-2-(1-([1,1'-聯苯]-4-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-羥基-2-(萘-1-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(3-氯-2-甲基苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-羥基-2-(3-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(喹啉-3-基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-([1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6- (2-羥基-2- (3- (5-甲基吡啶-3-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- (4-甲基吡啶-3-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- (6-甲氧基吡啶-3-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- (2-甲基吡啶-4-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- (2-甲基嘧啶-5-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3- (6- (二甲基胺基) 吡啶-3-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- (6- (三氟甲基) 吡啶-3-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3- (1-環丙基-1H-吡啶-4-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3- (5-氯噻吩-2-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3-異丙基苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3-異丙基苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3-異丙基苯基) 乙醯基) -2- (1- (噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- ((三氟甲基) 硫基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- ((三氟甲基) 硫基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- ((三氟甲基) 硫基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- ((三氟甲基) 硫基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- 苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (五氟- (λ) 6-

氫硫基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) - 酮;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (五氟- (λ) ⁶-氫硫基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) - 酮;

6- (2-羥基-2- (3- (五氟- (λ) ⁶-氫硫基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) - 酮;

6- (2-羥基-2- (3- (五氟- (λ) ⁶-氫硫基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (2-苯基吡啶-4-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) - 酮;

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-異丙基苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) - 酮;

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-環己基苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) - 酮;

6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) - 酮;

6- (2- (3-環丙基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) - 酮;

6- (2-羥基-2- (1-甲基-1H-吡啶-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) - 酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-

(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4
(3H)-酮；

(R)-2-(1-(4-乙基噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-
(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4
(3H)-酮；

(R)-2-(1-(4-環戊基噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-
(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4
(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-
(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮
呋-4-酮；

6-(2-羥基-2-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-
苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯
基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-
(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-
酮；

6-(2-羥基-2-(3-(五氟-(λ)⁶-氫硫基)苯基)乙醯基)-2-
(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-
酮；

6-(2-(3-(三級丁基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯
基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (3- (三級丁基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2- (3-氟-5- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3-氯-5- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1-苯基環丙基) -6- (2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2- (3-氯苯基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2-羥基-2- (3- ((三氟甲基) 硫基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3-苯氧基苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

(R) -2- (1- (4-環庚基噻吩-2-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

(R) -2- (1- (4-環己基噻吩-2-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2-羥基-2- (2'- (三氟甲基) -[2,4'-聯吡啶]-4-基) 乙醯基) -

2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-（3-（三級丁基）苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-（4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（4'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（4'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-（4'-（三級丁基）-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-2-（1-（4-環己基噻吩-2-基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環

丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-(5-氯噻吩-3-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-羥基-2-(3'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3'-(1-羥基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基環丙基)-3,5,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

6-(2-(4'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(4'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6- (2-羥基-2- (2'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3- (苯并[b]噻吩-3-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3- (5,6-二甲基吡啶-3-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3'-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (4'- (二氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3'-氯-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3'-氯-5'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (4'-氯-3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (5-異丙基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -2- (1- (5-環己基吡啶-3-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3-

(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(5-溴吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(噻吩-

2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(五氟-(λ)⁶-氫硫基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(3-環丙基苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(3-環丙基苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3-環丙基苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3-環丙基苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環

丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4-乙基噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4-環戊基噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(五氟-(λ)⁶-氫硫基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4-(1-乙醯基哌啶-4-基)噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-

酮；

(R)-2-(1-(3-(4,4-二氟環己基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(6-氯吡啶-2-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(2'-(三氟甲基)-[2,4'-聯吡啶]-6-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-(三級丁基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-(哌啶-4-基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(2-異丙基吡啶-4-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(3-環丙基苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(2'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3',5'-雙(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3'-((二甲基胺基)甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-乙醯基苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-甲氧基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(6-(環己-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-羥基-2-(1'-甲基-1',2',3',6'-四氫-[2,4'-聯吡啶]-6-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(6-環己基吡啶-2-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(2'-氯-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-

酮；

6-（2-（3',5'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（6-異丙基吡啶-2-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（4-苯基噻吩-2-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-苯基環丙基）-6-（2-（3-（三氟甲基）硫基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3-（五氟-（λ）⁶-氫硫基）苯基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-胺基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（2-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（4-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-甲基-2-（3-（三氟甲基）苯基）丙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-羥基-5'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-

酮；

6-（2-（3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-（（三氟甲基）硫基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（2'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-2-（1-（[1,1'-聯苯]-3-基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（3-（噻唑-5-基）苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（4-（3-甲氧基丙基）噻吩-2-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（4-苯乙基噻吩-2-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (6- (3- (三級丁基) 苯基) 吡啶-2-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (6- (3-環丙基苯基) 吡啶-2-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3-溴苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2- (1-苯基環丙基) -6- (1- (3- (三氟甲基) 苯基) 環丙烷-1-羰基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 丙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (3- (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2- (3'- (三級丁基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2- (3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (4'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環

丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4-(2-環丙基乙基)噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(嘧啶-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-((R)-2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4'-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-((R)-2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-

(3-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丁基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(4,4-二甲基環己基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-(3-羥基-3-甲基丁基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4-(3,3-二甲基丁基)噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-N-苄基-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)噻吩-3-甲醯胺；

(R)-N-苄基-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-甲基噻吩-3-甲醯胺；

(R)-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N,N-二甲基噻吩-3-甲醯胺；

1- (2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -4-氧代-3,5,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d]嘧啶-6 (4H) -基) -2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙烷-1,2-二酮 ;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (羥基甲基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并 [5,4-c] 氮呋-4-酮 ;

6- (2- (3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并 [5,4-c] 氮呋-4-酮 ;

6- (2- (3',5'-雙 (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并 [5,4-c] 氮呋-4-酮 ;

6- (2- (3',4'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2-羥基-2- (3-苯氧基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3-苯氧基苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (4- (2- (氧雜環丁烷-3-基) 乙基) 噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (三氟甲基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (哌啶-1-基甲基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

(R) -5- (3- (1- (6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基) 環丙基) 苯基) 煙腈 ;

(R) -2- (1- (3- (6- (二甲基胺基) 吡啶-3-基) 苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

(R)-3'-((6-(2-hydroxy-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethylthio)-4-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-pyrido[5,4-c]quinoxaline-2-yl)propyl)-N,N-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-ylideneamine;

6-(2-(3-chlorophenyl)-2,2-difluoroethylthio)-2-(1-(5-isopropylpyridin-3-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexahydro-4H-pyrido[5,4-c]quinoxaline-4-one;

6-(2-(3'-fluoro-4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(3'-fluoro-5'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(5'-fluoro-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(2',3'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(4'-chloro-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(2'-chloro-5'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-(2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6-(2-hydroxy-2-(3-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethylthio)-2-(1-phenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one;

6- (2- (2',4'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (5-溴吡啶-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2-羥基-2- (5- (3- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (5- (3-氯苯基) 吡啶-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (5-異丙基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

2- (1- (4- (2- ((3S,5S) -金剛烷-1-基) 乙基) 噻吩-2-基) 環丙基) -6- ((RS) -2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2,2-二氟-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (5-異丙基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2- (3- (三級丁基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (5-異丙基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3'-((二甲基胺基)甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(5-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(2'-(三氟甲基)-[3,4'-聯吡啶]-5-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(6-(3-氟苯基)吡啶-2-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-3'-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3-磺醯胺；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4'-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-

3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-3'-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

(R)-3'-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)

-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N,N-二甲基-[1,1'-聯苯]-4-磺醯胺；

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(呋唑-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3'-(甲基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-N-環己基-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)

乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-甲基噻吩-3-甲醯胺;

(R)-N-苄基-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-異丙基噻吩-3-甲醯胺;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-(異吲哚啉-2-羰基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(4''-氯-[1,1':4',1''-三聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(2-氟-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯

基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -
酮;

6- (2- (2,3'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基
環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (2-氟-3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯
基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -
酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-
(3- (2- (甲基胺基) 吡啶-4-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-
4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -2- (1- (4'- (二甲基胺基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 環丙基) -
6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-
嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-
(3- (2- (吡咯啶-1-基) 嘧啶-5-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六
氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -2- (1- (5-環己基吡啶-3-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3-
(三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4
(3H) -酮;

(R) -6- (3- (1- (6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯
基) -4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基) 環丙基)
苯基) -3-甲基苯并[d]呋啶-2 (3H) -酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-

(3'- (哌啶-1-羰基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (5-異丙基吡啶-3-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (5-異丙基吡啶-3-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3'- (2-甲氧基乙氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- (6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3'- (苄氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1- (噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

2-（1-（3-氟苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氟苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（噻吩-2-基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3-苯氧基苯基）乙醯基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（3-苯氧基苯基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氟苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3-苯氧基苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2,2-二氟-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-

酮；

6-（2-（3-（三級丁基）苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（2-氟-3-（三氟甲基）苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-（三級丁基）-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（2-氟-3-（2-（三氟甲基）吡啶-4-基）苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-（3-氯苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（5-環己基吡啶-3-基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（3'-（2-甲氧基乙氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2- (1- (3-氟苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (6- (4-甲基哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (6- (4-甲基哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (4'- ((4-甲基哌啶-1-基) 甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (6-甲氧基吡啶-3-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (4'- (1-甲基哌啶-4-基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六

氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-環戊基吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(5-環戊基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-環戊基苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-(三級丁基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(五氟-(λ)⁶-氫硫基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-羥基-2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-異丙基苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-異丙基苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-6-（2-（3-氯苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（4-（噻唑-5-基）噻吩-2-基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（4-苯基噻吩-2-基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（4-（吡啶-3-基）噻吩-2-基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-羥基-2-（3-（2-（三氟甲基）吡啶-4-基）苯基）乙醯基）-2-（1-（3-異丙基苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-2-（1-（[3,3'-聯吡啶]-5-基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（5-（異噻唑-4-基）吡啶-3-基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]

嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (5- 苯基吡啶-3-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

6- (2-羥基-2- (2-苯氧基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (2-苯氧基苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (1- (2-苯基乙醯基) 吡啶-4-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -2- (1- (3- (1- (3,3-二甲基丁醯基) 吡啶-4-基) 苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -2- (1- (3- (1-苯甲醯基吡啶-4-基) 苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (1- (3-苯基丙醯基) 吡啶-4-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (4-苯氧基苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (3- (苄氧基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙

基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2-(3-(苄氧基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-(吡啶-3-基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-(異噻唑-4-基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-溴苯基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-([1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(5-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-[3,3'-聯吡啶]-5-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-(異噻唑-4-基)吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(6-(甲基胺基)吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酯基)-2-(1-(4'-(吡咯啉-1-基甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-羟基-2-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙酯基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(4-(4,4-二氟环己基)噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(4-环戊基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-2-(1-(4-(4,4-二氟环己基)噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酯基)-2-(1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酯基)-2-(1-(4-(吡啶-3-基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(4-(4,4-二氟环己基)噻吩-2-基)环丙基)-6-

(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-(四氫-2H-吡喃-4-基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)噻吩-3-甲醯胺；

(R)-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-異丙基-N-甲基噻吩-3-甲醯胺；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-(哌啶-1-羰基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-(2-(1-羥基環己基)乙基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (喹啉-3-基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- (喹啉-3-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (喹啉-3-基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3- (1-甲基-1H-吡啶-4-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -2- (1- (3- (苯并[b]噻吩-3-基) 苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -2- (1- (3- (苯并[b]噻吩-2-基) 苯基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (5- (4,4-二氟環己基) 吡啶-3-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(R) -2- (1- (5- (4,4-二氟環己基) 吡啶-3-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3'- (三級丁基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(S) -6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(S) -6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -

酮；

(R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-環戊基苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-環戊基苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-([1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-(三級丁基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2- (3-氯-2-氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2- (3-氯苯基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (3- (五氟- (λ) ⁶-氫硫基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (3- ((三氟甲基) 硫基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2-羥基-2- (4-苯氧基苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(R) -6- (2-羥基-2- (3- (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -

酮；

(S)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(2-苯氧基吡啶-4-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2,2-二氟-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3- (三級丁基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3-氯-2-氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3-氯苯基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2-羥基-2- (3- (五氟- (λ)⁶-氫硫基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(S) -6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(S) -6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -6- (2- (4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

(R) -6- (2- (4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-

苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(喹啉-6-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(異喹啉-6-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(喹啉-7-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(喹啉-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(4'-(吡啶-2-基甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-溴苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-環戊基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(6-(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4

(3H)-酮；

6-(2-羥基-2-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-(苄氧基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-5-(3-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)苯基)-N,N-二甲基煙醯胺；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

8-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-環己基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-(四氫-2H-吡喃-4-基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-環戊基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻

吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3-(苄氧基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-2-(1-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈;

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(6-(4-異丁醯基哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-(6-(4-(3,3-二甲基丁醯基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(6-(4-(2-苯基乙醯基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-5-(3-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)苯基)-2-氰吡啶(picolinonitrile)；

(R)-2-(1-(4'-((二甲基胺基)甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4'-(吡啶-2-基甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-

(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4
(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙
醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并
[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙
醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-
嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯
基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧
啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯
基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧
啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-
(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮
呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-
(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮
呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙
醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-
嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (2- (苄氧基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2- (4- (苄氧基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2- ([1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2,2-二氟-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3-異丙基苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3- (三級丁基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-異丙基苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-異丙基苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3-氯-2-氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-異丙基苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3-氯苯基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1- (3-異丙基苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (2-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (5-苯基吡啶-3-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2- (3-氯苯基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1- (5-苯基吡啶-3-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

6- (2,2-二氟-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (5-異丙基吡啶-3-基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -

酮；

6-（2-（3-氯苯基）-2,2-二氟乙醯基）-2-（1-（5-異丙基吡啶-3-基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（3-異丙基苯基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-（3'-（三級丁基）-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（3-異丙基苯基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（2-（三氟甲基）吡啶-4-基）苯基）乙醯基）-2-（1-（3-異丙基苯基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2,2-二氟-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

（R）-6-（2-羥基-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（1-甲基-1H-吡啶-4-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-6-（2-（3-氯苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（1-甲基-1H-吡啶-4-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（S）-6-（2-羥基-2-（3-（2-（三氟甲基）吡啶-4-基）苯基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（[1,1'-聯苯]-2-基）乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙

基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙烷-1-甲腈；

(R)-3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3-磺醯胺；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(4,4-二氟環己基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-(2-(吡啶-1-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-

(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-4-(((3'-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)(甲基)胺基)-4-氧代丁酸(oxobutanoic acid);

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(2-苯氧基吡啶-4-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)-2-(1-(4-(isoxazol-4-yl)thiophen-2-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexafluoro-4H-pyrimidin-5-ylidene)-4-one;

(R)-6-(2-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)-2-(1-(5-(isoxazol-4-yl)pyridin-3-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexafluoro-4H-pyrimidin-5-ylidene)-4-one;

(R)-6-(2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethoxy)-2-(1-(5-(isoxazol-4-yl)pyridin-3-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexafluoro-4H-pyrimidin-5-ylidene)-4-one;

6-(2-(3-chloro-2-fluorophenyl)-2-hydroxyethoxy)-2-(1-(5-phenylpyridin-3-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexafluoro-4H-pyrimidin-5-ylidene)-4-one;

6-(2-(3-chloro-2-fluorophenyl)-2-hydroxyethoxy)-2-(1-(5-isopropylpyridin-3-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexafluoro-4H-pyrimidin-5-ylidene)-4-one;

(R)-6-(2-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)-2-(1-(3-(2-(3-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)phenyl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexafluoro-4H-pyrimidin-5-ylidene)-4-one;

(R)-6-(2-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)-2-(1-(3-(6-(3-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexafluoro-4H-pyrimidin-5-ylidene)-4-one;

(R)-6-(2-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)-2-(1-(3-(5-(3-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexafluoro-4H-pyrimidin-5-ylidene)-4-one;

(R)-6-(2-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)-2-(1-

(3-(1-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-N-((3'-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-N-甲基哌啶-1-甲醯胺；

(R)-6-(2-(3-(環戊-1-烯-1-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(萘-1-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(萘-2-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3',5'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-5'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4

(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3',4'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3'-(苄氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

8,8-二氟-2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-N,N-二苄基-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)噻吩-3-甲醯胺；

(R)-N-二苯甲基-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)

環丙基)-N-甲基噻吩-3-甲醯胺；

(R)-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-甲基-N-(4-苯氧基苄基)噻吩-3-甲醯胺；

(R)-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

(R)-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N,N-二異丙基噻吩-3-甲醯胺；

6-((R)-2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-((反式)-4-(三氟甲基)環己烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-(2-(4-(苯氧基甲基)苯基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基吡啶-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-(3-(2-氧代吡咯啶-1-基)丙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(1-(苄基磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(1-(環己基磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(1-(4-氟苯基)磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(2',3'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2',5'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-5-氯-3'-(1-羥基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基環丙基)-3,5,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3',5'-二-三級丁基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-

酮；

(R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二氧雜環庚烷(dioxepin)-7-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (3-氯-2-氟苯基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (3-氯-2-氟苯基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1- (5-異丙基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6- (2- (3-氯-2-氟苯基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1- (5-苯基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -2- (1- (3- (苯并呋喃-2-基) 苯基) 環丙基) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -2- (1- (3- (苯并[b]噻吩-2-基) 苯基) 環丙基) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -2- (1- (3- (苯并呋喃-3-基) 苯基) 環丙基) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3'- (三級丁基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3- (苯并呋喃-3-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(2'-(苧氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3',4'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3',5'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(4'-氯-3'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(1-(1-(3-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氫

吡啶-4-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -2-(1-(3-(1-(3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基) 苯基) 環丙基) -6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -N-環己基-4-(3-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基) 環丙基) 苯基) -3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲醯胺;

(R) -3-環己基-1-((3'-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基) 環丙基) -[1,1'-聯苯]-4-基) 甲基) -1-甲基脲;

(R) -6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2-(1-(3-(6-(4-苯基哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 苯基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -2-(1-(3-(6-(4-(苄氧基) 哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 苯基) 環丙基) -6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -4-(2-(((3'-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基) 環丙基) -[1,1'-聯苯]-4-基) 甲基)(甲基) 胺基) -2-氧代乙基) 苯甲酸;

(R) -4-(((3'-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基) 環丙

基)-[1,1'-聯苯]-4-基) 甲基)(甲基) 胺甲醯基) 雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 乙醯基)-2-(1-(3-(6-(4-(2-(4-(苯氧基甲基) 苯基) 乙醯基) 哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 苯基) 環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-氯苯基) 環丙基)-6-(2-(3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-氯苯基) 環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基) 吡啶-4-基) 苯基) 乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-(苄氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基) 環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-氯苯基) 環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-氯-5'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-3-基) 苯基)-2-羥基乙醯基)-

2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3- (6- (苄氧基) 吡啶-3-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3'-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3- (苯并[b]噻吩-2-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2-羥基-2- (4'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3- (2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3'-氯-5'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3- (苯并呋喃-2-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (4'-氯-3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3',5'-雙 (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基

乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3',5'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(苄氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(2-苯基呋喃-5-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-N-環己基-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-異丙基噻吩-3-甲醯胺；

(R)-N-苄基-N-環己基-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-

2-基)環丙基)噻吩-3-甲醯胺;

(R)-N,N-二環己基-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)噻吩-3-甲醯胺;

(R)-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-甲基-N-(萘-2-基甲基)噻吩-3-甲醯胺;

(R)-N-(三級丁基)-5-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-N-甲基噻吩-3-甲醯胺;

6-(2-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并

[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苄氧基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苄氧基)苯基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(S)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(S)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(S)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3',4'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(2',3'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(2',5'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-5-氯-3'-(1-羥基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基環丙基)-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3',4'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3',5'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(4'-氯-3'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(2'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋

-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)硫基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-8-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

(R)-8-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

(R)-8-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

(R)-8-(2-羥基-2-(3'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-

(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4'-((5-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4'-((4-(苄氧基)哌啶-1-基)甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-5-基)苯基)環丙基)-6-(2-

經基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苯并[d]噻唑-6-基)苯基)環丙基)-6-(2-經基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)苯基)環丙基)-6-(2-經基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-經基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(2-苯基呋唑-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-經基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(5-苯基噻唑-2-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-經基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-5-氯-3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-4-氧代-3,5,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)-1-經基-2-氧代乙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-經基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3'-chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethyl)-2-(1-(3-chlorophenyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one;

(R)-6-(2-(4'-chloro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethyl)-2-(1-(3-chlorophenyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one;

(R)-2-(1-(3-chlorophenyl)propyl)-6-(2-hydroxy-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one;

(R)-6-(2-(3'-chloro-5'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethyl)-2-(1-(3-chlorophenyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one;

(R)-6-(2-(3'-(tert-butyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethyl)-2-(1-(3-chlorophenyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one;

(R)-6-(2-(3'-chloro-5'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethyl)-2-(1-(3-chlorophenyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one;

(R)-6-(2-(3'-chloro-5'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethyl)-2-(1-(3-chlorophenyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one;

(R)-6-(2-(3'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethyl)-2-(1-(3-chlorophenyl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one;

6- (2,2-二氟-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -
2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2,2-二氟-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -
2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2- (3'- (三級丁基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2,2-二氟乙醯基) -
2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2,2-二氟-2- (3'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯
基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2- (3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基) -2,2-二氟乙醯基) -2- (1-苯
基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R) -2- (1- (2'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2-
(3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]
氮呋-4-酮;

(R) -2- (1- (3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2-
(3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]
氮呋-4-酮;

(R) -2- (1- (4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2-
(3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]
氮呋-4-酮;

(R) -3'- (1- (6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -
4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基) 環丙基) -[1,1'-
聯苯]-2-甲腈;

(R) -3'- (1- (6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基)

-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3',4'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(2-(3'-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethylthio)-2-(1-(thiophen-2-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexahydro-4H-pyrimidin[5,4-c]pyridin-4-yl)ketone;

(R)-6-(2-(2-(3'-tert-butyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-(thiophen-2-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexahydro-4H-pyrimidin[5,4-c]pyridin-4-yl)ketone;

(R)-6-(2-(2-(3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-(thiophen-2-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexahydro-4H-pyrimidin[5,4-c]pyridin-4-yl)ketone;

(R)-6-(2-(2-(3'-propyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-hydroxyethylthio)-2-(1-(thiophen-2-yl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexahydro-4H-pyrimidin[5,4-c]pyridin-4-yl)ketone;

(R)-6-(2-(2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethylthio)-2-(1-(3-phenoxymethylphenyl)propyl)-3,5,6,7,8,9-hexahydro-4H-pyrimidin[5,4-c]pyridin-4-yl)ketone;

(R)-4-fluoro-3'-(1-(6-(2-(2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethylthio)-4-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-pyrimidin[5,4-c]pyridin-2-yl)propyl)-[1,1'-biphenyl]-3-methyl)ketone;

(R)-3-fluoro-3'-(1-(6-(2-(2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethylthio)-4-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-pyrimidin[5,4-c]pyridin-2-yl)propyl)-[1,1'-biphenyl]-4-methyl)ketone;

(R)-3'-(1-(6-(2-(2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethylthio)-4-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-pyrimidin[5,4-c]pyridin-2-yl)propyl)-[1,1'-

聯苯]-3,4-二甲腈；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（R）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-羥基-2-（3'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-6-（2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯]-3-基）環丙基）-6-（2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-異丙基苯基）環丙基）-6-（2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-環己基苯基）環丙基）-6-（2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

酮；

(R)-5-氟-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

(R)-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3,5-二甲腈；

(R)-2-(1-(4-環己基噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4-環己基噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(4-環己基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(4-環己基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)-2-羟基乙酯基)-2-(1-(4-環己基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-

聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(3'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-([1,1'-聯苯]-4-基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(5-環己基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(5-環己基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-環己基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(5-環己基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(5-環己基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(4'-氯-3'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(3-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-

4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-3'-((2-(2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)-1-羥基-2-氧代乙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

(R)-3'-((2-(2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)-1-羥基-2-氧代乙基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-([1,1'-聯苯]-4-基氧基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-([1,1'-聯苯]-3-羰基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-([1,1'-聯苯]-4-羰基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-([1,1'-聯苯]-3-基氧基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環

丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(3-苯氧基苯甲醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(4-苯氧基苯甲醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

8-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

2-(1-苯基環丙基)-8-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[4,5-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-

酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-異丙基苯基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

2-（1-（3-異丙基苯基）環丙基）-6-（2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（2-氟-3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（3-（三氟甲氧基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（3-（（三氟甲基）硫基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（3-（五氟-（λ）⁶-氫硫基）苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（萘-2-基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（3-環丙基苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

（E）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（3-（3-（三氟甲基）苯基）丙烯醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-環己基苯

基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-環己基苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

5-氯-3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈;

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(萘-1-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(3-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-(3-溴苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酯基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-

嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-(3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈；

6-(2-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基環丙基)-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈；

6-(2-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-苯基環丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-

3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3-（苯并呋喃-3-基）苯基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

5-氯-3'-（2-氧代-2-（4-氧代-2-（1-苯基環丙基）-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基）乙基）-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（2-苯氧基苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（3-苯氧基苯基）乙醯基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3-（三級丁基）苯基）乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3-（三級丁基）苯基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-6-（2-（3'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2-（3'-（三級丁基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

3'-（2-（2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-4-氧代-3,5,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-6（4H）-基）-2-氧代乙基）-[1,1'-聯苯]-4-甲腈；

6- (2- (4'- (三級丁基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (4'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (4'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

6- (2- (3- (苯并呋喃-3-基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

5-氯-3'- (2- (2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -4-氧代-3,5,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-6 (4H) -基) -2-氧代乙基) -[1,1'-聯苯]-3-甲腈 ;

6- (2- (2- 苯氧基 苯基) 乙醯基) -2- (1- 苯基 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2- (3- 苯氧基 苯基) 乙醯基) -2- (1- 苯基 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2- (2- (苄氧基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- 苯基 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

6- (2- (3- (苄氧基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- 苯基 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮 ;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮 ;

2- (1- (3-氯苯基) 環丙基) -6- (2- (3- (三氟甲基) 苯氧基)

乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；及

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-(苯基乙炔基)噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮。

【0047】 [5-d]作為式(1)的化合物，最佳為選自以下中之上述“式(1)的化合物”中所記載之化合物或其藥學上可接受之鹽：

(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙烷-1-甲腈；

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(5-環己基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-5-(3-(1-(6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯

基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)
苯基)煙腈;

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯

基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-
酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙
醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并
[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙
醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-
嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙
醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-
酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙
醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-
酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-
苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯
基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并
[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯
基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-
酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-

(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈；

5-氯-3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基環丙基)-3,4,5,7,8,9-六氫-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

6-(2-(2-(苄氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-

3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-（三級丁基）-[1,1'-聯苯]-3-基）-2,2-二氟乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3-氯-2-氟苯基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-（4-異丙基噻吩-2-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（3-氯苯基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基）-2,2-二氟乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2-（4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基）-2-羥基乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4（3H）-酮；

6-（2,2-二氟-2-（3'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2,2-二氟-2-（3'-（三氟甲基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-（2,2-二氟-2-（3-（三氟甲基）苯基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-

酮；

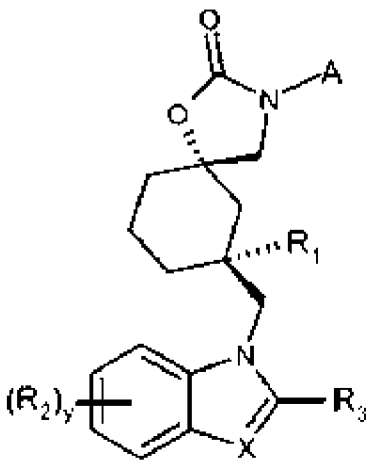
6-（2,2-二氟-2-（3'-異丙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-苯基環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘓啶并[5,4-c]氮呷-4-酮；及

6-（2-羥基-2-（3'-（三氟甲氧基）-[1,1'-聯苯]-3-基）乙醯基）-2-（1-（5-苯基吡啶-3-基）環丙基）-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘓啶并[5,4-c]氮呷-4-酮。

【0048】 [5-e]WO2013012500中所記載之以下式（2）所表示之化合物或其藥學上可接受之鹽。

“式（2）的化合物”：

[化學式5]



式（2）

[式中，

R_1 為 氫、 C_{1-3} 烷基、 CH_2OH 、 CH_2-O-CH_3 、 CH_2OCH_2Ph 、 CH_2CN 、 CN 、鹵基（halo）或 $C(O)OCH_3$ ；

R_2 獨立地為 氫、 CN 、 CF_3 、鹵基、 SO_2C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基或 $C\equiv CH$ ；

R_3 為 氫、 C_{1-2} 烷基、 CF_3 或 OH ；

R₄為氫、鹵基或C₁₋₃烷基；

X為CR₄或N；

A為(CH₂)_n-Het；

或者，A為(CH₂)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-Het；

R_a為氫或C₁₋₃烷基，其中，前述C₁₋₃烷基可以被1個以上的鹵基進一步取代；

R_b為C₁₋₃烷基；

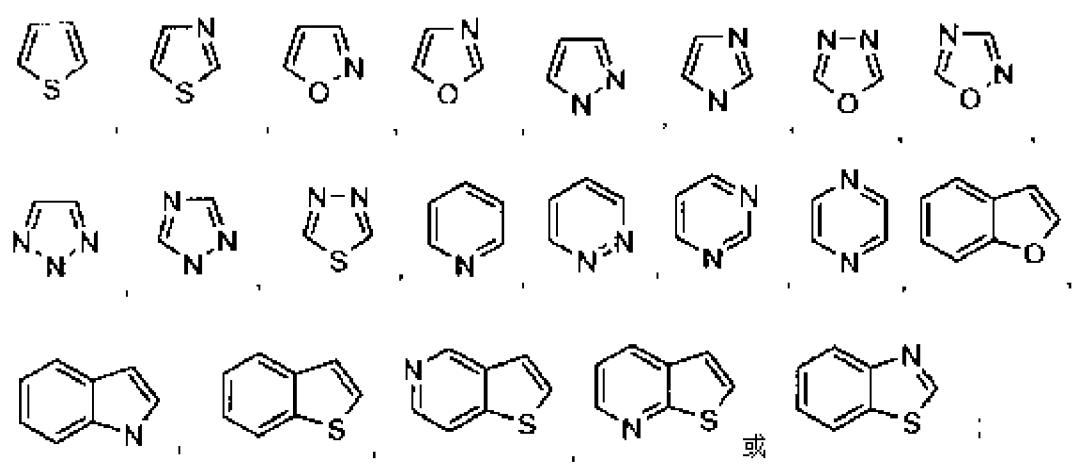
或者，R_a及R_b與該等所鍵結之碳原子一起形成C₃₋₆環烷基；

或者，由R_a及R_b形成之C₃₋₆環烷基的1個碳原子可以被氧取代而形成氧雜環丁烷、四氫呋喃基或四氫吡喃基；

或者，由R_a及R_b形成之C₃₋₆環烷基的1個碳原子可以被氮取代而形成吡咯啉基或哌啉基；

Het為

[化學式6]



其中，Het可以被1個、2個或3個選自鹵基、C₁₋₅烷基、CN、CH₂F、CHF₂、CF₃、C₃₋₆環烷基、(CH₂)_n-O-C₁₋₃烷基、(CH₂)_n-苯基、(CH₂)_n-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、CH(CH₃)-O-C₁₋₃烷基、

CH (OH) -C₁₋₅烷基、C (CH₃)₂-R₅、C (O) N (CH₃)_p、N (C₁₋₃烷基)_p、NH₂、C (O) NH₂、氧雜環丁烷、氧雜環丁烷-CH₃、四氫呋喃基、四氫吡喃基、嗎啉基或吡啶基中之取代基取代；

前述Het上的苯基、吡啶基及吡啶基取代基可以被1個或2個選自鹵基、CN、OCH₃、C₁₋₃烷基或CF₃中之取代基進一步取代；

且前述Het上的C₁₋₅烷基及C₃₋₆環烷基取代基可以被CN或OH進一步取代；

R₅為CN、O-C₁₋₄烷基、(CH₂)_m-OH、(CH₂)_p-O-C (O) -O-C₁₋₅烷基或O-(CH₂)_p-O-R₆；

R₆為C₁₋₄烷基或P (O)₂ (CH₃)₂；

n獨立地為0、1或2；

m獨立地為0、1或2；

p獨立地為1或2；且

y為1、2或3]

【0049】 [5-f]作為式 (2) 的化合物，更佳為選自以下中之上述“式 (2) 的化合物”中所記載之化合物或其藥學上可接受之鹽：

1- ({ (5S,7S) -3-[3- (1,1-二甲基乙基) -5-異噁唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -3- (3- (2-氰基丙烷-2-基) 異噁唑-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- ({ (5S,7S) -3-[5- (1,1-二甲基乙基) -3-異噁唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3- (2-吡啶基甲基) -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[2-甲基-2- (5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基) 丙基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[2- (3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基) -2-甲基丙基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { [3-甲基-1- (2-嘧啶基) -3-吡咯啶基]甲基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3-[(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- { [(5S,7S) -2-氧代-3- ({ 1-[5- (三氟甲基) -3-吡啶基]-1H-1,2,3-三唑-4-基 } 甲基) -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[4-氯-3- (1,1-二甲基乙基) -5-異噁唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3-[5- (三氟甲基) -2-吡啶基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[6- (乙氧基) -3-吡啶基]-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (6-甲氧基吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (5-乙氧基吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((7S) -3- (5-甲氧基吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (6-氯吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (6- (二甲基胺基) 吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

(2- (5- ((5S,7S) -7- ((6-氟基-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 甲基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基) 異噁唑-3-基) -2-甲基丙基) 碳酸三級丁基 ;

1- (((5S,7S) -3- (3- (1-羥基-2-甲基丙烷-2-基) 異噁唑-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (4,6-二甲氧基吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -3- (6-乙氧基-4-甲基噻吡-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3- (3- (三氟甲基) 吡啶-2-基) -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- ({ (5S,7S) -3- [(5-氯-1-苯并噻吩-3-基) 甲基] -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -3- (2- { 3-[1- (乙氧基) 乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基 } -2-甲基丙基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基] 甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -7-甲基-3- (5-甲基-2-吡啶基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基] 甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- ({ (5S,7S) -7-甲基-3- [3- (1-甲基乙基) -5-異噁唑基] -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- ({ (5S,7S) -7-甲基-3- [3- (2-甲基丙基) -5-異噁唑基] -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -3- (1-三級丁基-1H-吡啶-4-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基] 甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -3- (3-乙基-5-異噁唑基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基] 甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -3- (3-環丙基-5-異噁唑基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3- (3-苯基-5-異噁唑基) -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- ({ (5S,7S) -3-[3- (1,1-二甲基乙基) -1-甲基-1H-吡唑-5-基]-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- ({ (5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3-[3- (三氟甲基) -5-異噁唑基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- ({ (5S,7S) -3-[3- (1-氰基環丙基) -5-異噁唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -3- (3- (2-氟丙烷-2-基) 異噁唑-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -3- (3-環丁基異噁唑-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -3- (3- (三級丁基) -4-甲基異噁唑-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -3- (4- (三級丁基) 噁唑-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -3- (1- (三級丁基) -1H-吡唑-4-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲

腓；

1-（（（5S,7S）-3-（3-（三級丁基）-4-氟異噁唑-5-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1-（（（5S,7S）-3-（3-（1,1-二氟乙基）異噁唑-5-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1-（（（5S,7S）-3-（3-（三級丁基）-4-甲基異噁唑-5-基）-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1-（（（5S,7S）-3-（3-（三級丁基）-4-氟異噁唑-5-基）-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1-（（（5S,7S）-3-（6-（三級丁基）噻吡-3-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1-（（（5S,7S）-3-（5-（三級丁基）嘧啶-2-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1-（（（5S,7S）-3-（2-（三級丁基）-2H-1,2,3-三唑-4-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1-（（（5S,7S）-7-甲基-3-（3-（1-甲基-1H-吡唑-3-基）異噁唑-5-基）-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1-（（（5S,7S）-3-（1-（三級丁基）-1H-1,2,3-三唑-4-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑

-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（5-（三級丁基）吡咩-2-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-7-甲基-2-氧代-3-（5-（三氟甲基）嘧啶-2-基）-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（6-（2-甲氧基丙烷-2-基）吡啶-3-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-7-甲基-2-氧代-3-（3-（丙-1-烯-2-基）異噁唑-5-基）-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（3,4-二甲基異噁唑-5-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（3,4-二甲基異噁唑-5-基）-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（{ 3-[（5-氯-1-苯并噻吩-3-基）甲基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基）-1H-吡啶-6-甲腈；

1-（{ 3-[（5-氯-1-苯并噻吩-3-基）甲基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基）-2-（三氟甲基）-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1-（{ 3-[（5-氯-1-苯并噻吩-3-基）甲基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基）-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [3-（1-苯并噻吩-3-基甲基）-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- ({ (5S,7S) -2-氧代-3-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基) 甲基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -2-氧代-3-[(6-苯基-2-吡啶基) 甲基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { 2-甲基-2-[3- (四氫-2H-吡喃-4-基) -1,2,4-噁二唑-5-基]丙基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -2-氧代-3-[(4-苯基-1,3-噻唑-2-基) 甲基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { [3- (4-氯苯基) -5-異噁唑基]甲基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -2-氧代-3-[(3-苯基-5-異噁唑基) 甲基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基) 甲基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- { [(5S,7S) -3- ({ 4-[3-甲基-4- (甲氧基) 苯基]-1,3-噻唑-2-基 } 甲基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -2-氧代-3-[(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 甲基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -2-氧代-3-[(5-苯基-3-吡啶基) 甲基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈三氟乙酸鹽 ;

4-氯-1- ({ (5S,7S) -3-[2-甲基-2- (3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)

丙基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[2-甲基-2- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 丙基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[2-甲基-2- (3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基) 丙基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { 2-甲基-2-[3- (1-甲基乙基) -1,2,4-噁二唑-5-基]丙基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[2- (3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基) -2-甲基丙基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { 2-甲基-2-[3- (5-嘧啶基) -1,2,4-噁二唑-5-基]丙基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { 2-[3- (1,1-二甲基乙基) -1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { 2-甲基-2-[3- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-5-基]丙基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- { [(5S,7S) -3- (2-甲基-2- { 3-[(甲氧基) 甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基 } 丙基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { 2-甲基-2-[3- (2-甲基丙基) -1,2,4-噁二唑-5-基]丙基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[2-甲基-2- (3- { [(1-甲基乙基) 氧基]甲基 } -1,2,4-噁二唑-5-基) 丙基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

4-氯-1-[((5S,7S) -2-氧代-3- { [4- (3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基) 四氫-2H-吡喃-4-基]甲基 } -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

4-氯-1-[((5S,7S) -3- { [4- (3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基) 四氫-2H-吡喃-4-基]甲基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -2-氧代-3- { [1- (2-吡啶基) -3-吡咯啶基]甲基 } -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -2-氧代-3-[(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { [1- (4-氰基苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { [1- (4-氯苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基 }

-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1-[((5S,7S) -3- { [1- (3-氯苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 甲基 }

-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1-[((5S,7S) -3- { [1- (4-甲基苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 甲

基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1-[((5S,7S) -3- { [1- (3-氰基苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 甲

基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -2-氧代-3- ({ 1-[3- (三氟甲基) 苯基]-1H-1,2,3-

三唑-4-基 } 甲基) -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基] 甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1-[((5S,7S) -3- { [1- (3-氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 甲基 }

-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -3- ({ 1-[3- (甲氧基) 苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-

基 } 甲基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基] 甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1-[((5S,7S) -3- { [1- (3-甲基苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 甲

基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- ({ (5S,7S) -3-[(1-環己基 (cyclohexanyl) -1H-1,2,3-三唑-

4-基) 甲基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [(5S,7S) -3- ({ 1-[4-氰基-3- (三氟甲基) 苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基 } 甲基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { [1- (3-氯-5-氰基苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- { [(5S,7S) -2-氧代-3- ({ 1-[2- (三氟甲基) -4-吡啶基]-1H-1,2,3-三唑-4-基 } 甲基) -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { [1- (3,5-二氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- { [(5S,7S) -2-氧代-3- ({ 1-[4- (三氟甲基) 苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基 } 甲基) -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -3- { [1- (3-氰基-5-氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1-[((5S,7S) -7-甲基-3- { [1- (1-甲基乙基) -1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5R,7S) -7-甲基-2-氧代-3-[(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲

腓；

1-[((5S,7S) -3- { [1- (5-氯-3-吡啶基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 甲基 } -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腓；

1- (((5S,7S) -3- (4-氯-3- (2-氰基丙烷-2-基) 異噁唑-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1- ({ (5S,7S) -3-[4-溴-3- (1,1-二甲基乙基) -5-異噁唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腓；

1- ({ (5S,7S) -7-甲基-3-[2- (甲氧基) -3-吡啶基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腓；

1- ({ (5S,7S) -3-[2,6-雙 (甲氧基) -3-吡啶基]-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腓；

1- ({ (5S,7S) -3-[4-甲基-6- (甲氧基) -3-吡啶基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腓；

1- (((7S) -3- (3,5-二氯吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1- (((5S,7S) -3- (2-乙氧基嘧啶-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1- (((5S,7S) -3- (5-氯-3-氟吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腓；

1- (((5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3- (5- (三氟甲基) 吡啶-2-基)

-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(2-(三級丁基) 嘧啶-5-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -7-甲基-3-(5-甲基吡啶-2-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(4-甲基-2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -5-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1-(((5S,7S) -3-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

1- (((5S,7S) -3- (3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (3-氯-5-甲基吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (3-乙基吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (3,5-二甲基吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (3-甲基-5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (6- (2-氰基丙烷-2-基) 吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (2- (三級丁基) 嘧啶-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -7-甲基-3-[5- (甲氧基) -2-吡啶基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[6- (乙氧基) -3-噻吡基]-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- { [(5S,7S) -3- (3-氯-2-吡啶基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基] 甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -7-甲基-3-[3- (甲氧基) -2-吡啶基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3-[6- (三氟甲基) -3-吡啶基]-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- (((7S) -7-甲基-3- (6-甲基吡啶-3-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[4,6-雙 (甲氧基) -3-吡啶基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ({ (5S,7S) -3-[6- (1-甲基乙基) -3-吡啶基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基) -1H-苯并咪唑-6-甲腈 ;

1- ((7- (羥基甲基) -3- (6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -7-甲基-2-氧代-3- (4- (三氟甲基) 吡啶-3-基) -1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (2- (二甲基胺基) 嘧啶-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -7-甲基-3- (4-甲基吡啶-3-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (5- (2-羥基丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (2- (2-羥基丙烷-2-基) 嘧啶-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-

甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（4-甲氧基吡啶-3-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（5-（二甲基胺基）吡啶-2-基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- { [（5S,7S）-2-氧代-3-（噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基甲基）-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [反式）-7-甲基-2-氧代-3-（噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基甲基）-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1-（ {（5S,7S）-3-[（3-溴噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基）甲基]-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基 } 甲基）-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1- { [（5S,7S）-3-（2-甲基-2- { 3-[1-（甲氧基）乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基 } 丙基）-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基]甲基 } -1H-苯并咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（（5-乙氧基吡啶-2-基）甲基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（（4-乙氧基吡啶-2-基）甲基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（（5-乙氧基吡啶-2-基）甲基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（（4-氟吡啶-2-基）甲基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1-（（（5S,7S）-3-（（5-氟吡啶-2-基）甲基）-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基）甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

1- (((5S,7S) -7-甲基-3- ((4- (1-甲基-1H-吡啶-4-基) 吡啶-2-基) 甲基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -7-甲基-3- ((6- (1-甲基-1H-吡啶-4-基) 吡啶-2-基) 甲基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (5- (2-甲氧基丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (5- (2- (2-甲氧基乙氧基) 丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

2- ((2- (5- ((5S,7S) -7- ((6-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 甲基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基) 吡啶-2-基) 丙烷-2-基) 氧基) 乙基二甲基膦酸 ;

1- (((5S,7S) -3- (5'-氟-4-甲基-[2,2'-聯吡啶]-5-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -7-甲基-3- (4-甲基-6-嗎啉代吡啶-3-基) -2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (5- (2-羥基丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 ;

1- (((5S,7S) -3- (5- (1-羥基-2-甲基丙烷-2-基) 吡啶-2-基)

-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；及

1-(((5S,7S) -3-(6-環丙基-4-甲氧基吡啶-3-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈。

【0050】 [5-g]作為式(2)的化合物，最佳為

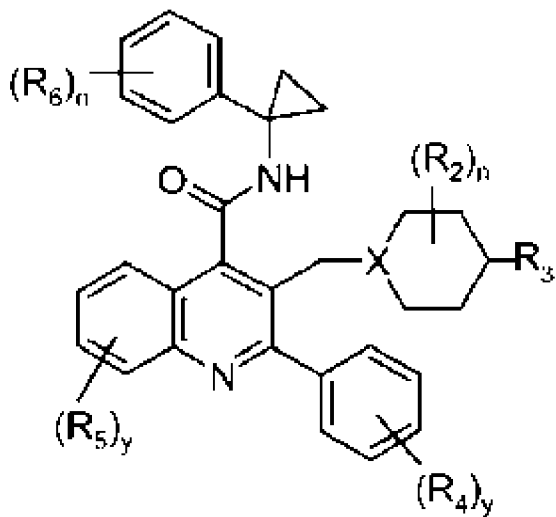
1-(((5S,7S) -3-(5-(2-羥基丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

或其藥學上可接受之鹽。

【0051】 [5-h]WO2011119704中所記載之以下式(3)所表示之化合物或其藥學上可接受之鹽。

“式(3)的化合物”：

[化學式7]



式(3)

式中：

R₁獨立地為C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基；

R₂獨立地為OH、OC₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、CH₂OH、F、CH₂OC₁₋₄烷

基、CF₃或CF₂H；

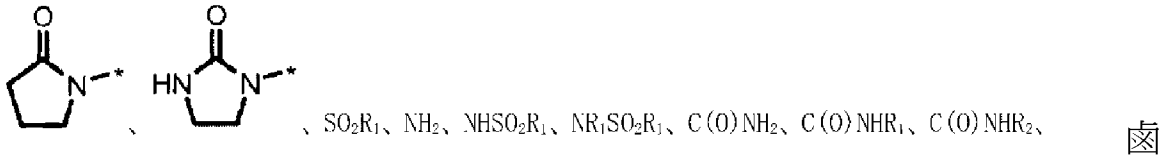
R₃為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或六氫氮呋基（該等可以全部未取代，或者可以被1個或2個R₂取代）；

或者，R₃為N（C₁₋₆烷基）₂，其中，C₁₋₆烷基未取代或可以被OH或-OCH₃取代；

R₄獨立地為CF₃、鹵基、C₁₋₃烷基或OC₁₋₃烷基；

R₅獨立地為

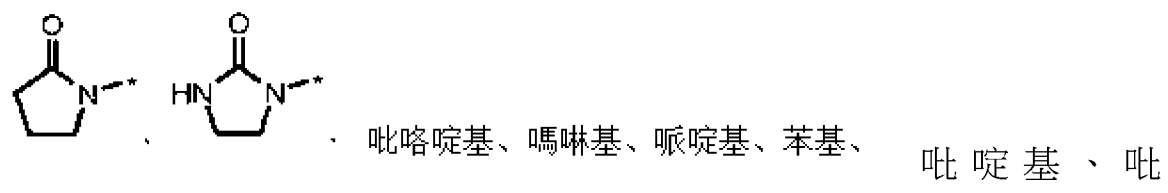
[化學式8]



基、氰基、CF₃、C₁₋₆烷基、C₂₋₄烯基、吡咯啶基、嗎啉基、哌啶基、苯基、吡啶基、吡啶基、四唑基、吡啶基、哌啶基、嘧啶基、OH、OCH₂CH₂OH、OCH₂CH₂OR₁、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CN、OR₁或CH₂R₇；

其中，

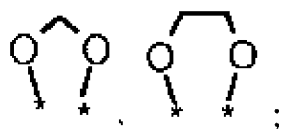
[化學式9]



啶基、四唑基、吡啶基、哌啶基或嘧啶基未取代，或者可以被1個或2個鹵基、OH、OR₁或R₁取代；

或者，可以將2個相鄰之R₅的取代基彼此組合而形成

[化學式10]



R₆獨立地為鹵基、甲基或OMe；

R₇為吡咯啉基、嗎啉基或哌啉基；

n獨立地為0、1或2；

X為N或C；

y獨立地為0、1或2。

【0052】 [5-i]作為式（3）的化合物，更佳為選自以下中之上述“式（3）的化合物”中所記載之化合物或其藥學上可接受之鹽。

3-（1,4'-雙哌啉-1'-基甲基）-7-溴-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啉-1'-基甲基）-2-苯基-N-（1-苯基環丙基）-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啉-1'-基甲基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啉-1'-基甲基）-2-（3-氯苯基）-N-（1-苯基環丙基）-4-喹啉甲醯胺三氟乙酸酯；

3-（1,4'-雙哌啉-1'-基甲基）-8-溴-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-[[4-（4-嗎啉基）-1-哌啉基]甲基]-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啉-1'-基甲基）-7-溴-8-氟-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-溴-8-氟-3-[[4-（4-嗎啉基）-1-哌啉基]甲基]-N-（1-苯基環丙基）

基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-(乙氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-(乙氧基)-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-氯-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-氯-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基環丙基)-6-[(三氟甲基)氧基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-6-[(三氟甲基)氧基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基環丙基)-7-[(三氟甲基)氧基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-7-[(三氟甲基)氧基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-氯-6-(甲氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-氯-6-(甲氧基)-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基環丙基)-8-[(三氟甲基)氧基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-{{4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基}甲基}-N-（1-苯基環丙基）-8-[（三氟甲基）氧基]-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

6-（乙氧基）-3-{{4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基}甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6-（乙氧基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1-基甲基）-6-溴-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基）-4-喹啉甲醯胺；

3-{{4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基}甲基}-N-（1-苯基環丙基）-6-（三氟甲基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-N-（1-苯基環丙基）-6-（三氟甲基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6,8-二氯-3-{{4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基}甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

8-{{4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基}甲基）-N-（1-苯基環丙基）-7-（3-（三氟甲基）苯基）-2,3-二氫[1,4]二噁英并（dioxino）[2,3-9]喹啉-9-甲醯胺；

8-（1,4-雙哌啶-1'-基甲基）-N-（1-苯基環丙基）-7-[3-（三氟甲基）苯基]-2,3-二氫[1,4]二噁英并[2,3-g]喹啉-9-甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-5-氯-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

5-氯-3-{{4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基}甲基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6,8-二氯-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-8-溴-6-氯-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

7-溴-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

8-溴-6-氯-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

N-（1-苯基環丙基）-3-{[4-（1-哌啶基）環己基]甲基}-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-8-（2-甲基苯基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺三氟乙酸酯；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-7-（2-甲基苯基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺三氟乙酸酯；

6-氟-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6-氟-N-（1-苯基環丙基）-2-（3-（三氟甲基）苯基）-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-8-乙基-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-7-乙基-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-乙基-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）

-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺]；

8-乙基-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

8-(乙氧基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺]；

3-(1,4²-雙哌啶-1'-基甲基)-8-(乙氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

8-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基環丙基)-9-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫[1,4]二呋英并[2,3-h]喹啉-7-甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7,8-雙(甲氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

8-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-9-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫[1,4]二呋英并[2,3-h]喹啉-7-甲醯胺；

7,8-雙(甲氧基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺]；

6-氯-7-(甲氧基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺]；

6-(乙氧基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-(乙氧基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺]；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-7-（甲氧基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

6-氯-7-[（1-甲基乙基）氧基-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-[（1-甲基乙基）氧基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4²-雙哌啶-1'-基甲基）-7-[（1-甲基乙基）氧基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1-基甲基）-6-氯-7-[（1-甲基乙基）氧基-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

7-（甲氧基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

7-[（2-甲基丙基）氧基-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基苯基）-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-7-[（2-甲基丙基）氧基-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-N-（1-苯基環丙基）-7-（丙氧基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-7-（丙氧基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6-（甲氧基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-（甲氧基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基）-N-（1-苯基

環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-(甲基磺醯基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-(乙基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-(乙基磺醯基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-(甲氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-(乙氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-氯-7-(乙氧基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-(乙氧基)-6-(甲氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-6-(甲氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-[(1-甲基乙基)氧基]-6-(甲氧基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯

胺；

7-（乙氧基）-6-（甲氧基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6,7-雙（甲氧基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6,7-雙（甲氧基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-（甲氧基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-7-[(2,2,2-三氟乙基)氧基]-2-（3-（三氟甲基）苯基）-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6-（甲氧基）-N-（1-苯基環丙基）-7-[(2,2,2-三氟乙基)氧基]-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-氟-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6-氟-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-氯-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-7-（丙氧基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6-氯-N-（1-苯基環丙基）-7-（丙氧基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

5-溴-7-（乙氧基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

5-溴-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲

基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-溴-5-(甲氧基)-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-溴-5-[(1-甲基乙基)氧基]-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-[(2-甲基丙基)氧基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-氯-7-[(2-甲基丙基)氧基]-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1-基甲基)-6-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-[(1-甲基乙基)氧基]-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-8-氯-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

8-氯-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-8-氯-7-(乙氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

8-氯-7-(乙氧基)-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-8-氯-7-(甲氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

8-氯-7-(甲氧基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺]；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-氯-7-{[2-(甲氧基)乙氧基]-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺]；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-氟基-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-氟基-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-甲基-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-甲基-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺]；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-6-(2-氧代-1-吡咯啶基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-6-(2-氧代-1-吡咯啶基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-(4-甲基-1-哌啶基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺]；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-[4-(2-甲基丙基)-1-哌啶基]-N-

(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-(3-(2-甲基丙基)-1-吡咯啶基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-[4-(1-甲基乙基)-1-哌啶基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-[4-(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯啶基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-(3-(2-甲基丙基)-2-氧代-1-咪唑啶基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-(4-甲基-2-氧代-1-吡咯啶基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-(2-氧代-1-咪唑啶基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基環丙基)-6-(1-吡咯啶基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-[(1-甲基乙基)氧基-3-{[4-(4-嗎啶基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-6-(1-吡咯啶基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-(2-甲基-1-丙烷-1-基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-苯基-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-

(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-氯-7-(2-甲基丙基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-(2-甲基丙基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺；

7-氯-6-(甲基磺醯基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-(甲基磺醯基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基)-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-(乙基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-(乙基磺醯基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-氯-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-氯-6-(乙基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-氯-6-(乙基磺醯基)-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-7-氯-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-氯-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-7-（甲氧基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-7-（甲氧基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-7-（甲氧基）-6-（甲基磺醯基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-（甲氧基）-6-（甲基磺醯基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6-（乙基磺醯基）-7-（甲氧基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-（乙基磺醯基）-7-（甲氧基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-7-（乙氧基）-6-（乙基磺醯基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-（乙氧基）-6-（乙基磺醯基）-3-{[4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基]甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-（乙氧基）-6-（乙基磺醯基）-N-（1-苯基環丙基）-3-{{4-（1-吡咯啶基）-1-哌啶基}甲基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-（乙基磺醯基）-7-[（1-甲基乙基）氧基]-3-{{4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基}甲基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-（乙基磺醯基）-7-[（1-甲基乙基）氧基-N-（1-苯基環丙基）-3-{{4-（1-吡咯啶基）-1-哌啶基}甲基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-6-（乙基磺醯基）-7-[（1-甲基乙基）氧基]-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-{{2-（甲氧基）乙基}氧基}-3-{{4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基}甲基}-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1-基甲基）-7-（乙氧基）-6-（甲基磺醯基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-（乙氧基）-6-（甲基磺醯基）-3-{{4-（4-嗎啉基）-1-哌啶基}甲基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1-基甲基）-7-[（1-甲基乙基）氧基]-6-（甲基磺醯基）-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-[（1-甲基乙基）氧基]-6-（甲基磺醯基）-3-{{4-（4-嗎啉基）-

1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-{{4-(3,3-二氟-1-吡咯啶基)-1-哌啶基}甲基}-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-({4-[(3S)-3-氟-1-吡咯啶基]-1-哌啶基}甲基)-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-3-{{4-(1-吡咯啶基)-1-哌啶基}甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-[(4,4-二氟-1,4'-雙哌啶-1-基)甲基]-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-3-({4-[2-(三氟甲基)-1-吡咯啶基]-1-哌啶基}甲基)-4-喹啉甲醯胺；

3-{{3-(甲氧基)-1,4'-雙哌啶-1-基}甲基}-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-[[(3R)-3-羥基-1,4'-雙哌啶-1-基]甲基]-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-{{4-[(3R)-3-羥基-1-吡咯啶基]-1-哌啶基}甲基)-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-[[(3S)-3-羥基-1,4'-雙哌啶-1'-基]甲基)-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-{{4-[(3S) -3-羥基-1-吡咯啉基]-1-哌啉基}甲基)-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-[(4-氟-1,4'-雙哌啉-1'-基) 甲基]-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-(乙基磺醯基)-7-(甲氧基)-N-(1-苯基環丙基)-3-{[4-(1-吡咯啉基)-1-哌啉基]甲基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-(乙基磺醯基)-3-[(4-氟-1,4'-雙哌啉-1'-基) 甲基]-7-(甲氧基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啉-1'-基甲基)-N-(1-苯基環丙基)-6-(1H-四唑-5-基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啉-1-基甲基)-7-氯-6-[(1-甲基乙基) 氧基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-(乙氧基)-6-[(1-甲基乙基) 磺醯基]-N-(1-苯基環丙基)-3-{[4-(1-吡咯啉基)-1-哌啉基]甲基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

7-(乙氧基)-6-[(1-甲基乙基) 磺醯基]-3-{[4-(4-嗎啉基)-1-哌啉基]甲基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啉-1'-基甲基)-7-(乙氧基)-6-[(1-甲基乙基) 磺醯基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啉-1'-基甲基)-6-[(1-甲基乙基) 氧基]-7-(甲氧基)

基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

2-(3-溴苯基)-6-(甲基磺醯基)-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-2-(3-溴苯基)-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-4-喹啉甲醯胺；

2-(3-溴苯基)-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-3-[[4-(1-吡咯啶基)-1-哌啶基]甲基]-4-喹啉甲醯胺；

6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-N-(1-苯基環丙基)-3-[[4-(1-吡咯啶基)-1-哌啶基]甲基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-(甲基磺醯基)-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-3-[[4-(1-吡咯啶基)-1-哌啶基]甲基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；

2-[4-(甲氧基)苯基]-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-3-[[4-(1-吡咯啶基)-1-哌啶基]甲基]-4-喹啉甲醯胺；

3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-2-[4-(甲氧基)苯基]-6-(甲基磺醯基)-N-(1-苯基環丙基)-4-喹啉甲醯胺；

2-[4-(甲氧基)苯基]-6-(甲基磺醯基)-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-4-喹啉甲醯胺；

2-(3,4-二氯苯基)-6-(甲基磺醯基)-3-[[4-(4-嗎啉基)-1-哌啶基]甲基]-N-(1-苯基環丙基)-4-喹啉甲醯胺；

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-2-（3,4-二氯苯基）-6-（甲基磺醯基）-N-（1-苯基環丙基）-4-喹啉甲醯胺；及

2-（3,4-二氯苯基）-6-（甲基磺醯基）-N-（1-苯基環丙基）-3-[[4-（1-吡咯啶基）-1-哌啶基]甲基]-4-喹啉甲醯胺。

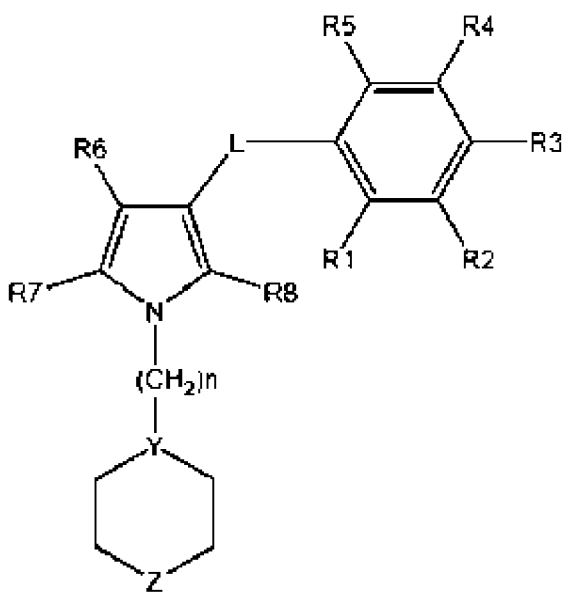
【0053】 [5-j]作為式（3）的化合物，最佳為

3-（1,4'-雙哌啶-1'-基甲基）-7-溴-N-（1-苯基環丙基）-2-[3-（三氟甲基）苯基]-4-喹啉甲醯胺
或其藥學上可接受之鹽。

【0054】 [5-k]WO2013169396中所記載之以下式（4）所表示之化合物或其藥學上可接受之鹽。

“式（4）的化合物”：

[化學式11]



式（4）

其中，L為C（=O）NR10、SO2NR10、C1-C6伸烷基或鍵；

Y為N或CR10；

Z為O、NR10、S、SO2或C（R10）2；

n為0、1、2、3、4、5或6；

R1、R2、R3、R4及R5獨立地選自氫、烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基、鹵代烷氧基、氰基、羧基、羧基烷基或醯胺基中的至少1個；

R6及R7獨立地選自氫、烷基、鹵代烷基、雜芳基或芳基中的至少1個，或者R6及R7經由環狀環系連接；

R8為氫、烷基、鹵代烷基、雜芳基或芳基；及

R10為氫、烷基、鹵代烷基、羧基烷基、羧基、烷基亞甲基碳酸酯基、亞甲基胺甲醯基、苯硫基或-S-羧基烷基。

【0055】 [5-1]作為式（4）的化合物，較佳為選自以下中之上述“式（4）的化合物”中所記載之化合物或其藥學上可接受之鹽：

N-（3-（三氟甲基）苯基）-2-甲基-1-（3-嗎啉代丙基）-5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺；

3-（2-甲基-1-（3-嗎啉代丙基）-5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺）苯甲酸異丙基；

2-甲基-1-（3-嗎啉代丙基）-5-苯基-N-（3-（三氟甲氧基）苯基）-1H-吡咯-3-甲醯胺；及

N-（3-（三氟甲基）苯基）-2-甲基-1-（3-嗎啉代丙基）-1H-吡咯-3-甲醯胺。

【0056】 [5-m]作為式（4）的化合物，最佳為

N-（3-（三氟甲基）苯基）-2-甲基-1-（3-嗎啉代丙基）-5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺

或其藥學上可接受之鹽。

【0057】 [5-n] 較佳為 GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030或其藥學上可接受之鹽。

【0058】 [6]如[1]至[5]之任一項所述之使用，其中具有TRPV4抑制活性之化合物為選自以下中之化合物或其藥學上可接受之鹽：
GSK2798745：1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙烷-2-基)吡咩-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈、GSK2193874：3-(1,4'-雙吡啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺、HC-067047：N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-嗎啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030、

(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙烷-1-甲腈；

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -2- (1- (4-溴噻吩-2-基) 環丙基) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -2- (1- (5-環己基吡啶-3-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -5- (3- (1- (6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基) 環丙基) 苯基) 煙腈；

(R) -6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3- (苯并呋喃-2-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3- (苯并呋喃-2-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3- (苯并呋喃-2-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3'- (三級丁基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3'- (三級丁基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-苯基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶

并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-

基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯

基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氫-

6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈；

5-氯-3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基環丙基)-3,4,5,7,8,9-六
氯-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

6-(2-(2-(苄氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-
3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-
3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二氟乙醯基)-
2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環
丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-
3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-
3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩
-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯
基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(1-苯
基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環
丙基)-5,6,7,8-四氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6- (2,2-二氟-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2,2-二氟-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2,2-二氟-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (5-苯基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2,2-二氟-2- (3'-異丙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮; 及

6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1- (5-苯基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮。

【0059】 [7]如[1]至[4]之任一項所述之使用，其特徵為具有TRPV4抑制活性之化合物係作為結合於TRPV4 (GeneID: 59341) 之抗體、寡核苷酸、siRNA或適體 (aptamer) 高分子。

【0060】 [8]如[1]至[7]之任一項所述之使用，其特徵為與1種以上的第二活性藥劑組合。

【0061】 [9]一種醫藥組成物，其包含用於人或動物之伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的預防或治療中之具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【0062】 [10]如[9]所述之醫藥組成物，其中前述視網膜疾病為視網膜靜脈阻塞或滲出型老年性黃斑病變。

【0063】 [11]如[9]所述之醫藥組成物，其中前述視網膜疾病為分

支視網膜靜脈阻塞或中心視網膜靜脈阻塞。

【0064】 [12]如[9]所述之醫藥組成物，其中具有TRPV4抑制活性之化合物為[5]至[7]之任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【0065】 [13]一種用於治療伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病之方法，其包括將具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽的有效量投予到人或動物。

【0066】 [14]如[13]所述之方法，其中前述視網膜疾病為視網膜靜脈阻塞或滲出型老年性黃斑病變。

【0067】 [15]如[13]所述之方法，其中前述具有TRPV4抑制活性之化合物為[5]至[7]之任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【0068】 [16]一種具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽，其用於治療人或動物的伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病。

【0069】 [17]一種用於疾病的預防或治療中之套件，其包含上述[5]至[7]之任一項所述之化合物。

【0070】 [18]如[17]所述之套件，其包含上述[9]至[12]之任一項所述之醫藥組成物、一種以上的第二活性藥劑及容器。

【0071】 [19]一種視網膜疾病的疾病標誌物，其為具有序列號1～5中的任一個（Gene Bank ACCESSION：NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431或NM_001177428）所表示之TRPV4基因的鹼基序列中連續之至少15個鹼基之多核苷酸及/或與該多核苷酸互補的多核苷酸。

【0072】 [20]如[19]所述之疾病標誌物（maker），其在視網膜疾

病的檢測中用作探針或引子（**primer**）。

【0073】 [21]一種視網膜疾病的疾病標誌物，其為識別由前述序列號1～5所表示之胺基酸序列形成之**TRPV4**蛋白質之抗體。

【0074】 [22]如[21]所述之疾病標誌物，其在視網膜疾病的檢測中用作探針。

【0075】 [23]一種視網膜疾病的檢測方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：（a）使由被測者的活體試樣製備之**RNA**或從該**RNA**轉錄之互補多核苷酸與[19]或[20]所述之疾病標誌物結合之製程；（b）將上述疾病標誌物作為指標，測定來自與該疾病標誌物結合之活體試樣之**RNA**或從該**RNA**轉錄之互補多核苷酸之製程；（c）根據上述（b）的測定結果來判斷視網膜疾病的患病之製程。

【0076】 [24]如[23]所述之視網膜疾病的檢測方法，其中製程（c）中之視網膜疾病的患病的判斷係將對疾病標誌物之結合量增大作為指標，將對被測者獲得之測定結果與對正常者獲得之測定結果進行對比來進行。

【0077】 [25]一種視網膜疾病的檢測方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：（a）使由被測者的活體試樣製備之蛋白質與[21]或[22]所述之疾病標誌物結合之製程；（b）將上述疾病標誌物作為指標，測定與該疾病標誌物結合之來自活體試樣之蛋白質或其部分肽之製程；（c）根據上述（b）的測定結果來判斷視網膜疾病的患病之製程。

【0078】 [26]如[25]所述之視網膜疾病的檢測方法，其中製程（c）中之視網膜疾病的患病的判斷係將對疾病標誌物之結合量增大

作為指標，將對被測者獲得之測定結果與對正常者獲得之測定結果進行對比來進行。

【0079】 [27]一種抑制TRPV4基因的表達之物質的篩選方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：（a）使被測物質與能夠表達TRPV4基因之細胞接觸之製程；（b）測定接觸了被測物質之細胞的TRPV4基因的表達量，並將該表達量與未接觸被測物質之對照細胞的上述基因的表達量進行比較之製程；（c）根據上述（b）的比較結果來選擇使TRPV4基因的表達量減少之被測物質之製程。

【0080】 [28]一種降低TRPV4蛋白質的表達量之物質的篩選方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：（a）使被測物質與能夠表達TRPV4蛋白質之細胞或由該細胞製備之細胞碎片（cell fraction）接觸之製程；（b）測定接觸了被測物質之細胞或細胞碎片中之TRPV4蛋白質的表達量，並將該表達量與未接觸被測物質之對照細胞或細胞碎片中之上述TRPV4蛋白質的表達量進行比較之製程；（c）根據上述（b）的比較結果來選擇降低TRPV4蛋白質的表達量之被測物質之製程。

【0081】 [29]一種抑制TRPV4的活性之物質的篩選方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：（a）在被測物質的存在下，使TRPV4配位體與TRPV4蛋白質接觸之製程；（b）測定被測物質存在下的TRPV4配位體對TRPV4蛋白質的結合量，並將該結合量與不存在被測物質下的TRPV4配位體對TRPV4蛋白質的結合量（對照結合量）進行比較之製程；（c）根據上述（b）的比較結果來選擇與對照結合量相比降低結合量之被測物質之製程。

【0082】 [30]如[27]至[29]之任一項所述之篩選方法，其係用於探索視網膜疾病的預防或治療劑的有效成分之方法。

【0083】 [31]一種視網膜疾病的預防或治療劑，其將抑制TRPV4基因的表達之物質作為有效成分。

【0084】 [32]如[31]所述之視網膜疾病的預防或治療劑，其中抑制TRPV4基因的表達之物質藉由[27]所述之篩選方法來獲得。

【0085】 [33]一種視網膜疾病的預防或治療劑，其將抑制TRPV4蛋白質的表達量之物質或抑制TRPV4的活性之物質作為有效成分。

【0086】 [34]如[33]所述之視網膜疾病的預防或治療劑，其中抑制TRPV4蛋白質的表達量之物質或抑制TRPV4的活性之物質藉由[28]或[29]所述之篩選方法來獲得。

【0087】 將專利文獻US63017891（申請號）、PCT/JP2021/17277（申請號）、WO2013012500、WO2011119704或WO2013169396中所記載之下述各化合物方便地表示為化合物A、B、C及D。

作為TRPV4抑制藥之化合物A：(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-(3H)-酮（化合物A的英文名為(R)-6-(2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetyl)-2-(1-phenylcyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one。）、化合物B（GSK2798745，CAS號1419609-94-1）：1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈（化合物B的英文名為1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrazin-2-yl)-7-methyl-

2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-yl) methyl) -1H-benzo[d]imidazole-6-carbonitrile。)、化合物C (GSK2193874, CAS號1336960-13-4) : 3- (1,4'-雙哌啶-1'-基甲基) -7-溴-N- (1-苯基環丙基) -2-[3- (三氟甲基) 苯基]-4-喹啉甲醯胺 (化合物C的英文名為3- (1,4'-Bipiperidin-1'-ylmethyl) -7-bromo-N- (1-phenylcyclopropyl) -2-[3- (trifluoromethyl) phenyl]-4-quinolinecarboxamide。) 及化合物D (HC-067047, CAS號883031-03-6) : N- (3- (三氟甲基) 苯基) -2-甲基-1- (3-嗎啉代丙基) -5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺 (化合物D的英文名為 N- (3- (trifluoromethyl) phenyl) -2-methyl-1- (3-morpholinopropyl) -5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxamide。)

【圖式簡單說明】

【0088】 圖1係表示藉由西方墨點法 (western blott method) 對基於小鼠視網膜靜脈阻塞模型的病態形成之TRPV4通道的表達進行評價之圖。

資料以平均值 $\pm$ 標準誤差 (N=5) 表示。*P < 0.05、**P < 0.01 (對於正常 (Normal))，藉由鄧奈特氏檢定 (Dunnett's test) 來驗證。

【0089】 圖2係表示在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中將作為TRPV4抑制藥之化合物A投予到玻璃體內之後的組織學變化之圖。

尺規 (Scale bar) = 50 μ m。視網膜內核層 (Inner nuclear layer : INL)。視網膜外核層 (Outer nuclear layer : ONL)。

【0090】 圖3係表示在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中將化合物A投予到玻璃體內之後的視網膜內核層 (Inner nuclear layer : INL) 的厚

度之圖。

資料以平均值 $\pm$ 標準誤差 (N=10) 表示。##P<0.01 (對於正常)、**P<0.01、*P<0.05 (對於載劑 (Vehicle))，藉由史都登氏t-檢定 (Student's t-test) 來驗證。

【0091】圖4係表示在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中將作為TRPV4抑制藥之化合物B、C及D投予到玻璃體內之後的組織學變化之圖。

尺規=50 μ m。視網膜內核層 (Inner nuclear layer: INL)。視網膜外核層 (Outer nuclear layer: ONL)。

【0092】圖5係表示在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中將化合物B、C及D投予到玻璃體內之後的視網膜內核層 (Inner nuclear layer: INL) 的厚度之圖。

資料以平均值 $\pm$ 標準誤差 (N=10) 表示。##P<0.01 (對於正常)、**P<0.01 (對於載劑)，藉由史都登氏t-檢定來驗證。

【0093】圖6係表示使用人視網膜毛細血管內皮細胞 (Human retinal microvascular endothelial cells: HRMEC) 之化合物A的細胞滲透性之圖。

資料以平均值 $\pm$ 標準誤差 (N=4) 表示。##P<0.01 (對於對照)，藉由史都登氏t-檢定來驗證；**P<0.01 (對於VEGF)，藉由鄧奈特氏檢定來驗證；++P<0.01 (對於GSK1016790A)，藉由史都登氏t-檢定來驗證。

【0094】圖7係表示使用人視網膜毛細血管內皮細胞 (Human retinal microvascular endothelial cells: HRMEC) 之化合物B、C及D的細胞滲透性之圖。

資料以平均值 $\pm$ 標準誤差（N=4-5）表示。 $##P < 0.01$ （對於對照），藉由史都登氏t-檢定來驗證； $**P < 0.01$ （對於VEGF），藉由鄧奈特氏檢定來驗證。

【0095】 圖8係表示藉由西方墨點法對在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中將化合物A投予到玻璃體內之後的作為炎症相關因子的TNF α （Tumor Necrosis Factor：腫瘤壞死因子）的表達進行評價之圖。

資料以平均值 $\pm$ 標準誤差（N=5）表示。 $##P < 0.01$ （對於正常），藉由史都登氏t-檢定來驗證； $**P < 0.01$ （對於載劑），藉由史都登氏t-檢定來驗證。

【0096】 圖9係表示在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中將化合物A投予到玻璃體內之後的視網膜的厚度之圖。

尺規=50 μ m。視網膜內核層（Inner nuclear layer：INL）。視網膜外核層（Outer nuclear layer：ONL）。

資料以平均值 $\pm$ 標準誤差（N=5）表示。 $**P < 0.01$ （對於載劑），藉由特奇氏t-檢定（Turkey's t-test）來驗證。

【0097】 圖10係表示在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中將化合物A投予到玻璃體內之後的眼睛的血流之圖。

資料以平均值 $\pm$ 標準誤差（N=10）表示。 $**P < 0.01$ （對於載劑），藉由史都登氏t-檢定來驗證。

【0098】 圖11係表示在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中將化合物A投予到玻璃體內之後的視網膜的非灌注區域的比例之圖。尺規=50 μ m。

資料以平均值 $\pm$ 標準誤差（N=10）表示。 $**P < 0.01$ （對於載劑），藉由史都登氏t-檢定來驗證。

【實施方式】

【0099】 本說明書中引用之所有專利、專利申請及公報以及其他參考文獻，其整體藉由參照而被編入本說明書中。為了進一步完整地說明在本說明書中記載及請求之發明之日當業者公知之技術水準，該等刊行物的所有揭示內容在本申請中作為參考而被援用。

【0100】 本發明人等發現，TRPV4抑制藥不僅具有對眼疾病，尤其是對視網膜疾病的治療有效的視網膜水腫的抑制及血管滲透性亢進的抑制作用，還驚奇地發現具有認為對視覺功能的預後不良帶來影響之炎症性細胞激素的抑制、視網膜層結構的菲薄化的抑制、血流量的改善及視網膜非灌注狀態的改善之作用。

【0101】 更具體而言，視網膜疾病係伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病，亦可以為伴隨血流障礙及細胞障礙這兩者之視網膜疾病。

可以舉出選自由作為伴隨血流障礙之視網膜疾病之高血壓性視網膜病及黑朦組成之群組、或由作為伴隨細胞障礙之視網膜疾病之遺傳性視神經病變、視網膜剝離、轉移性脈絡膜腫瘤、脈絡膜黑色素瘤及脈絡膜血管瘤組成之群組、或由作為伴隨血流障礙及細胞障礙這兩者之視網膜疾病之視網膜靜脈阻塞、視網膜動脈阻塞、滲出型老年性黃斑病變、視網膜色素變性症、糖尿病性視網膜病、缺血性視神經病變及青光眼組成之群組中之疾病。前述具體的疾病係用於更好地理解本發明之疾病，並不限定本發明的範圍。

本發明化合物在需要治療視網膜疾病之患者中作為可得到優異之效果之治療劑而有用。

【0102】 具有TRPV4抑制作用之化合物可以為天然存在之化合物，亦可以為人工合成之化合物。又，可以為低分子化合物，亦可以為如蛋白質、核酸之類的高分子化合物。

【0103】 具體而言，作為高分子化合物，可以舉出與TRPV4特異性結合之抗體或肽、與激活TRPV4之配位體特異性結合之抗體或肽等。抗體可以為多株抗體，亦可以為單株抗體。又，可以為完整的抗體分子，亦可以為能夠與抗原特異性結合之抗體片段（例如，Fab、F（Ab'）₂、Fab'、Fv、scFv等）。抗體係人嵌合抗體或人源化抗體為較佳。尤其可以舉出藉由與TRPV4（抗原）結合而具有抗原原本所具有之功能或抑制活性之性質之中和抗體（抗TRPV4中和抗體）。

亦可以為抑制TRPV4的表達之反義寡核苷酸或siRNA（short interfering RNA：短干擾RNA）等、與TRPV4特異性結合之適體等、抑制導致TRPV4的激活之物理或化學刺激因子之適體等核酸藥物。

【0104】 與TRPV4特異性結合之抗體能夠將TRPV4或其片段作為抗原並藉由公知的方法來製造。對包括人之主要哺乳動物的TRPV4進行編碼之鹼基序列訊息及胺基酸序列訊息能夠從公知的資料庫（DDBJ/GenBank/EMBL等）獲取。人TRPV4亦被稱為暫態受體電位陽離子通道亞族V成員4（transient receptor potential cation channel subfamily V member 4），已知其相當於GenBank登錄號：NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431或NM_001177428（序列號1、2、3、4或5）等的鹼基序列。使用該等遺傳訊息及公知的基因重組技術製造之重組TRPV4能夠用作抗原。與TRPV4特異性結合之肽能夠按照公知的一般肽合成協議（protocol），

藉由固相合成法（Fmoc法、Boc法）或液相合成法來製造。能夠包含作為藥物而可接受之載體及添加劑等。

【0105】 與TRPV4特異性結合之適體能夠藉由被稱為SELEX（systemic evolution of ligands by exponential enrichment：系統性配位體演化）之選擇法來獲取（Biomolecular Engineering 2007_v24_p381-403）。

藉由SELEX獲得之原型適體藉由鏈長的最小化、修飾核酸的導入、PEG的附加等而製成醫藥品（Folia Pharmacol Jpn, 2016, 147：362-367）。

【0106】 當在本說明書中使用時，術語“藥學上可接受之鹽”係指醫藥品的酸或鹼或其活性代謝產物或殘留物。如當業者所公知，化合物的“鹽”能夠衍生自無機酸、有機酸、鹼或胺基酸等。作為例子，不受限定，作為無機酸，可以舉出鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、磷酸等。作為有機酸，可以舉出反丁烯二酸、順丁烯二酸、乙醇酸、乳酸、柳酸、琥珀酸、甲苯-對-磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。又，當游離的有效成分包含酸性基時，作為鹼，可以舉出碳酸鈉等（鈉、鉀等鹼金屬鹽）、碳酸鈣、氫氧化鈣、碳酸鎂、矽酸鎂、鋁酸鎂等（鈣、鎂等鹼土金屬鹽）。作為胺基酸，可以舉出天冬胺酸、谷胺酸、精胺酸等。

【0107】 在本發明中，接受預防或治療之人或動物例如包括人或其他哺乳動物。作為哺乳動物，可以舉出小鼠、大鼠、兔子、倉鼠、綿羊、猴、豬、貓、狗、牛、馬等。又，作為接觸、攝取或投予被測

物質之對象之被測生物，包括人或動物的個體、組織、細胞（包括培養細胞）等。細胞不受限定，可以舉出來自人、小鼠、大鼠等哺乳動物之細胞株或從該等的細胞株派生之細胞株、來自各種組織之原代細胞、幹細胞、ES細胞、iPS細胞。細胞係與眼相關之細胞為較佳，作為這種細胞，可以舉出視網膜細胞（感光細胞、神經細胞）、色素上皮/脈絡膜細胞等。

【0108】 在本發明中，“治療”這一術語係指逆轉、減輕、阻礙本說明書中所記載之眼疾病、障礙、症狀或這種障礙或症狀中的1個以上的徵候的進展或防止該等。又，亦包括症狀的緩和、QOL的提高。“預防”係指抑制症狀的發症。

【0109】 如當業者所理解，在本發明中，“鹵素”包括氟、氯、溴及碘。同樣地， C_{1-6} 中之1-6被定義為具有1、2、3、4、5或6之數。按照該定義，例如 C_{1-6} 烷基中之 C_{1-6} 被定義為係指具有1、2、3、4、5或6個碳之烷基。同樣地， C_{2-6} 烯基被定義為係指具有2、3、4、5或6個碳之烯基。被定義為獨立地被取代基取代之基可以獨立地被取代基取代複數次。

【0110】 在本發明中，術語“烷基”係指1～6個碳原子的直鏈飽和一價烴自由基或3～6個碳原子的分支飽和一價烴自由基，例如包括甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基（包括所有異構物）、戊基（包括所有異構物）等。

【0111】 在本發明中，術語“烷氧基”係指-O-烷基，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基（包括所有異構物）等，但並不限定於該等。

【0112】 在本發明中，術語“環烷基”係指單環式或二環式環，包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、降莰基、金剛烷基，但並不限定於該等。在本說明書中，較佳的環烷基為 C_{3-7} 單環烷基，更佳的環烷基為 C_{3-6} 單環烷基，進一步較佳的環烷基為 C_{3-5} 單環烷基。

【0113】 在本發明中，術語“芳基”係指由碳原子形成之不飽和或部分飽和的單環或二環的5～15員環。這種芳基的例子可以舉出苯基、萘基、二氫茛基（indanyl）、茛基、1,2,3,4-四氫萘基、1,2-二氫萘基、2,3-二氫-1H-茛基、環己烯基、環戊烯基、(1S,4S)-雙環[2.2.2]辛-2-烯基及(1R,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-烯基等，但並不限定於該等。在本說明書中，較佳的芳基為6～10員的不飽和芳基，更佳的芳基為6～8員的不飽和芳基。

【0114】 在本發明中，術語“雜芳基”係指可以包含1～4個選自O、N及S中之雜原子之不飽和及部分飽和的單環或二環的5～15員環，較佳為係指單環或二環的5～10員環。在本發明中，較佳的雜芳基為5～6員的單雜芳基，更佳的雜芳基為5～6員的含有N之單雜芳基。

這種雜芳基的例子並不限定於以下，可以舉出苯硫基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、異噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡吩基、吡喃基、三吩基及其N-氧化物及其S-氧化物等。

【0115】 在本發明中，術語“雜環基”包含不飽和雜環部分及飽和雜環部分這兩者，不飽和雜環部分（亦即“雜芳基”）可以舉出苯并呋

喃基、苯并呋呔基、苯并咪唑啉基、苯并咪唑基、苯并異噻唑基、苯并異呔唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并呔二唑基、苯并呔唑基、苯并呔唑基、苯并苯硫基、苯并三唑基、呋唑基、呋啉基、色滿基、噻啉基、2,3-二氧代吡啶基、呋喃基、呋呔基、呋喃并吡啶基、呋喃并吡咯基、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、咪唑并噻唑基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吡啶基、異噻啉基、異呔唑并吡啶基、異呔唑啉、異呔唑基、異噻唑基、蔡啶基、呔唑啉基、呔二唑基、呔唑基、氧雜環丁基、2-氧代吡啶基、氧代異吡啶基、酞呔基、吡唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡呔基、吡啶基、嘧啶基、噻呔基、吡啶并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡咯基、噻啉基、噻啉基、噻呔啉基、四唑并吡啶基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、苯硫基、噻吩并吡呔基、噻吩并吡唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡咯基、三唑并嘧啶基、三唑基及該等的N-氧化物及S-氧化物，但並不限定於該等。在本發明中，較佳的雜環基為可以包含1~4個選自O、N及S中之雜原子之3~6員飽和單雜環基，更佳的雜環基為5~6員飽和單雜環基。

【0116】 在本發明中，術語“烯基”係指包括乙烯基、丙烯基、1-丙烯基、2-丁烯基等（但並不限定於該等）之具有至少1個雙鍵之烴自由基。

【0117】 本發明中使用之術語“烷硫基”係指直鏈狀或分支狀的烷硫基，例如包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、二級丁硫基、三級丁硫基、戊硫基、異戊硫基、新戊硫基等。有正丁硫基、二級丁硫基、三級丁硫基、戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、正己

硫基、異己硫基、二級己硫基等。

【0118】 本發明中使用之術語“鹵代烷硫基”係指直鏈或分支之烷硫基的至少1個氫原子被鹵素原子取代之基，例如包括單氟甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基。有三氯甲硫基、三溴甲硫基、三碘甲硫基、氯氟甲硫基、五氟乙硫基、五氯乙硫基、五溴乙硫基、五碘乙硫基、2,2,2-三氯乙硫基等。

【0119】 在本發明的一實施形態中，為了診斷、預防或治療視網膜疾病，與1種以上的第二活性藥劑組合使用。

作為“第二活性藥劑”的例子，不受限定，可以使用抗VEGF藥（例如，阿柏西普（EYLEA（註冊商標）；VEGF Trap）、蘭尼單抗（LUCENTIS（註冊商標）；rhuFab V2）、貝伐珠單抗（Bevacizumab）（AVASTIN（註冊商標）；rhuMab-VEGF）、布洛賽珠單抗（brolucizumab）（BEOVU（註冊商標）；scFv）、核酸（例如，哌加他尼（MACUGEN（註冊商標）；PEG化RNA適體）及對VEGF RNA的siRNA）、VEGF抑制融合蛋白質（VEGF-Trap；例如參照US7,087,411）、VEGF受體的低分子激酶抑制劑（例如，蘇尼替尼（sunitinib）、索拉非尼（sorafenib）或帕唑帕尼（pazopanib））、視網膜循環改善藥（例如，血管舒緩素（kallidinogenase）、西洛他唑（cilostazol）或梯可匹定鹽酸鹽）、類固醇（例如，皮質類固醇、地塞米松（dexamethasone）、曲安西龍（triamcinolone）、氟新諾龍（fluocinolone）或玻璃體內類固醇植入物）、非類固醇性抗炎症藥（例如，NSAIDs、雙氯芬酸（diclofenac）、雙比苯丙酸（pranoprofen）、溴芬酸鈉（bromfenac sodium）或奈帕芬胺

(nepafenac))、前列腺素系藥(前列腺素F2 α 衍生物；例如，拉坦前列素(latanoprost)、曲伏前列素(travoprost)、他氟前列素(tafluprost)、比馬前列素(bimatoprost)之類的前列素系藥、前列鹽胺系藥、前列腺素類(prostanoid)系藥、異丙基烏諾前列酮(isopropyl unoprostone)之類的前列酮系藥)、交感神經阻斷藥(例如，順丁烯二酸噻嗎洛爾(timolol)、凝膠化噻嗎洛爾、鹽酸卡替洛爾、凝膠化卡替洛爾之類的非選擇性 β 阻斷藥、鹽酸倍他洛爾(betaxolol)之類的交感神經 β 1選擇性 β 阻斷藥、鹽酸布那唑啡(bunazosin)之類的交感神經 α 1阻斷藥、交感神經 α 2阻斷藥、鹽酸左布諾洛爾(levobunolol)、尼普地洛(nipradilol)之類的交感神經 $\alpha\beta$ 阻斷藥)、交感神經刺激藥(非選擇性刺激藥、 α 2刺激藥；例如，酒石酸氫腎上腺素、鹽酸地匹福林(dipivefrin)、溴莫尼定(brimonidine)酒石酸鹽)、副交感神經刺激藥(膽鹼促效藥、膽鹼酯酶抑制藥；例如，鹽酸匹魯卡品(pilocarpine)、溴化地斯的明(distigmine))、碳酸脫水酶抑制藥(例如，多佐胺(dorzolamide)鹽酸鹽、乙醯偶氮胺(acetazolamide)、布林佐胺(brinzolamide))、ROCK抑制藥(例如，鹽酸法舒地爾(fasudil))、鈣拮抗藥(例如，洛美利(lomerizine)鹽酸鹽)、EP2促效劑(例如，奧米帕格異丙酯(omidenepag Isopropyl))、腺苷A2a受體促效藥、血管強化·止血藥(例如，抗壞血酸、卡絡磺鈉(carbazochrome Sodium Sulfonate))、維生素B12(例如，甲鈷胺(mecobalamin))、暗適應改善藥(例如，土木像素(helenien))、鈣拮抗藥(例如，硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine))、眼底檢查藥(例如，托平卡胺

(tropicamide)、脫羥腎上腺素 (phenylephrine) 鹽酸鹽) 等。

【0120】 本發明提供TRPV4通道與伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病相關之新穎的疾病標誌物。與在正常狀態 (對照群) 的眼組織中相比，TRPV4基因其表達在伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的眼組織中上升，所以該等基因及其表達產物〔蛋白質、(聚)(寡)肽〕或抗體能夠有效地利用於視網膜疾病的闡明、診斷等。

又，本發明提供篩選對伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的預防或治療有效的藥物之方法。

【0121】 適用本發明的篩選方法之被測物質不受特別限定，例如可以舉出核酸、抗體、肽、蛋白、非肽性化合物、合成化合物、發酵產物、細胞提取液、細胞培養上清液、植物提取液、哺乳動物的組織提取液、血漿等。被測物質可以為新穎的物質，亦可以為公知的物質。該等被測物質可以形成鹽，作為被測物質的鹽，可以使用生理學上可接受之酸或鹼的鹽。

【0122】 評價具有TRPV4抑制活性之被測物質針對伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的抑制功能或恢復功能之方法：

被測物質可以為新穎的物質，亦可以為公知的物質。

係如下方法：檢測存在於從接觸、攝取或投予了被測物質之被測生物中採集之試樣中之TRPV4基因表達或功能活性，藉由將該檢測結果與對照進行比較來評價被測物質針對伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的狀態、抑制功能或恢復功能。

例如，對於存在於從被測生物中採集之試樣中之TRPV4基因，將正常被測生物的基因表達量或功能活性 (對照、安慰藥 (placebo)、

空白（blank）、僅溶劑等）與患有伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病之被測生物的基因表達量或功能活性進行對比，藉由確認其變動（增加或減少）或有無，能夠評價該被測生物的伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的狀態。

【0123】 從被測生物中採集之試樣：

在本發明中，從被測生物中採集之試樣係指從被測生物中單離或取出之活體試樣，作為這種試樣，可以舉出視網膜、視網膜色素上皮、脈絡膜等眼睛的一部分、血液等體液、其他各組織或器官的一部分、粉碎液、細胞破碎液或從該等取出之提取物。作為繼續測定時的試樣，細胞破碎液、血液等體液為較佳，當直接測定伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的狀態時，視網膜、視網膜色素上皮、脈絡膜為較佳。

【0124】 被測物質的添加濃度或攝取濃度能夠以任意的濃度進行，但以不會因該被測物質而在被測對象生物中產生毒性之濃度進行為較佳。

【0125】 在本發明中，當被測生物為細胞時，細胞的濃度不受限定，但回收細胞時能夠回收足夠的核酸濃度之濃度為較佳，最終濃度為 1.0×10^5 cells/well以上，最終濃度較佳為 5.0×10^5 cells/well以上。

【0126】 當選擇抑制TRPV4及其配位體的結合之物質時，例如能夠使用包括以下製程之篩選方法：使被測物質與TRPV4及其配位體接觸之製程；確認TRPV4及其配位體的結合之製程；及選擇抑制TRPV4及其配位體的結合之被測物質之製程。TRPV4可以為天然蛋白質及重組蛋白質中的任一種。又，可以使用TRPV4表達細胞。作為TRPV4的

配位體，可以使用作為內源性配位體之大麻素或合成化合物的TRPV4促效劑等。TRPV4的激活機制多種多樣，藉由在溫度、機械刺激、滲壓、氧化壓力或刺激性化學物質等的刺激下被激活而Ca（2+）流入。

【0127】 使被測物質與TRPV4及其配位體接觸之方法不受特別限定。例如，可以舉出準備包含TRPV4及其配位體之反應體系並向其中添加被測物質之方法。接觸時間、接觸溫度不受特別限定，只要適當選擇即可。確認TRPV4及其配位體的結合之方法不受特別限定，能夠適當選擇使用能夠確認TRPV4及其配位體的結合水準之公知的方法。例如，能夠較佳地使用ELISA法、螢光偏振法、流式細胞分析術、表面電漿子共振等。當使用ELISA法時，將TRPV4及其配位體中的任一者固相化，向其中添加另一者及被測物質而使其反應，使用適當的初級抗體及二級抗體檢測TRPV4及其配位體的結合水準即可。

【0128】 若與未接觸被測物質之對照群中之TRPV4及其配位體的結合水準相比，接觸被測物質時的TRPV4及其配位體的結合水準降低，則能夠選擇該被測物質作為目標物質。被測物質降低TRPV4及其配位體的結合水準之程度不受特別限定，例如可以為與未接觸被測物質時的兩者的結合水準相比將結合水準降低至50%以下之被測物質，亦可以為降低至25%以下之被測物質。

【0129】 當選擇抑制由於TRPV4及其配位體的結合而導致之細胞內信號轉導之物質時，例如能夠使用包括以下製程之篩選方法：向包含TRPV4表達細胞及其配位體之培養體系中添加被測物質之製程；確認TRPV4的下游的信號轉導狀態之製程；及選擇抑制由於TRPV4及其

配位體的結合而導致之細胞內信號轉導之物質之製程。作為TRPV4的配位體，可以使用作為內源性配位體之大麻素或合成化合物的TRPV4促效劑等。TRPV4的激活機制多種多樣，藉由在溫度、機械刺激、滲壓、氧化壓力或刺激性化學物質等的刺激下被激活而Ca（2+）流入。

【0130】 TRPV4表達細胞可以為表達內源性TRPV4之細胞，亦可以為表達重組TRPV4之細胞。例如，可以使用共導入TRPV4表達載體和在cAMP反應序列（CRE：cAMP-responsive element（反應元件））的下游連結有報導基因之載體之HEK293細胞。當使用導入有這種報導基因之TRPV4表達細胞時，TRPV4的下游的信號轉導狀態能夠藉由測定報導基因的表達水準來確認。報導基因只要是一般使用之報導基因，則不受特別限定，例如可以舉出對螢光素酶、β-半乳糖苷酶、β-葡萄糖醛酸酶、氯黴素乙醯轉移酶、鹼性磷酸酶、過氧化酶、綠螢光蛋白（GFP）等進行編碼之基因。

【0131】 若與未接觸被測物質之對照群中之報導基因的表達水準相比，接觸了被測物質時的表達水準降低，則能夠選擇該被測物質作為目標物質。被測物質降低報導基因的表達水準之程度不受特別限定，例如可以為與未接觸被測物質時的表達水準相比將表達水準降低至50%以下之被測物質，亦可以為降低至25%以下之被測物質。

【0132】 在本發明中，作為接觸、攝取或投予的投予形態，可以舉出經口投予、眼內局部投予（點眼投予、結膜囊內投予、玻璃體內投予、結膜下投予、特農氏囊下投予等）、靜脈內投予、腹腔投予、經皮投予等，根據需要，能夠適當選擇使用作為藥物而可接受之添加

劑並製劑化為適合於投予形態之劑型。若對象為細胞，則係指向培養液中添加被測物質。

【0133】作為投予劑型，在口服劑的情況下，可以舉出片劑（tablet）、膠囊劑、顆粒劑、粉末劑等，作為非口服劑，可以舉出注射劑、點眼劑、眼軟膏、插入劑等。

【0134】關於作為醫藥而可接受之組成物中使用之載體，可以舉出作為製劑材料而慣用之各種有機或無機載體物質，例如可以舉出固體製劑中之賦形劑、崩解劑、黏合劑、流動化劑、潤滑劑等或液狀製劑中之溶劑、助溶劑、懸浮劑、等滲劑（tonicity agent）、緩衝劑、無痛化劑等。進而根據需要，使用防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑等添加劑。

【0135】例如，在片劑、膠囊劑、顆粒劑、粉末劑等的情況下，根據需要，能夠適當選擇使用以下化合物來製劑化：乳糖、葡萄糖、D-甘露醇、無水磷酸氫鈣、澱粉、蔗糖等賦形劑；羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、澱粉、部分 α 化澱粉、低取代度羥丙基纖維素等崩解劑；羥丙基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯橡膠、澱粉、部分 α 化澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇等黏合劑；硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、含水二氧化矽、硬化油等潤滑劑；精製白糖、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮等塗層劑；對羥基苯甲酸乙酯、氯丁醇、苯甲醇、脫氫乙酸鈉、山梨酸等防腐劑；亞硫酸鈉、抗壞血酸等抗氧化劑；食用色素（例如，食用紅色2號或3號、食用黃色4號或5號等）、 β -胡蘿蔔素等著色劑；糖精鈉、甘草二鉀等甜味劑；檸檬酸、

阿斯巴甜（aspartame）、抗壞血酸、薄荷腦等調味劑等。

例如，在液狀製劑的情況下，根據需要，能夠適當選擇使用以下化合物來製劑化：純淨水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油等溶劑；丙二醇、D-甘露醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等助溶劑；苯紮氯銨（benzalkonium chloride）、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、丙二醇、聚維酮、甲基纖維素、單硬脂酸甘油酯等懸浮劑；苯甲醇等無痛化劑等。

【0136】注射劑根據需要能夠適當選擇使用以下化合物來製劑化：氯化鈉等等滲劑；磷酸鈉等緩衝劑；聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯等界面活性劑；甲基纖維素等增黏劑等。

【0137】點眼劑根據需要能夠適當選擇使用以下化合物來製劑化：氯化鈉、濃甘油等等滲劑；磷酸鈉、乙酸鈉等緩衝劑；聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯、聚乙二醇 40 硬脂酸酯（polyoxyl 40 stearate）、聚氧乙烯硬化蓖麻油等界面活性劑；檸檬酸鈉、依地酸鈉等穩定劑；殺藻胺、對羥苯甲酸酯（paraben）等防腐劑等。其pH只要在眼科用製劑可接受之範圍內，則沒有特別問題，較佳為pH4～8，進一步較佳為pH5～7。作為pH調節劑，可以使用普通的pH調節劑，例如氫氧化鈉及/或鹽酸。

【0138】眼軟膏能夠使用白色凡士林、液體石蠟等通用之基劑來製劑化。

【0139】插入劑能夠適當選擇使用羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧基乙基聚合物、聚丙烯酸等生物降解性聚合物來製劑化，根據需要能夠適當選擇使用賦形劑、黏合劑、穩定劑、pH調節劑

等。

【0140】眼內植入物用製劑能夠適當選擇使用聚乳酸、聚乙醇酸、乳酸·乙醇酸共聚物、羥丙基纖維素等生物降解性聚合物來製劑化，根據需要能夠適當選擇使用賦形劑、黏合劑、穩定劑、pH調節劑等。

【0141】樹脂容器的材料較佳為本質上由聚乙烯形成。容器材料可以含有聚乙烯以外的少量的其他材料，例如聚丙烯、聚對苯二甲酸乙二醇酯、聚氯乙烯、丙烯酸樹脂、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯及尼龍6。前述材料的量較佳為不超過所有容器材料的約5~10%。聚乙烯根據其密度分類為幾種類型，亦即，低密度聚乙烯（LDPE）、中密度聚乙烯（MDPE）、高密度聚乙烯（HDPE）等，該等聚乙烯包含於該發明中。較佳的聚乙烯為LDPE。

【0142】用於裝填並儲存本發明的水性點眼液之容器包含容易使用之適合於局部點眼遞送之所有容器形態。其結果，容器可以選自由單一單位用量形態或多用量形態的例如瓶、管、安瓿、移液器及流體分配器組成之群組。依本發明的較佳的實施形態，水性點眼液係單一用量或單位用量形態。

【0143】本發明的點眼液用容器較佳為利用擠壓吹塑成形法（Extrusion blow molding method）來製造。例如，與為了製造聚乙烯多用量瓶而一般使用之射出吹塑成形相比，擠壓吹塑成形使得容器的內表面變得光滑。與藉由射出吹塑成形來製造之聚乙烯容器相比，光滑的內表面使得聚乙烯容器內的藥劑的化學穩定性變得更良好。再者，若使用單一用量容器，則單一用量容器由於在成形程序中藉由熱

被滅菌而無需進一步對容器進行滅菌，從而還改善單一用量容器內的藥劑的穩定性（參照EP 1 825 855及EP 1 349 580）。一般而言，藉由吹塑成形法製造之單位用量點眼容器具有約1mL的容積，填充約0.2～0.5mL的溶液。已知該容器有多種多樣的形狀。典型例可以在US 5,409,125及US 6,241,124中查看。

【0144】為了本發明的目的，單位用量容器為較佳，但本發明的水性點眼液即使在用於分配微量的無菌流體之流體分配器內或水性點眼液與本質上由聚乙烯形成之容器材料接觸之任何其他容器類型內部，亦處於可溶、穩定且生物學上可利用的狀態。該流體分配器例如揭示於US 5,614,172。

【0145】未放入防腐劑之本發明的水性點眼液包括單位用量移液器及分配器，因此能夠在上述適當的容器內於室溫下儲存。

【0146】作為本發明的實施形態之一，係一種水性點眼液，其在本質上由聚乙烯形成之容器內包含0.0001～0.01%（w/v）的化合物或其藥理學上可接受之鹽的有效成分、0.05～0.5%（w/v）的非離子性界面活性劑及0.005～0.2%（w/v）的穩定劑，且實質上不包含防腐劑，且根據需要包含常用於點眼液之緩衝劑、pH調節劑及等滲劑。

【0147】本發明化合物的投予量可以根據劑型、患者的症狀、年齡、體重等來適當選擇。例如，在經口投予的情況下，能夠每天分為1～數次投予0.01～5000mg，較佳為0.1～2500mg，特佳為0.5至1000mg。在注射劑的情況下，能夠每天分為1～數次投予0.00001～2000mg，較佳為0.0001～1500mg，特佳為0.001～500mg在點眼劑的情況下，能夠每天分為1～數次點滴0.00001～10%（w/v），較佳為

0.0001～5%（w/v），特佳為0.001～1%（w/v）。在眼軟膏劑的情況下，能夠塗佈含有0.0001～2000mg者。在插入劑或眼內植入物用製劑的情況下，能夠插入或植入含有0.0001～2000mg者。

【0148】本發明亦能夠將各藥劑組成物組合為套件形式。該套件通常包含例如分隔式瓶或分隔式箔包裝（foil packet）之類的用於含有各組成物之容器，但亦可以將各組成物包含於單一非分隔式容器中。在較佳為將各成分以不同之投予形式（例如，經口和非經口）投予之情況、以不同之投予間隔投予各成分之情況、或需要滴定由處方醫師組合之各成分之情況下，套件形式特別有用。

【0149】這種套件的1例包括所謂的鼓泡包裝（blister pack）。鼓泡包裝在包裝行業中為眾所周知，在製藥的單位投予形式（片劑、膠囊等）的包裝中廣泛使用。鼓泡包裝一般較佳為由被透明的塑膠材料泊覆蓋之比較硬質材料的薄片形成。在包裝程序中，在該塑膠箔中形成凹陷。該等凹陷具有待包裝之各片劑或膠囊的尺寸及形狀。接著，將片劑或膠囊放入凹陷中，且在與形成有凹陷之方向相反之箔面上，將比較硬質材料的薄片相對於塑膠箔進行密封。其結果，片劑或膠囊被密封於該塑膠箔與該片之間的凹陷中。較佳地，片的強度係藉由在凹陷部位處用手向凹陷施加壓力，以使在片上形成開口，從而能夠將片劑或膠囊從鼓泡包裝中取出之強度。接著，能夠通過前述開口取出片劑或膠囊。

【0150】又，亦能夠以在注射器容器中預先填充有藥劑之套件產品（預填充注射器）供給。

[實施例]

【0151】 以下，舉出比較例、實施例對本發明進一步詳細說明，但該等並不限定本發明，而是代表例。

【0152】 式（1）的化合物為 US63017891（申請號）或 PCT/JP2021/17277（申請號）中所記載之TRPV4抑制藥。

【0153】 式（1）的化合物能夠藉由公知的方法或本身公知的方法來容易製造。例如，能夠藉由以下所示之製造方法來製造。（下述製造方法的式（I）對應於上述式（1）。）

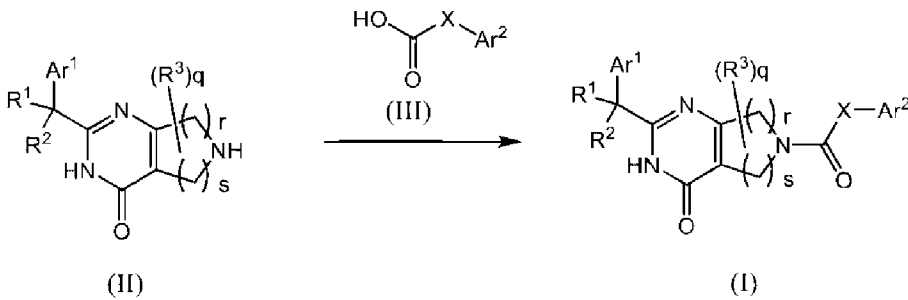
【0154】 式（I）所表示之所有化合物能夠藉由以下所示之一般方法中所記載之步驟或該等的常規變更來製備。

【0155】 在以下一般方法中，只要沒有特別明記，則取代基（ R^1 、 R^2 、 R^3 、 q 、 r 、 s 、 Ar^1 、 Ar^2 及 X ）如在前面對式（I）的化合物所定義。以下一般合成法中之所有起始材料已市售，或者，在中間合成部分若沒有特別明記，則能夠藉由當業者已知之先前方法來獲得。

【0156】 一般合成

方案1：經由式（II）的化合物之式（I）的化合物的合成

[化學式12]



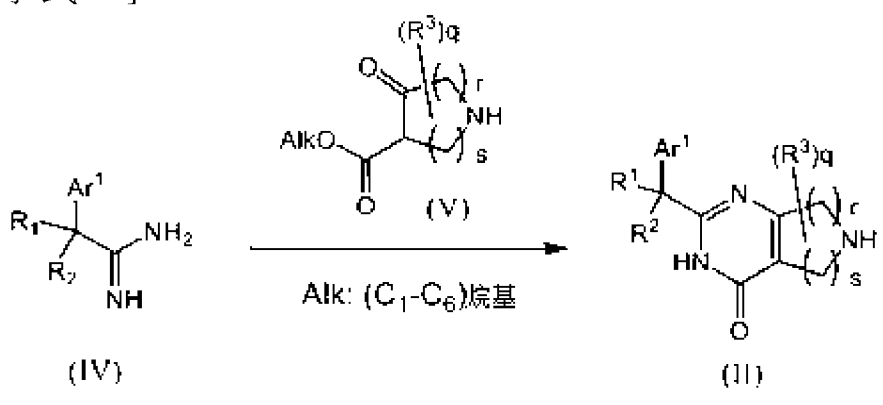
【0157】 在該方案1中，於惰性溶劑中，在偶合試劑的存在下或不存在下，使式（II）的胺化合物與式（III）的酸化合物或酸氯化物偶合反應，藉此能夠製備式（I）的醯胺化合物。該反應亦能夠經由被激活之羧基衍生物來進行。作為適當的偶合試劑，係在肽合成中典

型地使用之偶合試劑，例如可以舉出光氣、三光氣、氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯、疊氮磷酸二苯酯（DPPA）、疊氮磷脂二乙酯（DEPC）、碳二亞胺系縮合劑、咪唑系縮合劑、磷系縮合劑、脲（uronium）系及胍（guanidinium）系縮合劑、其他偶合試劑等。反應能夠在1-羥基苯并三唑（HOBt）、1-羥基-7-氮雜苯并三唑（HOAt）、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、三乙胺等鹼的存在下進行。反應通常在溶劑的存在下進行。所使用之溶劑只要係對反應或試劑不帶來壞影響且能夠在一定程度上溶解試劑者，則沒有特別限制。作為適當的溶劑的例子，可以舉出丙酮、硝基甲烷、DMF、NMP、環丁砜、DMSO、2-丁酮、乙腈、DCM、二氯乙烷、氯仿等鹵化烴、THF、1,4-二噁烷等醚類。該反應能夠在寬範圍的溫度下進行。一般而言，在-20℃（℃為攝氏，以下相同）至100℃下進行反應較方便。反應所需時間根據很多因素，尤其反應溫度、所使用之試劑或溶劑的性質而大不相同。當在上述較佳的條件下進行反應時，通常為5分鐘～1週。又，亦能夠使式（II）的化合物與草醯氯、磷醯氯、亞硫醯氯等鹵化劑反應而轉化為醯基鹵化物衍生物。接著，使所獲得之醯基鹵化物衍生物如上述那樣與式（II）的胺化合物反應，從而能夠提供式（I）的化合物。使用手性管柱，將消旋物（racemate）的式（I）的化合物分離為光學活性體。例如，向包含Daicel Chiralpak AD-H、AS-H、IA、IB、IC、Daicel Chiralcel OJ-H、OD-H、OK、OG、OA、OC、OB-H之手性管柱中，例如在0℃至40℃的溫度下使用包含乙醇胺、丁胺、二乙胺、甲酸、乙酸、三氟乙酸（但不限定於該等）之添加劑來作為包含正己烷、EtOAc、EtOH、異丙醇、乙腈、1,4-二噁烷、THF、MeOH、甲

基三級丁基醚、DCM作為洗提液（**eluant**）之添加劑。

【0158】 方案2：經由式（IV）的化合物之式（II）的化合物的合成

[化學式13]

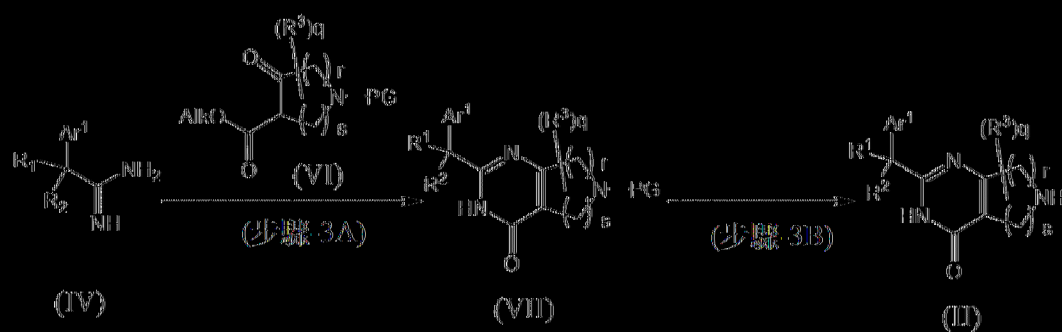


【0159】 在該方案2中，於惰性溶劑中，在鹼的存在下，使式（V）的化合物與式（IV）的脒化合物環化反應，藉此能夠製備對應之式（II）的胺衍生物。

【0160】 在本方案2中，於甲醇、乙醇、三級丁醇等有機溶劑中，在甲醇鈉、乙醇鈉、三級丁醇鉀、碳酸鉀等適當的鹼的存在下，例如使式（V）的化合物與式（IV）的脒化合物反應，藉此能夠製備式（II）的化合物。典型地，使1.0當量的脒（IV）與1.0~1.1當量的化合物（V）及1.0~4.5當量的甲醇鈉於甲醇中在常溫至回流條件的範圍內反應。

【0161】 方案3：經由式（IV）的化合物之式（II）的化合物的合成

[化學式14]



[0162] PG 為苄基、三級丁基胺甲酰基 (Boc)、苄基胺甲酰基 (Cbz)、乙基胺甲酰基等適當的保護基的簡稱。 Alk 為 C_{1-6} 烷基。

在該方案3中，於惰性溶劑中，在鹼的存在下，使式 (VI) 的N-保護之化合物與式 (IV) 的胺化合物環化反應之後，使式 (VII) 的N-保護之化合物脫保護，藉此能夠製備式 (II) 的對應之胺衍生物。

[0163] 在步驟 3A中，能夠利用方案2中所記載之方法，由式 (IV) 的胺化合物和式 (VI) 的N-保護化合物製備式 (VII) 的化合物。

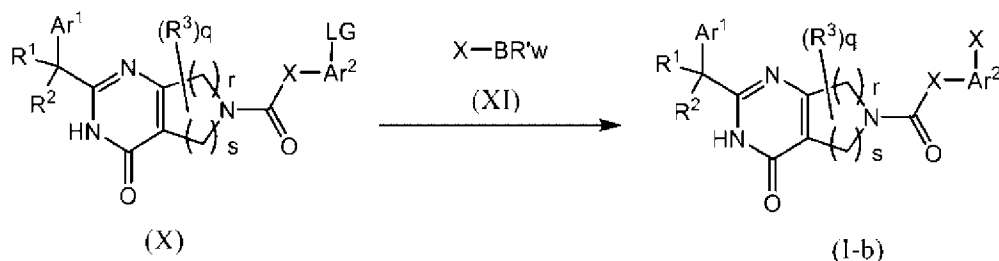
[0164] 在步驟 3B中，使用T.W.Greene及P.Wutz的“Protecting Groups in Organic Synthesis”中所記載之標準方法論，使式 (VII) 的化合物脫保護，藉此能夠製備式 (II) 的化合物。更具體而言，當 PG 為Boc時，典型地，於二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二噁烷等適當的溶劑中，用4M至6M的鹽酸或三氟乙酸等適當的酸在環境溫度下將式 (VII) 的化合物處理1至18小時。當 PG 為苄基胺甲酰基時，典型地，使式 (VII) 的化合物於乙醇等溶劑中使用適當的鈦觸媒在氣氛中反應。又，能夠於乙醇等溶劑中，在木炭上的10%鈦等適當的金屬觸媒的存在下，使用1-甲基-1,4-環己二烯等適當的氫原子轉移 (hydrogen atom transfer) 試劑，由式 (VII) 的化合物製備式 (II) 的化合物。或者，亦能夠利用48%的溴化氫水在環境溫度下將式

烷基鹵化銨及苄基三甲基氯化銨等苄基三烷基鹵化銨。反應能夠在-78℃至150℃的溫度下進行。反應時間一般為5分鐘至96小時。

【0168】 在步驟-4B中，能夠使用文獻中所記載之方法，由式（IX）的化合物製備式（IV）的化合物。（例如，“Eur. J. Med. Chem. 1981, 16, 175”或“Tetrahedron Letters 1995, 36, 8761”。）典型地，在飽和乙醇性氯化氫水溶液中攪拌式（IX）的化合物，並且用飽和乙醇性氨水溶液處理所獲得之混合物。又，能夠在由三甲基鋁和氯化銨製備之試劑（甲基氯化鋁（Methylchloroaluminum））的存在下，於甲苯等適當的有機溶劑中在80℃下反應18小時而由式（IX）的化合物製備式（IV）的化合物。

【0169】 方案5：經由式（X）的化合物之式（I-b）的化合物的合成

[化學式16]



【0170】 在該方案5中，LG表示O-三氟甲磺酸酯、O-甲苯磺酸酯、O-甲磺酸酯、碘、溴或氯等的適當的脫離基（Leaving Group的簡稱），金屬試劑（XI）的X例如選自（C₁-C₁₀）烷基、（C₁-C₁₀）烯基、（C₃-C₁₀）環烷基、（C₃-C₁₀）環烯基、芳基及未取代或具有取代基之雜芳基衍生物，但並不限定於該等。於有機溶劑或水-有機共溶劑混合物中，在適當的過渡金屬觸媒的存在下、鹼的存在或不存在下、交叉偶合條件下，使式（X）的化合物與式（XI）的硼酸（或硼酸酯）

化合物交叉偶合反應，藉此能夠製備式 (I-b) 的化合物。在 $R'wB$ 的表示中， R' 係指 OH 、 O -低級烷基或氟， w 為 2 或 3， B 為硼原子。作為取代基的具體表示，記載有 $B(OH)_2$ 、 $B(O\text{-低級烷基})_2$ 、 $B(\text{低級烷基})_2$ 、三氟硼酸鉀 (BF_3^-) (BF_3K)，但在 $B(O\text{-低級烷基})_2$ 的情況下，可以在低級烷基之間形成環狀的環。

【0171】 作為適當的過渡金屬觸媒的例子，可以舉出以下者。可以舉出：四（三苯基膦）鈀（0）、雙（三苯基膦）氯化鈀（II）、銅（0）、乙酸銅（I）、溴化銅（I）、氯化銅（I）、碘化銅（I）、氧化銅（I）、三氟甲磺酸銅（I）、乙酸銅（II）、溴化銅（II）、氯化銅（II）、碘化銅（II）、氧化銅（II）、三氟甲磺酸銅（II）、乙酸鈀（II）、氯化鈀（II）、雙（乙腈）二氯化鈀（II）、雙（二亞苄基丙酮）鈀（0）、三（二亞苄基丙酮）二鈀（0）、[1,1'-雙（二苯基膦基）二茂鐵]二氯化鈀（II）。

【0172】 作為適合於無水溶劑與水-有機共溶劑的混合物之有機溶劑的例子，可以舉出以下者。可以舉出：THF；1,4-二噁烷；DME；DMF；乙腈；甲醇、乙醇等醇類；DCM、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等鹵化烴類；二乙醚等。本反應能夠在氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、磷酸鉀等鹼的存在下或不存在下進行。該反應能夠在適當的添加劑的存在下實施。

【0173】 作為這種添加劑的例子，可以舉出三苯基膦、三-三級丁基膦、1,1'-雙（二苯基膦基）二茂鐵、三-2-呋喃基膦、三-鄰甲基膦、2-（二氯己基膦基）聯苯、三苯基胂、四丁基氯化銨、四丁基氟化銨、乙酸鋰、氯化鋰、三乙胺、甲醇鉀、甲醇鈉、氫氧化鈉、碳

酸銨、磷酸三鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碘化鈉等。反應一般係0℃至200℃為較佳。反應時間一般係5分鐘至96小時為較佳。在另一情況下，反應能夠於惰性溶劑中，在鹼的存在下，在微波系統中進行。反應一般能夠在100℃至200℃範圍的溫度下進行。反應時間一般為10分鐘至3小時。

【0174】 製備化合物時的較佳的條件例如如下。

1) 起始原料 (1.0eq)、硼酸衍生物 (1.0~3.0eq)、乙酸鈣 (II) (0.2eq)、三苯基膦 (0.4eq)、1,4-二噁烷飽和碳酸氫鈉水溶液 (1:1v/v)、反應溫度·時間：100~150℃、1~6小時或微波 (100~150℃、10分鐘~1小時)。

2) 起始原料 (1.0eq.)、硼酸衍生物 (1.0~3.0eq.)、Pd (amphos) Cl₂ (0.1~0.5eq.)、碳酸鉀 (2.0~4.0eq.)、1,4-二噁烷-水 (1:1~3:1v/v)、反應溫度·時間：80~150℃、1~6小時或微波 (100~150℃、10分鐘~1小時)。

3) 起始原料 (1.0eq.)、硼酸衍生物 (1.0~3.0eq.)、Pd (PPh₃)₄ (0.1~0.5eq.)、碳酸鉀 (2.0~4.0eq.)、DMF、反應溫度·時間：80~150℃、1~6小時或微波 (100~150℃、10分鐘~1小時)。

【0175】 除了上述Suzuki-Miyaura交叉偶合以外，亦能夠使用代替R'^wB取代基而使用了三烷基錫之Still交叉偶合反應、或代替R'^wB取代基而使用了作為鹵素可以舉出氯、溴、碘之鋅-鹵素之Negishi偶合反應等。

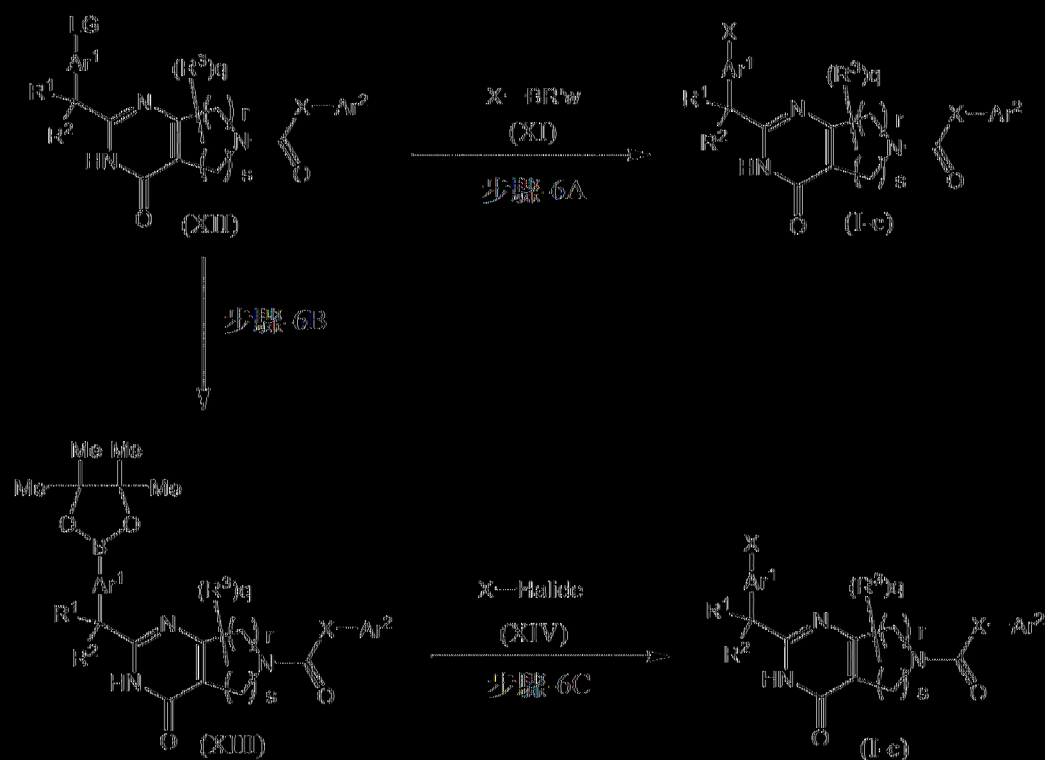
【0176】 在上述交叉偶合條件下，藉由Sonogashira反應，由式 (XI) 的化合物和代替式 (XI) 的化合物而被取代之乙炔基衍生物合

成式 (Ib) 的乙炔基化合物。

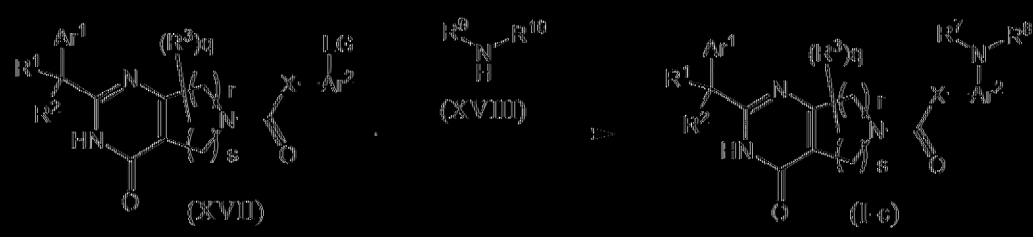
代替式 (XI) 的化合物而使用氰化鋅，在上述交叉偶合條件下合成式 (Ib) 的氰基衍生物。

[0177] 方案6：經由式 (XII) 的化合物之式 (Ic) 的化合物的合成

[化學式 17]



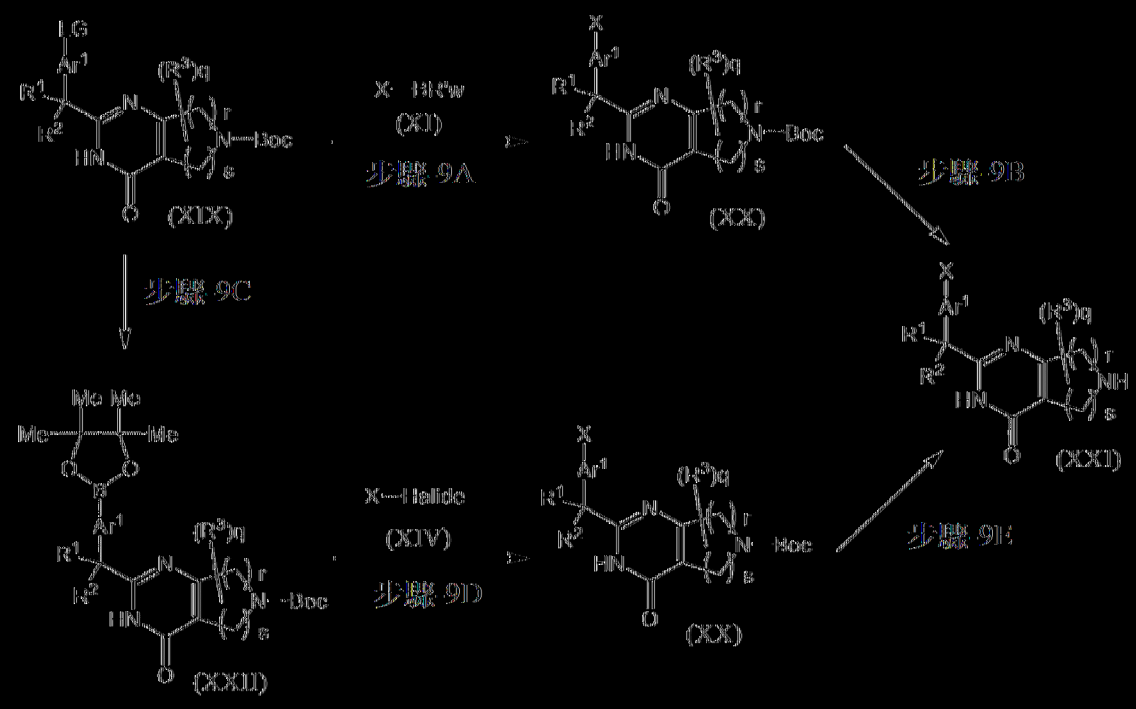
[0178] 在方案6中，能夠按照方案5的一般合成，藉由式 (XII) 的化合物與式 (XI) 的硼酸（或硼酸酯）化合物的交叉偶合反應製備式 (Ic) 的化合物。再者，亦能夠藉由相同之交叉偶合反應，由式 (XIV) 的鹵化物化合物和從式 (XII) 的鹵化物化合物轉化之式 (XIII) 的硼酸（或硼酸酯）化合物製備式 (Ic) 的化合物。典型地，能夠藉由式 (XII) 的化合物與雙（頻哪醇基）二硼（bis（pinacolato）diboron）的交叉偶合反應，在乙酸鉀的存在下，於1,4-二噁烷等適當的溶劑中，使[1,1'-雙（二苯基膦基）二茂鐵]二氯鉀



[0184] 在本方案8中，能夠藉由式 (XVII) 的化合物與胺 (HNR⁹R¹⁰) (XVIII) 的取代反應，製備式 (Ic) 的化合物。典型地，於四氫呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙醯胺或1-甲基-2-吡咯啉酮等適當的溶劑中，在環境溫度或高溫下添加所需之1級或2級胺 (HNR⁹R¹⁰) (XVIII)，藉此能夠製備式 (Ic) 的化合物。為了提高反應速度，可以使用微波。

[0185] 方案9：經由式 (XIX) 的化合物之式 (XXI) 的化合物的合成

[化學式20]

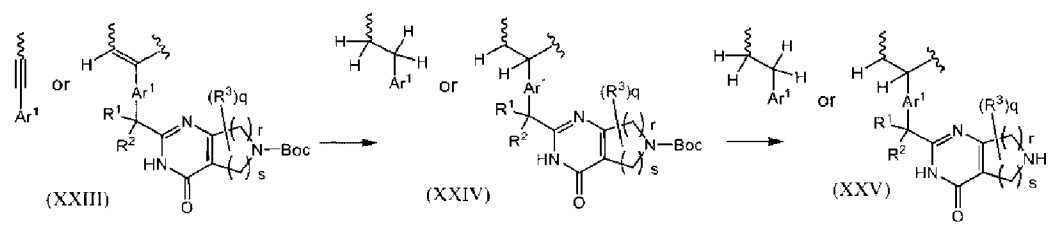


[0186] 在本方案9中，能夠按照與方案5中所說明的相同之一般合成法，製備式 (XX) 的N-Boc衍生物。藉由通式 (XIX) 的化合物與通式 (XII) 的硼（或硼酸酯）化合物的交叉偶合反應，能夠製備通

式 (XX) 的化合物。再者，通式 (XX) 的化合物亦能夠藉由式 (XIV) 的鹵化物化合物與由式 (XIX) 的化合物轉化之式 (XXII) 的硼酸酯化合物的相同之交叉偶合反應來製備。最後，按照方案3的 N-Boc 脫保護條件，通式 (XX) 的 N-Boc 化合物能夠轉化為通式 (XXI) 的 N-H 化合物。

【0187】 方案10：經由式 (X) 的化合物之式 (XII) 的化合物的合成

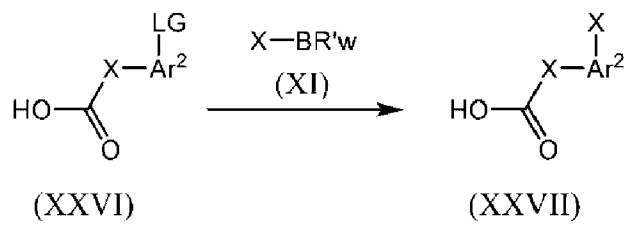
[化學式21]



【0188】 當式 (XX) 的上述X部位如式 (XXIII) 那樣包含不飽和或三重鍵的一部分時，於甲醇，乙醇，THF等溶劑中，在氫氣和5~10%的碳上的鈀，碳上的氫氧化鈀，氧化鉑 (IV) 等適當的金屬觸媒的存在下進行氫化反應，藉此能夠將式 (XXIII) 的化合物轉化為式 (XXIV) 的飽和化合物。最後，按照方案3的 N-Boc 脫保護條件，式 (XXIV) 的 N-Boc 化合物能夠轉化為式 (XXV) 的 N-H 化合物。

【0189】 方案11：經由式 (XXVI) 的化合物之式 (XXVII) 的化合物的合成

[化學式22]



【0190】 在該方案11中，能夠按照與方案5中所說明的相同之一

基如在上述中對式(I)的化合物所定義。起始物質已市售，或者藉由當業者已知之方法由市售的物質製成。

因此，上述式(1)的化合物能夠按照方案1至13，藉由本身公知的方法或適當組合該等來容易製造。

【0196】 式(2)、(3)或(4)的化合物能夠使用本技術領域中公知的方法(例如，WO2013012500、WO2011119704、WO2013169396等)來製備。

作為式(2)、(3)或(4)的各化合物的較佳的例子，有時方便地表示為化合物B、C及D。

化合物B(GSK2798745)：1-((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

化合物C(GSK2193874)：3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；及

化合物D(HC-067047)：N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-嗎啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺。

【0197】 將文獻中所記載之作為反義寡核苷酸之5'-CATCACCAGGATCTGCCATACTG-3'(序列號6)方便地表示為化合物E(Behavioural Brain Research, 2010, 208: 194-201)。將作為siRNA之5'-UCUACCAGUACUAUGGCUUd(TT)-3'(序列號7)；3'-d(TT)AGAUGGUCAUGAUACCGAA-5'(序列號8)方便地表示為化合物F(Gut, 2010, 59: 481-488)。

[實施例1]

【0198】 TRPV4抑制活性（體外（in vitro））：

對表達了人TRPV4通道之細胞中添加Ca（2+）感受性螢光色素Fluo-4（Invitrogen，USA），添加試驗化合物之後，添加低滲緩衝液（90mM D-甘露醇及1.26mM CaCl₂的蒸餾水溶液），並使用FDSS裝置（Hamamatsu Photonics K.K.，日本），將低滲誘導性激活的抑制作為細胞內鈣的變化而測定了TRPV4通道的抑制活性。IC₅₀為3μM以下。

[實施例2]**【0199】 玻璃體內投予後的眼球組織中的藥物濃度：**

將TRPV4抑制藥或MaQaid（註冊商標）投予到小鼠的玻璃體內，在投予1小時後及/或24小時後，在麻醉下從後腔靜脈及腹主動脈放血而讓小鼠安樂死，並摘除眼球。使用LC/MS/MS法測定眼球組織中的藥物濃度。又，有時藉由與上述相同之方法，使用兔子來進行測定。

【0200】 TRPV4抑制藥在投予1小時後及/或投予24小時後殘存於眼球組織中。較佳地，與作為指標而投予之MaQaid（註冊商標）在眼球組織中的濃度相比，以高濃度殘存。

【0201】 作為眼中伴隨血流障礙及細胞障礙之眼疾病模型，例如可以舉出以下試驗。

[實施例3]**【0202】 小鼠視網膜靜脈阻塞模型的病態形成：**

在8週齡雄性ddY小鼠的肌肉內投予克他明（ketamine）（120mg/kg）及甲苯噻吡（xylazine）（6mg/kg）的混合麻醉液來實施麻醉。其後，將作為光增感劑之孟加拉玫瑰紅（rose bengal）

(20mg/kg) 0.15mL投予到尾靜脈內，藉由向距離小鼠右眼的視神經盤3個盤直徑之靜脈照射雷射(波長532nm)而使視網膜靜脈阻塞，從而形成病態。雷射照射中使用眼底攝影裝置Micron4 (Phoenix Research lab.,CA, USA)的附屬裝置，在既定的雷射照射條件下(波長532nm，光斑尺寸50μm，照射時間5秒，雷射輸出50mW)，對1根靜脈進行10次至15次的雷射照射而使其阻塞。還準備未進行雷射照射之正常狀態的小鼠。

血管阻塞0.5、1、3、7天後，藉由頸椎脫位讓小鼠安樂死之後，摘除眼球，分離視網膜，藉由西方墨點法對TRPV4通道的表達變化進行評價。

【0203】 將結果示於圖1。就血管阻塞0.5、1、3、7天後的小鼠視網膜靜脈阻塞模型中之TRPV4通道的表達而言，與正常狀態的小鼠相比，從0.5天後至7天後為止，2~3倍的表達的增加在持續。

[實施例4]

【0204】 對視網膜靜脈阻塞的組織學評價：

藉由與實施例3相同之方法，向小鼠眼睛的靜脈照射雷射(波長532nm)，藉此使視網膜靜脈阻塞。

【0205】 照射雷射後，立即進行TRPV4抑制藥的投予，照射24小時後摘除眼球，製作視網膜組織病理標本。進行HE(蘇木精-伊紅)染色，並測定視網膜內核層(Inner nuclear layer: INL)的厚度。除此以外，根據需要，有時進行其他染色(TUNEL染色等)，並進行分析。

TRPV4抑制藥的投予藉由玻璃體內投予(局部投予)來實施。事

先進行投予用溶液的條件研究來確定玻璃體內投予濃度。但是，當滿足能夠進行全身投予之條件時，有時在群構成中列入全身投予。玻璃體內投予為單次2 μ L/眼，關於全身投予，在另行研究之後確定投予次數和投予量。

【0206】就群構成而言，

- 正常（左眼）+載劑的玻璃體內投予群
- 病態（右眼）+載劑的玻璃體內投予群
- 病態（右眼）+TRPV4抑制藥的玻璃體內投予（高劑量（High dose））群
- 病態（右眼）+TRPV4抑制藥的玻璃體內投予（中等劑量（Middle dose））群

除了上述群構成以外，鑑於事先研究的結果，將以下（1）、（2）中的任一群列入在內。

·選擇項（1）：

病態（右眼）+TRPV4抑制藥的玻璃體內投予（低劑量（Low dose））群

·選擇項（2）：

病態（右眼）+載劑的全身投予群

病態（右眼）+TRPV4抑制藥的全身投予群

【0207】在本說明書中，有時以抑制率表示效果。抑制率係表示實驗群在多大程度上能夠抑制由對照群引起之數值的變化量（增加量或減少量）之指標，以百分率（%）等表述。

【0208】藉由與實施例3相同之方法，在使視網膜靜脈阻塞之小

鼠視網膜靜脈阻塞模型中，以由血管阻塞引起之水腫為原因，視網膜內核層（Inner nuclear layer：INL）的厚度增加。將2 μ L的TRPV4抑制藥（25 μ M、250 μ M）或載劑單次投予到玻璃體內後，評價TRPV4抑制藥可否使該視網膜水腫恢復。

【0209】與載劑群相比，基於TRPV4抑制藥之對於視網膜內核層（INL）的厚度增加的抑制率通常為30%以上，較佳為50%以上，更佳為70%以上，最佳為90%以上。

將TRPV4抑制藥為化合物A：(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮時的結果示於圖2及圖3。藉由在玻璃體內單次投予化合物A（25 μ M、250 μ M），對於視網膜內核層（INL）的厚度增加，能夠確認到顯著的抑制。藉由在玻璃體內投予化合物A的25 μ M及250 μ M，對於視網膜內核層（INL）的厚度增加的抑制率分別為40%及76%，視網膜水腫明顯得到抑制。

【0210】將TRPV4抑制藥為化合物B、C及D時的結果示於圖4及圖5。

各化合物B、C及D為下述所示之化合物。

化合物B（GSK2798745）：1-((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

化合物C（GSK2193874）：3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺；及

化合物D（HC-067047）：N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-

(3-嗎啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺。

【0211】在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中，將化合物B、C及D分別以250 μ M投予到玻璃體內。與載劑群相比，對於視網膜內核層（INL）的厚度增加的抑制率分別為62%、59%及64%。藉由TRPV4抑制藥的投予，視網膜水腫明顯得到抑制。

[實施例5]

【0212】使用人視網膜毛細血管內皮細胞（Human retinal microvascular endothelial cells：HRMEC）之細胞滲透性的評價：

將人視網膜毛細血管內皮細胞（Human retinal microvascular endothelial cells：HRMEC）以 1.0×10^5 cells/mL的密度接種在Transwell插入物上。每隔1天更換培養基，將細胞培養7天。使用測定裝置及杯形狀的電極（Endohm-6；World Precision Instruments，USA）測定穿內皮式電阻（Transendothelial electrical resistance；TEER）。向細胞中添加TRPV4抑制藥（最終濃度：1 μ M、10 μ M）或評價用緩衝液（buffer），1小時後，添加VEGF（最終濃度：10ng/mL）或作為TRPV4促效劑之GSK1016790A（最終濃度：10nM），添加後24小時之後測定穿內皮式電阻值（TEER值）。穿內皮式電阻值（TEER值）係評價細胞的緊密型連結（tight junction）等屏障功能之指標。

【0213】將TRPV4抑制藥為化合物A時的結果示於圖6。在人視網膜毛細血管內皮細胞中，藉由VEGF的添加或作為TRPV4促效劑之GSK1016790A的添加，穿內皮式電阻值（TEER值）減小。認為穿內皮式電阻值（TEER值）的減小表示屏障功能下降，細胞的滲透性增大。相對於由VEGF添加群或TRPV4促效劑添加群引起之的各血管滲

透性增加，由TRPV4抑制藥添加群引起之血管滲透性增加的抑制率通常為30%以上，較佳為50%以上，更佳為70%以上，最佳為90%以上。

藉由作為TRPV4抑制藥之化合物A（最終濃度：1 μ M、10 μ M）的添加，穿內皮式電阻值的減小顯著得到抑制。血管滲透性增加的抑制率為50%以上。因此，在人視網膜血管內皮細胞中，藉由作為TRPV4抑制藥之化合物A的添加，血管滲透性的增加明顯得到抑制。

【0214】 將TRPV4抑制藥為化合物B、C及D時的結果示於圖7。在人視網膜毛細血管內皮細胞中，測定穿內皮式電阻值（TEER值）。對於由VEGF添加群引起之血管滲透性增加，藉由TRPV4抑制藥添加群的化合物B、C及D（最終濃度：10 μ M），血管滲透性增加顯著得到抑制，抑制率為30%以上。藉由TRPV4抑制藥，血管滲透性的增加明顯得到抑制。

[實施例6]

【0215】 作為炎症相關因子之TNF α （Tumor Necrosis Factor alpha：腫瘤壞死因子）的表達：

藉由與實施例3相同之方法，向小鼠眼睛的靜脈照射雷射，藉此使視網膜靜脈阻塞。

剛照射雷射後，將TRPV4抑制藥（250 μ M）2 μ L投予到玻璃體內。血管阻塞1天後，藉由頸椎脫位使小鼠安樂死之後，摘除眼球，分離視網膜，藉由西方墨點法進行評價。

【0216】 在使視網膜靜脈阻塞之小鼠視網膜靜脈阻塞模型中，作為炎症相關因子（炎症性細胞激素）之TNF α 的表達增加。與載劑群

相比，相對於TNF α 表達增加之基於TRPV4抑制藥之抑制率通常為30%以上，較佳為50%以上，更佳為70%以上，最佳為90%以上。

【0217】將TRPV4抑制藥為化合物A時的結果示於圖8。在小鼠視網膜靜脈阻塞模型中，當血管剛阻塞後將化合物A（250 μ M）投予到玻璃體內時，TNF α 表達增加的抑制率為50%以上。藉由TRPV4抑制藥的投予，作為炎症相關因子之TNF α 的表達增加明顯得到抑制。

[實施例7]

【0218】血管阻塞7天後，視網膜受損，從而視網膜層結構菲薄化，血流量下降，存在視網膜非灌注區域。評價TRPV4抑制藥可否使上述情況恢復。

小鼠視網膜靜脈阻塞模型中之血管阻塞7天後的基於後期藥物投予之研究：

藉由與實施例3相同之方法，向小鼠眼睛的靜脈照射雷射，藉此使視網膜靜脈阻塞。

投予方法為血管阻塞7天後將2 μ L的TRPV4抑制藥（250 μ M）或載劑投予到玻璃體內。投予1天後（血管阻塞8天後），使用光學同調斷層掃描儀（Optical coherence tomography：OCT），利用視網膜層的攝影及雷射光譜來測定眼內血流量。

其後，將由PBS溶解之分子量 2×10^6 的FITC-dextran（fluorescein-conjugated dextran：螢光素複合葡聚糖）溶液以20mg/隻投予到尾靜脈內。投予後，藉由頸椎脫位使小鼠安樂死之後，摘除眼球，於含有4%多聚甲醛之0.1M磷酸緩衝液（pH7.4）中固定12小時。對固定之眼球分離視網膜，從鞏膜完全剝離視網膜。其後，將視網膜切成四分圓

形，使其成為平面狀態並封入Fluoromount中，製作視網膜伸展標本。其後，使用HS一體式螢光顯微鏡（BZ-710；Keyence，日本）進行攝影。

【0219】 1）組織評價：視網膜菲薄化的抑制（視網膜保護作用）

相對於載劑群，視網膜菲薄化的抑制率通常為30%以上，較佳為50%以上，更佳為70%以上，最佳為90%以上。

【0220】 將TRPV4抑制藥為化合物A時的結果示於圖9。基於化合物A（250 μ M）的玻璃體內投予之視網膜菲薄化的抑制率為30%以上。藉由TRPV4抑制藥的投予，小鼠視網膜靜脈阻塞模型的視網膜的菲薄化明顯得到抑制。

【0221】 2）血流量的評價

相對於載劑群，與病態下血流量相比，基於TRPV4抑制藥之血流量的改善率通常為10%以上，較佳為20%以上，更佳為30%以上。

【0222】 將TRPV4抑制藥為化合物A時的結果示於圖10。基於化合物A的玻璃體內投予之眼睛的血流量下降的改善率為30%以上。藉由TRPV4抑制藥的投予，小鼠視網膜靜脈阻塞模型的眼睛的血流下降明顯得到改善。

【0223】 3）非灌注區域的評價

相對於載劑群，視網膜的非灌注區域的抑制率通常為30%以上，較佳為50%以上，更佳為70%以上，最佳為90%以上。

【0224】 將TRPV4抑制藥為化合物A時的結果示於圖11。基於化合物A的玻璃體內投予之視網膜的非灌注區域的抑制率為50%以上。

藉由TRPV4抑制藥的投予，小鼠視網膜靜脈阻塞模型的視網膜的非灌注區域的比例明顯得到抑制。

[實施例8]

【0225】 雷射誘導脈絡膜血管新生（CNV）模型（滲出型老年性黃斑病變模型）：

向動物（小鼠等）的右眼點滴米得林（Mydrin）P點眼液（註冊商標，Santen Pharmaceutical Co.,Ltd.），使瞳孔擴大。例如，當使用雄性C57BL/6J小鼠時，在麻醉下，使用雷射光凝固裝置（MC500，NIDEK Co.,Ltd.，日本），在既定的雷射照射條件下（波長532nm，光斑尺寸50 μ m，照射時間100msec，雷射輸出120mW）向視神經盤的周圍圓周上以等間隔進行8處雷射照射。

光凝固後，將TRPV4抑制藥進行右眼的玻璃體內投予（投予2 μ L）或經口投予/皮下投予/腹腔內投予。將CRAVIT（註冊商標，DAIICHI SANKYO COMPANY,LIMITED）點眼液0.5%點滴到右眼之後，使用眼底相機迅速進行眼底攝影。

雷射照射7天後及14天後麻醉小鼠，將FLUORESCITE靜注（註冊商標，Alcon Japan Ltd.）稀釋10倍，投予到尾靜脈內，使用眼底相機迅速進行螢光眼底攝影。

測定雷射照射15天後的視網膜電圖（ERG）之後，麻醉小鼠，將FITC-dextran投予到尾靜脈內。從小鼠中摘除眼球並進行固定之後，在顯微鏡下製作脈絡膜平裝（flat mount）標本。使用共焦點雷射掃描型顯微鏡攝影脈絡膜平裝標本，並使用分析軟體（OLYMPUS FLUOVIEW FV1000，日本）針對所攝影之圖像計算出脈絡膜血管新

生（CNV）面積。

【0226】藉由TRPV4抑制藥的投予，與未處置群相比，CNV面積顯著減少。

【0227】另外，本發明並不限定於上述各實施形態及實施例，對不同之實施形態分別適當組合所揭示之技術手段而獲得之實施形態亦包含於本發明的技術範圍內。發明申請專利範圍應被賦予與作為整體之說明一致之最廣泛的解釋。

[產業上之可利用性]

【0228】本發明的TRPV4抑制藥對伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的預防或治療有用。

【序列表】

<110> 日商拉夸里亞創藥股份有限公司(RaQualia Pharma Inc.)

<120> 作為眼疾病的治療藥之TRPV4抑制藥

<130> R15F7111

<150> 63/052,572

<151> 2020-07-16

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3228

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1	
attcaggaag cgcggatctc ccggccgccg gcgcccagcc gtccccgagg ctgagcagtg	60
cagacggggcc tggggcaggc atggcggatt ccagcgaagg cccccgcgcg gggccccgggg	120
aggtaggtga gctccccggg gatgagagtg gcaccccagg tggggaggct tttcctctct	180
cctccctggc caatctgttt gagggggagg atggctccct ttcgccctca ccggctgatg	240
ccagtcgccc tgctggccca ggcgatgggc gaccaaactc gcgcatgaag ttccagggcg	300
ccttcgcaa gggggtgccc aaccccatcg atctgctgga gtccacccta tatgagtcct	360
cggtaggtgc tggggccaag aaagcaccca tggactcact gtttgactac ggcacctatc	420
gtcaccactc cagtgacaac aagaggtgga ggaagaagat catagagaag cagccgcaga	480
gccccaaagc ccctgcccct cagccgcccc ccatactcaa agtccttaac cggcctatcc	540
tctttgacat cgtgtccccg ggctccactg ctgacctgga cgggctgctc ccattcttgc	600
tgaccacaaa gaaacgccta actgatgagg agtttcgaga gccatctacg gggaagacct	660
gcctgccc aa ggccitgctg aacctgagca atggccgcaa cgacaccatc cctgtgctgc	720
tggacatgcg ggagcgcacc ggcaacatga gggagttcat taactcgccc ttccgtgaca	780
tctactatcg aggtcagaca gccctgcaca tcgccattga gcgtcgctgc aaacactacg	840

tggaacttct cgtggcccag ggagctgatg tccacgccc	ggcccgtagg cgcttcttcc	900
agcccaagga tgaggggggc tacttctact ttggggagct	gcccctgtcg ctggctgcct	960
gcaccaacca gcccacatt gtcaactacc tgacggagaa	ccccacaag aaggcggaca	1020
tgcggcgcca ggactcgcga ggcaacacag tcttgcattg	gctggtaggc attgtgaca	1080
acaccctga gaacaccaag ttgtttacca agatgtacga	cctgtctgtg ctcaagtgtg	1140
cccgctctt ccccgacagc aacctggagg ccgtgtcaa	caacgacggc ctctcgccc	1200
tcatgatggc tgccaagacg ggcaagattg ggaatttca	gcacatcatc cggcgggagg	1260
tgacggatga ggacacacgg cacctgtccc gcaagttcaa	ggactgggcc tatgggccag	1320
tgtattctc gctttatgac ctctctccc tggacacgtg	tggggaagag gcctccgtgc	1380
tggagatcct ggtgtacaac agcaagattg agaaccgcca	cgagatgtg gctgtggagc	1440
ccatcaatga actgtgcgg gacaagtggc gcaagttcgg	ggccgtctcc ttctacatca	1500
acgtggtctc ctacctgtgt gccatggta tcttactct	caccgcctac taccagccgc	1560
tggagggcac accgccgtac cttaccgca ccacggtgga	ctacctgcgg ctggctggcg	1620
aggtcattac gctcttact ggggtcctgt tcttcttcac	caacatcaaa gacttgttca	1680
tgaagaaatg ccttgagtg aattctctt tcatgatgg	ctccttcag ctgctctact	1740
tcctctact tgtcctggtg atcgtctcag cagccctcta	cctggcaggg atcgaggcct	1800
acctggccgt gatggtcttt gccctggacc tgggctggat	gaatgccctt tacttcacc	1860
gtgggctgaa gctgacgggg acctatagca tcatgatcca	gaagattctc ttcaaggacc	1920
ttttccgatt cctgtctgtc tacttgtct tcatgatcgg	ctacgttca gccctggtct	1980
ccctcctgaa ccggtgtgcc aacatgaagg tgtgcaatga	ggaccagacc aactgcacag	2040
tgcccactta cccctcgtgc cgtgacagcg agaccttcag	caccttctc ctggacctgt	2100
ttaagctgac catcggcatg ggcgacctgg agatgctgag	cagcaccaag taccctgtg	2160
tcttcatcat cctgtctgtg acctacatca tctcaccct	tgtgtctgtc ctcaacatgc	2220
tcatgtccct catgggcgag acagtgggcc aggtctccaa	ggagagcaag cacatctgga	2280
agctgcagtg ggccaccacc atcctggaca ttgagcgtc	cttccccgta ttctgagga	2340

aggccttccg ctctggggag atggtcaccg tgggcaagag ctcggaaggc actcctgacc	2400
gcaggtggtg cttcagggtg gatgaggtga actgggtctca ctggaaccag aacttgggca	2460
tcatcaacga ggacccgggc aagaatgaga cctaccagta ttatggcttc tcgcataccg	2520
tgggccgcct ccgcagggat cgttggctct cggtaggtacc ccgcgtggtg gaactgaaca	2580
agaactcgaa cccggacgag gtggtggtgc ctctggacag catggggaac ccccgtgcg	2640
atggccacca gcagggttac ccccgaagt ggaggactga tgacgccccg ctctagggac	2700
tgcagcccag cccagcttc tctgcccact catttctagt ccagccgcat ttcagcagt	2760
ccttctgggg tgtccccca caccctgctt tggccccaga ggcgagggac cagtggaggt	2820
gccagggagg cccaggacc ctgttggtccc ctggctctgc ctccccacc tggggtgggg	2880
gtccccggcc acctgtcttg ctctatgga gtcacataag ccaacgccag agcccccca	2940
cctcaggccc cagccccgct ctctccatta tttatttct ctgctctcag gaagcgacgt	3000
gacccctgcc ccagctggaa cctggcagag gccttaggac cccgttccaa gtgcaactgcc	3060
cggccaagcc ccagcctcag cctgcgcctg agctgcatgc gccaccattt ttggcagcgt	3120
ggcagctttg caaggggctg gggccctcgg cgtggggcca tgccttctgt gtgttctgta	3180
gtgtctggga tttgccggtg ctcaataaat gttattcat tgacggtg	3228

<210> 2
<211> 3012
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2	
gctgagcagt gcagacgggc ctggggcagg catggcggat tccagcgaag gccccgcgc	60
ggggccccgg gaggtggctg agctccccgg gcatgagagt ggcaccccag gtggggaggc	120
ttttctctc tctccctgg ccaatctgtt tgagggggag gatggctccc tttgccctc	180
accggtgat gccagtcgcc ctgctggccc aggcgatggg cgaccaaac tgcgcatgaa	240
gttccagggc gccttcgca agggggtgcc caaccccat gatctgctgg agtcaccct	300
atatgagtcc tcggtggtgc ctgggccccaa gaaagcacc atggactcac tgtttgacta	360
cggcacctat cgtcaccact ccagtacaa caagaggtgg aggaagaaga tcatagagaa	420

gcagccgcag agccccaag cccctgcccc tcagccgccc cccatcctca aagtcttcaa	480
ccggcctatc ctctttgaca tcgtgtcccc gggctccact gctgacctgg acgggctgct	540
cccattcttg ctgaccaca agaaacgctt aactgatgag gagtttcgag agccatctac	600
ggggaagacc tgcctgccca aggccttgct gaacctgagc aatggccgca acgacacat	660
ccctgtgctg ctggacatcg cggagcgcac cggcaacatg agggagtcca ttaactcgcc	720
cttccgtgac atctactatc gaggtcagac agccctgcac atcgccattg agcgtcgctg	780
caaacactac gtggaacttc tcgtggccca gggagctgat gtccacgccc agggccgtgg	840
gcgtttcttc cagcccaagg atgagggggg ctacttttac ttgggggagc tgcccctgtc	900
gctggctgcc tgcaccaacc agccccacat tgtcaactac ctgacggaga acccccacaa	960
gaaggcggac atgcggcgcc aggactcgcg aggcaacaca gtgctgcatg cgctggtggc	1020
cattgctgac aacaccctg agaacaccaa gtttgttacc aagatgtacg acctgctgct	1080
gctcaagtgt gcccgcctct tccccgacag caacctggag gccgtgctca acaacgacgg	1140
cctctcgccc ctcatgatgg ctgccaagac gggcaagatt gggaaccgcc acgagatgct	1200
ggctgtggag cccatcaatg aactgctcg ggacaagtgg cgcaagttcg gggccgtctc	1260
ctttacatc aacgtggtct cctacctgtg tgccatggtc atcttcactc tcaccgccta	1320
ctaccagccg ctggagggca caccgccgta cccttaccgc accacggtgg actacctgcg	1380
gctggctggc gaggtcatta cgctcttcac tggggtcctg ttcttcttca ccaacatcaa	1440
agacttgttc atgaagaaat gccctggagt gaattctctc ttcatlgatg gctccttcca	1500
gctgctctac ttcatctact ctgtcctggg gatcgtctca gcagccctct acctggcagg	1560
gatcgaggcc tacctggccg tgatggcttt tgccctggtc ctgggctgga tgaatgccct	1620
ttacttcacc cgtgggctga agctgacggg gacctatagc atcatgatcc agaagattct	1680
cttcaaggac cttttccgat tctgtctgt ctacttgctc ttcatgatcg gctacgcttc	1740
agccctggtc tccctcctga acccgtgtgc caacatgaag gtgtgcaatg aggaccagac	1800
caactgcaca gtgcccactt acccctcgtg ccgtgacagc gagaccttca gcaccttct	1860
cctggacctg tttaagctga ccatcgcat gggcgacctg gagatgctga gcagcaccaa	1920

gtaccccgctg gtttcatca tctgtctggt gacctacatc atcctcacct ttgtgctgct	1980
cctcaacatg ctcatctgcc tcatgggcga gacagtgggc caggctctca aggagagcaa	2040
gcacatctgg aagctgcagt gggccaccac catcctggac attgagcgt ccttccccgt	2100
attcctgagg aaggccttcc gctctgggga gatggtcacc gtgggcaaga gctcggacgg	2160
cactcctgac cgcaggctgt gcttcagggt ggatgaggtg aactggtctc actggaacca	2220
gaacttgggc atcatcaacg aggaccggg caagaatgag acctaccagt attatggctt	2280
ctcgcatacc gtgggccgcc tccgcaggga tcgtgtgtcc tcggtggtac cccgcgtggt	2340
ggaactgaac aagaactcga acccggacga ggtggtgtgt cctctggaca gcatggggaa	2400
cccccgctgc gatggccacc agcagggtta ccccgcaag tggaggactg atgacgcccc	2460
gctctaggga ctgcagccca gcccagctt ctctgccac tcatttctag tccagccgca	2520
tttcagcagt gccttctggg gtgtccccc acacctgct ttggccccag aggcgaggga	2580
ccagtggagg tgccaggag gcccaggac cctgtgttcc cctggctctg cctccccacc	2640
ctggggtggg ggctcccggc cacctgtctt gctcctatgg agtcacataa gccaacgcca	2700
gagccccctc acctcaggcc ccagccccctg cctctccatt atttatttgc tctgctctca	2760
ggaagcgacg tgacccctgc ccagctgga acctggcaga ggccttagga ccccgttcca	2820
agtgcactgc ccggccaagc ccagcctca gctgcgctt gagctgcatg cgccaccatt	2880
tttggcagcg tggcagcttt gcaaggggtt ggggccctcg gcgtggggcc atgccttctg	2940
tgtgttctgt agtgtctggg atttgcgggt gctcaataaa tgtttattca ttgacggtgg	3000
aaaaaaaaaa aa	3012

<210> 3
<211> 2871
<212> DNA
<213> 智人

<400> 3	
gctgagcagt gcagacgggc ctggggcagg catggcggat tccagcgaag gccccgcgc	60
ggggccccggg gaggtggctg agctccccgg ggatgagagt ggcaccccag gtggggaggc	120

ttttcctctc tectccctgg ccaatctgtt tgagggggag gatggctccc ttctgccctc	180
accggtgat gccagtcgcc ctgctggccc aggcgatggg cgaccaaatc tgcgcatgaa	240
gttccagggc gccttccgca agggggtgcc caaccccatc gatctgctgg agtccacct	300
atatgagtcc tcggtgggtc ctgggcccac gaaagcacc atggactcac tgtttgacta	360
cggcacctat cgtcaccact ccagtacaaa caagaggtgg aggaagaaga tcatagagaa	420
gcagccgcag agccccaaag cccctgcccc tcagccgccc cccatcctca aagtcttcaa	480
ccggcctatc ctctttgaca tcgtgtcccg gggtctccact gctgacctgg acgggctgct	540
cccattcttg ctgaccaca agaaacgcct aactgatgag gattttcgag agccatctac	600
ggggaagacc tgcccgccca aggccttgc gaacctgagc aatggccgca acgacaccat	660
ccctgtgctg ctggacatcg cggagcgcac cggcaacatg agggagtcca ttaactcgcc	720
cttccgtgac atctactatc gaggggagct gcccctgtcg ctggctgcct gcaccaacca	780
gccccacatt gtcaactacc tgacggagaa cccccacaag aaggcggaca tgcggcgcca	840
ggactcgcga ggcaacacag tgctgcatgc gctggtggcc attgctgaca acaccctga	900
gaacaccaag tttgttacca agatgtacga cctgctgctg ctcaagtgtg cccgcctctt	960
ccccgacagc aacctggagg ccgtgtctaa caacgacggc ctctcgcccc tcatgatggc	1020
tgccaagacg ggcaagattg ggaaccgcca cgagatgctg gctgtggagc ccatcaatga	1080
actgctgcgg gacaagtggc gcaagttcgg ggccgtctcc ttctacatca acgtggtctc	1140
ctacctgtgt gccatggtea tcttactct caccgcctac taccagccgc tggagggcac	1200
accgccgtac cttaccgca ccacggtgga ctacctgcgg ctggctggcg aggtcattac	1260
gctcttactc ggggtcctgt tcttcttcac caacatcaaa gacttgttca tgaagaaatg	1320
ccctggagtg aattctctct tcattgatgg ctccctccag ctgctctact tcactactc	1380
tgtcctggtg atcgtctcag cagccctcta cctggcaggg atcgaggcct acctggccgt	1440
gatggtcttt gccctgggtc tgggctggat gaatgccctt tacttcacc gtgggctgaa	1500
gctgacgggg acctatagca tcatgatcca gaagattctc ttcaaggacc tttccgatt	1560
cctgctcgtc tacttgcctt tcatgatcgg ctacgttca gccctggtct cctcctgaa	1620

cccggtgtgcc aacatgaagg tgtgcaatga ggaccagacc aactgcacag tgcccactta	1680
cccctcgtgc cgtgacagcg agaccttcag cacccttcctc ctggacctgt ttaagctgac	1740
catcggcatg ggcgacctgg agatgctgag cagcaccaag taccocgtgg tcttcatcat	1800
cctgctggtg acctacatca tcttcacctt tgtgctgctc ctcaacatgc tcattgcctt	1860
catgggcgag acagtgggcc aggtctccaa ggagagcaag cacatctgga agctgcagtg	1920
ggccaccacc atcctggaca ttgagcgctc ctccccgta ttctgagga aggccttcg	1980
ctctggggag atggtcaccg tgggcaagag ctcgacggc actcctgacc gcaggtggtg	2040
cttcagggtg gatgaggatga actggctca ctggaaccag aacttgggca tcatcaacga	2100
ggacccgggc aagaatgaga cctaccagta ttatggcttc tcgcataccg tgggccgcct	2160
ccgcagggat cgtggtcct cgggtgtacc ccgcgtggtg gaactgaaca agaactcgaa	2220
cccgacgag gtggtggtgc ctctggacag catggggaac ccccgctgcg atggccacca	2280
gcagggttac ccccgcaagt ggaggactga tgacgccccg ctctaggga tgagccag	2340
ccccagcttc tctgccact catttctagt ccagccgat ttcagcagt ccttctgggg	2400
tgtccccca cacctgctt tggccccaga ggcgaggac cagtggagt gccaggagg	2460
ccccaggacc ctgtgtccc ctggtctgc ctccccacc tggggtggg gctcccggc	2520
acctgtcttg ctctatgga gtcacataag ccaacgccag agccctcca cctcaggccc	2580
cagccctgc ctctccatta tttatttct ctgctctcag gaagcgact gacctgccc	2640
ccagctgga cctggcagag gccttaggac ccggttcaa gtgcactgcc cggccaagcc	2700
ccagcctcag cctgcgcctg agctgcatgc gccaccatt ttggcagcgt ggcagctttg	2760
caaggggctg gggccctcgg cgtggggcca tgccttctgt gtgttctgta gtgtctggga	2820
tttgccgtg ctcaataaat gtttattcat tgacggtgga aaaaaaaaa a	2871

<210> 4
<211> 3059
<212> DNA
<213> 智人

<400> 4
atggcggatt ccagcgaagg ccccgcgcg gggccgggg aggtggctga gctccccggg 60

gatgagagtg gcaccccagg cgatgggcga ccaaattctgc gcatgaagtt ccagggcgcc	120
ttccgcaagg ggggtgcccac ccccatcgat ctgctggagt ccacctata tgagtcctcg	180
gtgggtgcctg ggcccaagaa agcacccatg gactcactgt ttgactacgg cacctatcgt	240
caccactcca gtgacaacaa gaggtggagg aagaagatca tagagaagca gccgcagagc	300
cccaaagccc ctgcccctca gccgcccccc atcctcaaag tcttcaaccg gcctatcctc	360
tttgacatcg tgtcccgggg ctccactgtt gacctggacg ggctgctccc attcttgctg	420
accacaaga aacgcctaac tgatgaggag ttctgagagc catctacggg gaagacctgc	480
ctgcccgaagg ccttgctgaa cctgagcaat ggccgcaacg acaccatccc tgtgctgctg	540
gacatcgcgg agcgcaccgg caacatgagg gagttcatta actcgccctt ccgtgacatc	600
tactatcgag gtcagacagc cctgcacatc gccattgagc gtcgctgcaa aactacgtg	660
gaactttctg tggcccaggg agctgatgtc cacgcccagg cccgtgggcg cttcttccag	720
cccaaggatg agggggggcta cttctacttt ggggagctgc ccctgtcgct ggctgcctgc	780
accaaccagc cccacattgt caactacctg acggagaacc cccacaagaa ggccggacatg	840
cggcgccagg actcgcgagg caacacagtg ctgcatgcgc tggtagccat tgctgacaac	900
accctgaga acaccaagtt tgttaccaag atgtacgacc tgctgctgct caagtgtgcc	960
cgctctttcc ccgacagcaa cctggaggcc gtgctcaaca acgacggcct ctgcccctc	1020
atgatggctg ccaagacggg caagattggg atctttcagc acatcatccg gcgggaggtg	1080
acggatgagg acacacggca cctgtccgcg aagttcaagg actgggccta tgggccagtg	1140
tattcctcgc tttatgacct ctctccctg gacacgtgtg ggggaagaggc ctccgtgctg	1200
gagatcctgg tgtacaacag caagattgag aaccgccacg agatgctggc tgtggagccc	1260
atcaatgaac tgctcggga caagtggcg c aagttcggg ccgtctcctt ctacatcaac	1320
gtggtctctt acctgtgtgc catggtcac ttcactctca ccgcctacta ccagccgctg	1380
gagggcacac cgccgtacct ttaccgcacc acgggtgact acctgcggct ggctggcgag	1440
gtcattacgc tcttcaactgg ggctctgtt tctttacca acatcaaaga cttgttcatg	1500
aagaaatgcc ctggagtga tttctctctt attgatggct cttccagct gctctacttc	1560

atctactctg tcttggatgat cgtctcagca gccctctacc tggcagggat cgaggcctac	1620
ctggccgtga tggctcttgc cctggtcctg ggctggatga atgcccttta cttcaccgt	1680
gggctgaagc tgacggggac ctatagcacc atgatccaga agattctctt caaggacctt	1740
ttccgattcc tgctcgtcta cttgctcttc atgatcggct acgcttcagc cctggctccc	1800
ctctgaacc cgtgtgccaa catgaaggctg tgcaatgagg accagaccaa ctgcacagtg	1860
cccacttacc cctcgtgccg tgacagcgag accttcagca ccttcctcct ggacctgttt	1920
aagctgacca tcggcatggg cgacctggag atgctgagca gcaccaagta ccccgtggtc	1980
ttcatcatcc tgctggtgac ctacatcacc ctacaccttg tgctgctcct caacatgctc	2040
attgccctca tgggcgagac agtgggcccag gtctccaagg agagcaagca catctggaag	2100
ctgcagtggg ccaccacat cctggacatt gagcgctcct tccccgtatt cctgaggaag	2160
gccttccgct ctggggagat ggtcacctg ggcaagagct cggacggcac tctgaccgc	2220
aggctggctgct tcagggtgga tgaggatgaac tggctcact ggaaccagaa cttgggcacc	2280
atcaacgagg acccgggcaa gaatgagacc taccagtatt atggcttctc gcataccgtg	2340
ggccgcctcc gcagggatcg ctggtcctcg gtggtacccc gcgtgggtgga actgaacaag	2400
aactcgaacc cggacgaggt ggtggctgct ctggacagca tggggaacct ccgctgcgat	2460
ggccaccagc aggggtaccc ccgcaagtgg aggactgatg acgccccgt ctagggactg	2520
cagcccagcc ccagcttctc tgcccactca ttcttagtcc agccgcattt cagcagtgcc	2580
ttctggggtg tccccccaca ccttgccttg gcccagagg cgagggacca gtggagggtgc	2640
cagggaggcc ccaggacct gtggtccctt ggtctgctt cccaccctg ggggtgggggc	2700
tcccggccac ctgtcttgct cctatggagt cacataagcc aacgccagag cccctccacc	2760
tcaggcccca gccctgcct ctccattatt tatttgctct gctctcagga agcgacgtga	2820
ccctgcccc agctggaacc tggcagaggc cttaggacct cgttccaagt gcactgcccc	2880
gccaagcccc agcctcagcc tgcgcctgag ctgcatgcgc caccattttt ggcagcgtgg	2940
cagctttgca aggggctggg gccctcggcg tggggccatg ccttctgtgt gttctgtagt	3000
gtctgggatt tgccggtgct caataaatgt ttattcattg acggtggaaa aaaaaaaaa	3059

<210> 5
<211> 3051
<212> DNA
<213> 智人

<400> 5	
gctgagcagt gcagacgggc ctggggcagg catggcggat tccagcgaag gccccgcgc	60
ggggccccggg gaggtggctg agctccccgg ggatgagagt ggcaccccag gtggggaggc	120
ttttcctctc tctccctgg ccaatctgtt tgagggggag gatggctccc ttctgccctc	180
accggtgat gccagtcgcc ctgctggccc aggcgatggg cgaccaaatc tgcgcatgaa	240
gttccagggc gccttcgcga agggggtgcc caaccccac gatctgctgg agtccacct	300
atatgagtcc tcggtgggtg ctgggcccga gaaagcacc atggactcac tgtttgacta	360
cggcacctat cgtcaccact ccagtgcaca caagaggtag aggaagaaga tcatagagaa	420
gcagccgcag agccccaaag cccctgcccc tcagccggcc cccatcctca aagtcttcaa	480
ccggcctatc ctctttgaca tcgtgtcccg gggtccact gctgacctgg acgggctgct	540
cccattcttg ctgaccaca agaaacgcct aactgatgag gagtttcgag agccatctac	600
ggggaagacc tgcctgcca aggccttgct gaacctgagc aatggccgca acgacaccat	660
ccctgtgctg ctggacatcg cggagcgcac cggcaacatg agggagtcca ttaactcgcc	720
cttccgtgac atctactatc gaggggagct gcccctgtcg ctggctgcct gcaccaacca	780
gccccacatt gtcaactacc tgacggagaa cccccacaag aaggcggaca tgcggcgcca	840
ggactcgcga ggcaacacag tgctgcatgc gctggtggcc attgctgaca acaccctga	900
gaacaccaag tttgttacca agatgtacga cctgctgctg ctcaagtgtg cccgcctctt	960
ccccgacagc aacctggagg ccgtgtctaa caacgacggc ctctcgcccc tcatgatggc	1020
tgccaagacg ggcaagattg ggatctttca gcacatcatc cggcgggagg tgacggatga	1080
ggacacacgg cacctgtccc gcaagttaa ggactgggcc tatgggccag tgtattcctc	1140
gctttatgac ctctcctccc tggacacgtg tggggaagag gcctccgtgc tggagatcct	1200
ggtgtacaac agcaagattg agaaccgcca cgagatgctg gctgtggagc ccatcaatga	1260

actgctgcgg gacaagtggc gcaagttcgg ggccgtctcc ttctacatca acgtggtctc	1320
ctacctgtgt gccatggtea tcttcactct caccgcctac taccagccgc tggagggcac	1380
accgccgtac ccttaccgca ccacggtgga ctacctgcgg ctggctggcg aggtcattac	1440
gctcttcaact ggggtccctgt tcttcttcac caacatcaaa gacttgttca tgaagaaatg	1500
ccctggagtg aattctctct tcattgatgg ctccctccag ctgctctact tcacttactc	1560
tgtcctggtg atcgtctcag cagccctcta cctggcaggg atcgaggcct acctggccgt	1620
gatggtcttt gccctggtec tgggctggat gaatgccctt tacttcaccc gtgggctgaa	1680
gctgacgggg acctatagca tcatgatcca gaagattctc ttcaaggacc ttttccgatt	1740
cctgctcgtc tacttgctct tcatgatcgg ctacgcttca gccctggtct cctcctgaa	1800
cccgtgtgcc aacatgaagg tgtgcaatga ggaccagacc aactgcacag tgcccactta	1860
cccctcgtgc cgtgacagcg agaccttcag caccttcctc ctggacctgt ttaagctgac	1920
catcggcattg ggcgacctgg agatgctgag cagcaccaag taccctgtgg tcttcattat	1980
cctgctggtg acctacatca tcttcacctt tgtgctgctc ctcaacatgc tcattgccct	2040
catgggcgag acagtgggcc aggtctccaa ggagagcaag cacatctgga agctgcagtg	2100
ggccaccacc atcctggaca ttgagcgtc ctccccgta ttcttgagga aggccttccg	2160
ctctggggag atggtcaccg tgggcaagag ctcgacggc actcctgacc gcaggtggtg	2220
cttcagggtg gatgaggtga actggtctca ctggaaccag aacttgggca tcatcaacga	2280
ggacccgggc aagaatgaga cctaccagta ttatggcttc tcgcataccg tgggccgcct	2340
ccgcagggat cgctggtcct cgggtgtacc ccgcgtggtg gaactgaaca agaactcgaa	2400
cccgacgag gtggtggtgc ctctggacag catggggaac ccccgctgcg atggccacca	2460
gcagggttac ccccgcaagt ggaggactga tgacgccccg ctctagggac tgcagcccag	2520
ccccagcttc tctgccact catttctagt ccagccgcat ttcagcagtg ctttctgggg	2580
tgtccccca cacctgctt tggccccaga ggcgagggac cagtggaggt gccagggagg	2640
ccccaggacc ctgtggtccc ctggctctgc ctccccacc tggggtgggg gctcccggcc	2700
acctgtcttg ctctatgga gtcacataag ccaacgccag agcccccca cctcaggccc	2760

cagccctgc ctctccatta tttatttget ctgctctcag gaagcgacgt gacccctgcc 2820

ccagctggaa cctggcagag gccttaggac cccgttccaa gtgcactgcc cggccaagcc 2880

ccagcctcag cctgcgcctg agctgcatgc gccaccattt ttggcagcgt ggcagctttg 2940

caaggggctg gggccctcgg cgtggggcca tgccttctgt gtgttctgta gtgtctggga 3000

tttgccggtg ctcaataaat gtttattcat tgacggtgga aaaaaaaaaa a 3051

<210> 6

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 反義寡核苷酸

<400> 6

catcaccagg atctgccata ctg 23

<210> 7

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> siRNA

<400> 7

ucuaccagua cuauggcuut t 21

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> siRNA

<400> 8

ttagaugguc augauaccga a 21

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽的使用，其用於製造在人或動物中預防或治療伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病之醫藥品。

【請求項2】

如請求項1之使用，其中

前述視網膜疾病選自由作為伴隨血流障礙之視網膜疾病之高血壓性視網膜病及黑朦組成之群組、或由作為伴隨細胞障礙之視網膜疾病之遺傳性視神經病變、視網膜剝離、轉移性脈絡膜腫瘤、脈絡膜黑色素瘤及脈絡膜血管瘤組成之群組、或由作為伴隨血流障礙及細胞障礙這兩者之視網膜疾病之視網膜靜脈阻塞、視網膜動脈阻塞、滲出型老年性黃斑病變、視網膜色素變性症、糖尿病性視網膜病、缺血性視神經病變及青光眼組成之群組。

【請求項3】

如請求項1之使用，其中

前述視網膜疾病為視網膜靜脈阻塞或滲出型老年性黃斑病變。

【請求項4】

如請求項1之使用，其中

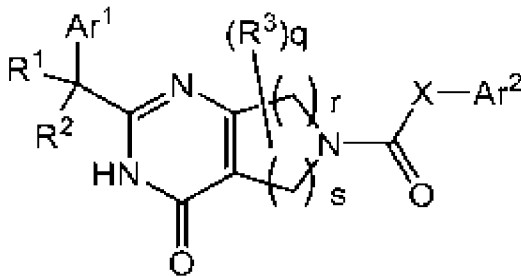
前述視網膜疾病為分支視網膜靜脈阻塞或中心視網膜靜脈阻塞。

【請求項5】

如請求項1之使用，其中

具有TRPV4抑制活性之化合物為以下式(1)、(2)、(3)、(4)所表示之化合物、以GSK2798745: (1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈)為代表之WO2013012500中所揭示之化合物、以GSK2193874: (3-(1,4'-雙哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺)為代表之WO2011119704中所揭示之化合物、以HC-067047: (N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-嗎啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺)為代表之WO2013169396中所揭示之化合物、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893或PF-05214030或其藥學上可接受之鹽，

[化學式1]



式(1)

式中，

R¹及R²獨立地選自由氫、羥基、鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵代烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)鹵代烷氧基、(C₃-C₇)環烷基及苯基(C₀-C₄)烷基組成之群組，其中，前述(C₃-C₇)環烷基或苯基(C₀-C₄)烷基可以被1個~4個獨立地選自由鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵代烷基、(C₁-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)鹵代烷氧基組成之群組中之取代基任意取代，或者

R^1 及 R^2 可以與該等所鍵結之原子一同形成可以包含0個～4個獨立地選自氧、硫及氮中之雜原子之3～8員環，其中，前述3～8員環可以被1個～6個獨立地選自由鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵代烷基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₁-C₆)鹵代烷基、-C(=O)(C₁-C₆)烷基及-C(=O)(C₁-C₆)鹵代烷基組成之群組中之取代基任意取代；

R^3 獨立地選自由氫、氟、甲基、乙基及(C₁-C₆)鹵代烷基組成之群組；

X選自由化學鍵、-N(R^4)-、-(C(R^5)(R^6))_n-、-(C₃-C₈)環烷基-、-C(R^5)=C(R^6)-、-C(=O)-、-CR⁴(N(R^5)(R^6))-、-[C(R^5)(R^6))_nO]-、-[C(R^5)(R^6))_nN(R^4)]-、-[C(R^5)(R^6))_nS]-及-[N(R^4)(C(R^5)(R^6))_n]-組成之群組；

R^4 為氫或(C₁-C₆)烷基；

R^5 及 R^6 獨立地選自由氫、鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵代烷基及(C₁-C₆)鹵代烷氧基組成之群組；

當 R^5 為2個或3個以上時， R^5 相同或不同；

當 R^6 為2個或3個以上時， R^6 相同或不同；

n為1、2、3或4；

q為1、2、3或4；

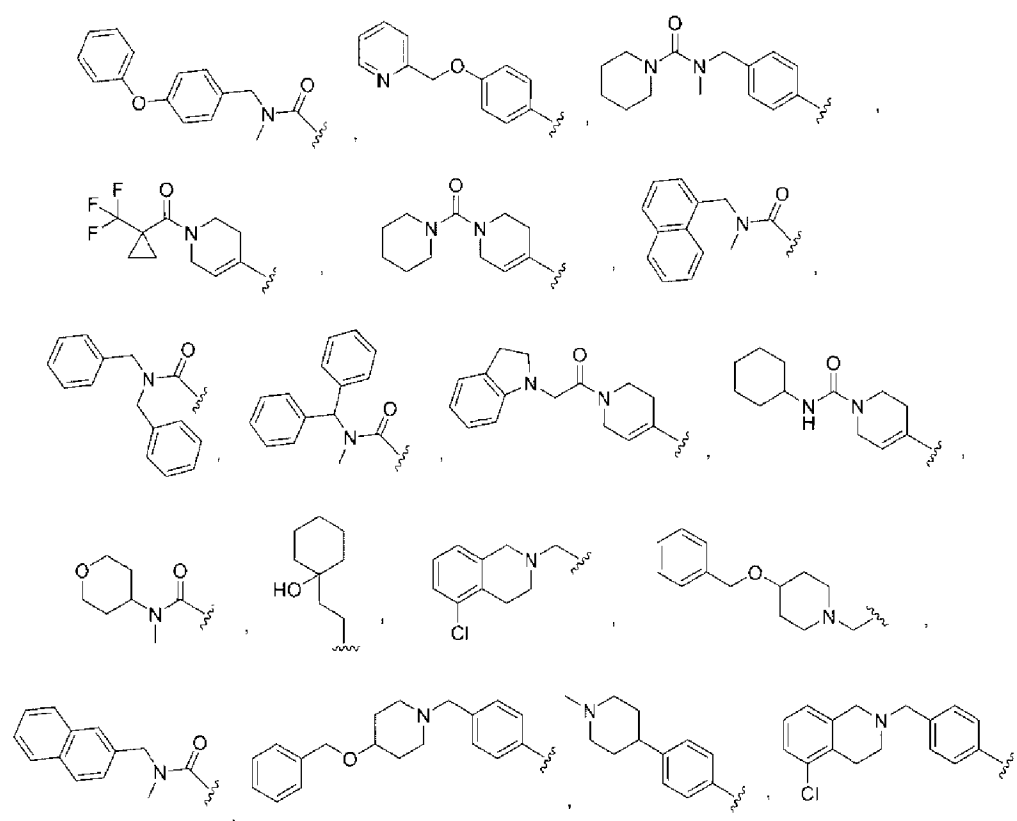
r為1、2、3或4；

s為1、2、3或4；

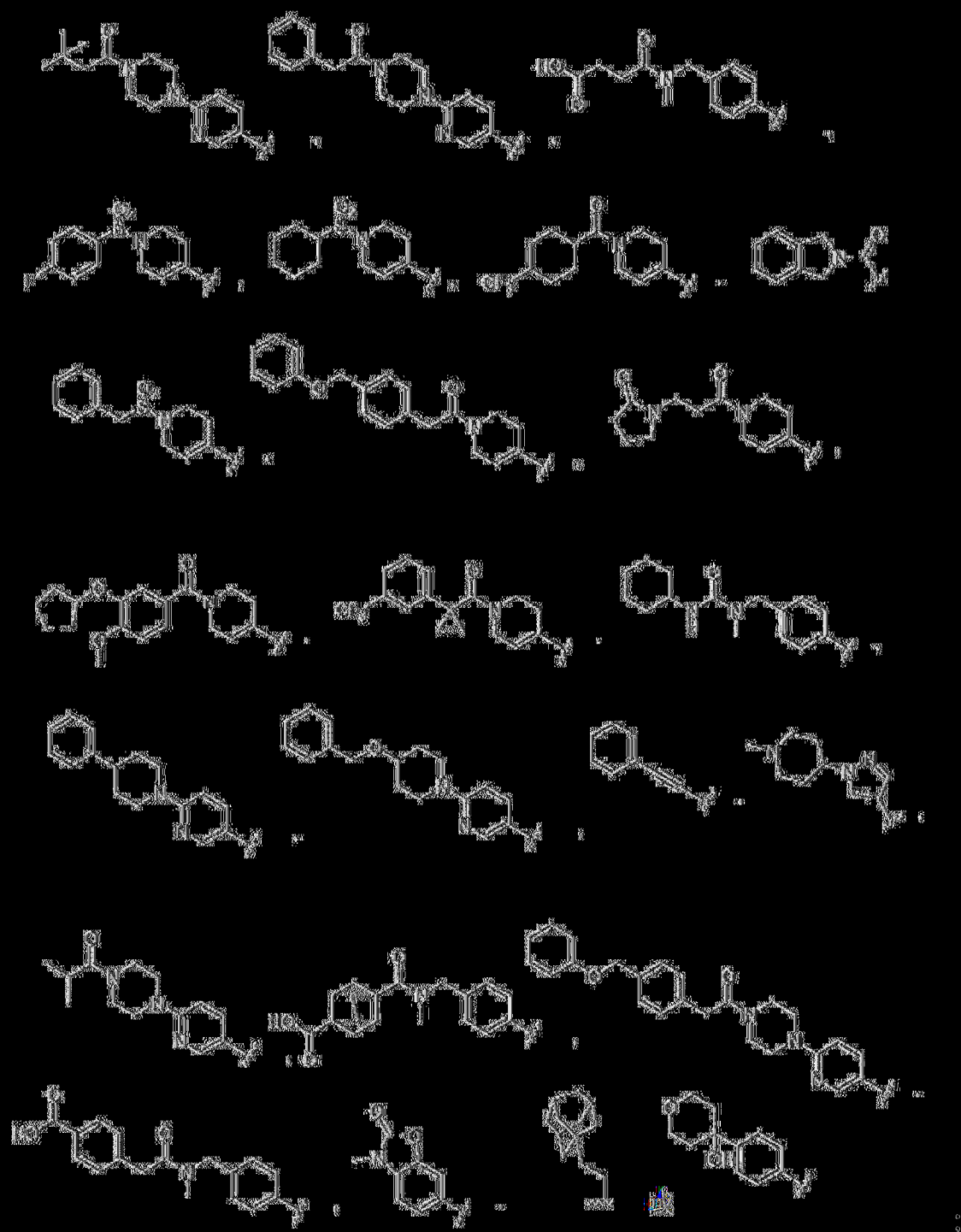
Ar^1 選自芳基及雜芳基，該等可以被1個～6個獨立地選自由氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基硫基-、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵代烷基硫基-、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基亞磺基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基磺基、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、三 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基矽基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烯基、芳基 $(\text{C}_0\text{-C}_4)$ 烷基、雜芳基 $(\text{C}_0\text{-C}_4)$ 烷基、芳基 $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 烷氧基、雜環基 $(\text{C}_0\text{-C}_4)$ 烷基、雜環基 $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 烷氧基、雜芳基 $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 烷氧基及取代基Q組成之群組中之取代基任意取代；

其中，前述 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烯基、芳基 $(\text{C}_0\text{-C}_4)$ 烷基、雜芳基 $(\text{C}_0\text{-C}_4)$ 烷基、芳基 $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 烷氧基、雜環基 $(\text{C}_0\text{-C}_4)$ 烷基、雜環基 $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 烷氧基或雜芳基 $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 烷氧基可以被1個～6個獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵代烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵代烷氧基、苯基、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 及 $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基組成之群組中之取代基任意取代；其中，前述 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基可以被羥基或氰基任意取代；其中，取代基Q為

[化學式2]



[化學式3]



前述取代基Q可以被卤素、羟基或(C₁-C₆)烷基任意取代；

(C₁-C₆) 烷基NH (C₁-C₆) 烷基及[(C₁-C₆) 烷基]₂N (C₁-C₆) 烷基組成之群組；或者，

R⁷及R⁸可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以包含選自氧、硫及氮中之雜原子之3~10員環；其中，前述3~10員環可以被1個~6個獨立地選自由鹵素、羥基、氧代基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 鹵代烷基、-C(=O) (C₁-C₆) 烷基及-C(=O) (C₁-C₆) 鹵代烷基組成之群組中之取代基任意取代；

R^a及R^b獨立地選自由氫、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、羥基(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 環烷基、苯基(C₀-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基(C₁-C₆) 烷基、H₂N (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基NH (C₁-C₆) 烷基及[(C₁-C₆) 烷基]₂N (C₁-C₆) 烷基組成之群組；或者，

R^a及R^b可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以包含選自氧、硫及氮中之雜原子之3~7員環；其中，前述3~7員環可以被1個~3個獨立地選自(C₁-C₆) 烷基中之取代基任意取代；

Ar²選自芳基及雜芳基，該等可以被1個~6個獨立地選自由氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、-COR⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NH₂SO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、(C₁-C₆) 烷基硫基-、(C₁-C₆) 烷基亞磺基、(C₁-C₆) 烷基磺基、-NR⁹R¹⁰、三(C₁-C₆) 烷基矽基、(C₁-C₆) 鹵代烷基硫基-、-SF₅、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 環烷基、(C₃-C₇) 環烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基、芳基(C₀-C₄) 烷基、雜芳基(C₀-C₄) 烷基、芳基(C₀-C₆) 烷氧基、苯氧基、雜芳基(C₀-C₆) 烷氧基、雜環基(C₀-

C₄) 烷基及雜環基 (C₀-C₆) 烷氧基組成之群組中之取代基任意取代；其中，前述 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 環烷基、(C₃-C₇) 環烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基、芳基 (C₀-C₄) 烷基、雜芳基 (C₀-C₄) 烷基、芳基 (C₀-C₆) 烷氧基、苯氧基、雜芳基 (C₀-C₆) 烷氧基、雜環基 (C₀-C₄) 烷基或雜環基 (C₀-C₆) 烷氧基可以被1個～6個獨立地選自由鹵素、羥基、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 環烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基、-NR^cR^d、R^cR^dN (C₁-C₆) 烷基、R^cR^dN (C₁-C₆) 烷氧基、-C(=O)NR^cR^d、R^cR^dNC(=O) (C₁-C₆) 烷氧基、苄氧基及氰基組成之群組中之取代基任意取代；

R⁹及R¹⁰獨立地選自由氫、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、羥基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、H₂N (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基NH (C₁-C₆) 烷基及[(C₁-C₆) 烷基]₂N (C₁-C₆) 烷基組成之群組；或者，

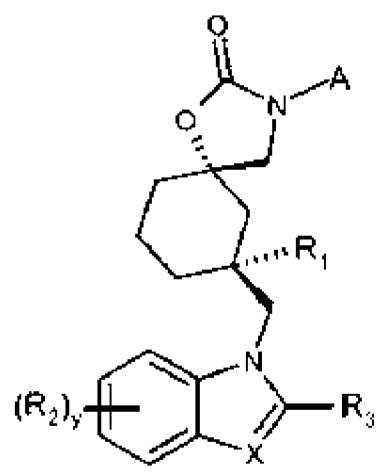
R⁹及R¹⁰可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以包含選自氧、硫及氮中之雜原子之3～10員環；其中，前述3～10員環可以被1個～6個獨立地選自由鹵素、羥基、氧代、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 烷基、-SO₂ (C₁-C₆) 鹵代烷基、-C(=O) (C₁-C₆) 烷基及-C(=O) (C₁-C₆) 鹵代烷基組成之群組中之取代基任意取代；且

R^c及R^d獨立地選自由氫、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵代烷基、羥基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵

代烷氧基（C₁-C₆）烷基、H₂N（C₁-C₆）烷基、（C₁-C₆）烷基NH（C₁-C₆）烷基及[（C₁-C₆）烷基]₂N（C₁-C₆）烷基組成之群組；或者，

R^c及R^d可以與該等所鍵結之氮原子一同形成可以包含選自氧、硫及氮中之雜原子之3～7員環；

[化學式5]



式 (2)

[式中，

R₁ 為 氫、C₁₋₃ 烷基、CH₂OH、CH₂-O-CH₃、CH₂OCH₂Ph、CH₂CN、CN、鹵基或C（O）OCH₃；

R₂獨立地為氫、CN、CF₃、鹵基、SO₂C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基或C≡CH；

R₃為氫、C₁₋₂烷基、CF₃或OH；

R₄為氫、鹵基或C₁₋₃烷基；

X為CR₄或N；

A為（CH₂）_n-Het；

或者，A為（CH₂）_n-（CR_aR_b）-（CH₂）_m-Het；

R_a為氫或C₁₋₃烷基，其中，前述C₁₋₃烷基可以被1個以上的鹵基進一步取代；

R_b為C₁₋₃烷基；

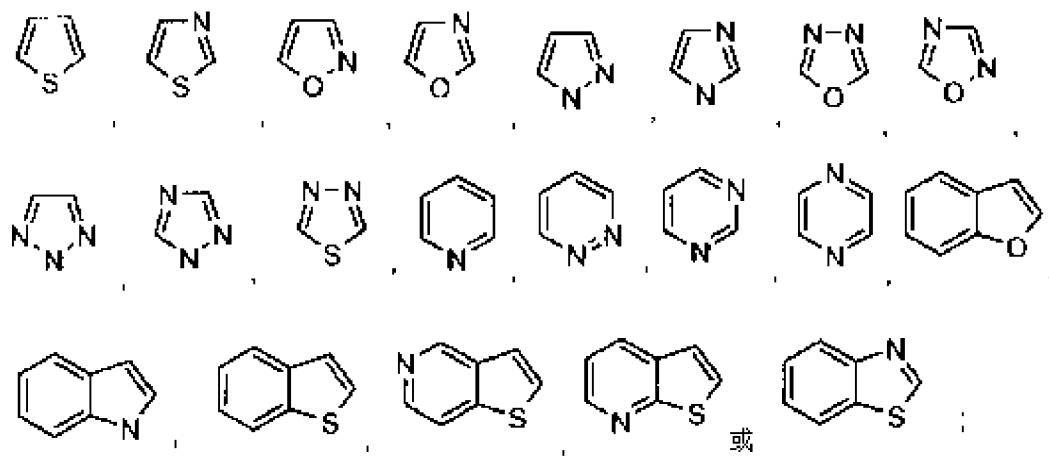
或者，R_a及R_b與該等所鍵結之碳原子一起形成C₃₋₆環烷基；

或者，由R_a及R_b形成之C₃₋₆環烷基的1個碳原子可以被氧取代而形成氧雜環丁烷基、四氫呋喃基或四氫吡喃基；

或者，由R_a及R_b形成之C₃₋₆環烷基的1個碳原子可以被氮取代而形成吡咯啉基或哌啉基；

Het為

[化學式6]



其中，Het可以被1個、2個或3個選自鹵基、C₁₋₅烷基、CN、CH₂F、CHF₂、CF₃、C₃₋₆環烷基、(CH₂)_n-O-C₁₋₃烷基、(CH₂)_n-苯基、(CH₂)_n-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、CH(CH₃)-O-C₁₋₃烷基、CH(OH)-C₁₋₅烷基、C(CH₃)₂-R₅、C(O)N(CH₃)_p、N(C₁₋₃烷基)_p、NH₂、C(O)NH₂、氧雜環丁烷基、氧雜環丁烷-CH₃、四氫呋喃基、四氫吡喃基、嗎啉基或吡啶基中之取代基取代；

前述Het上的苯基、吡啶基及吡嗪基取代基可以被1個或2個選自

鹵基、CN、OCH₃、C₁₋₃烷基或CF₃中之取代基進一步取代；

且前述Het上的C₁₋₅烷基及C₃₋₆環烷基取代基可以被CN或OH進一步取代；

R₅為CN、O-C₁₋₄烷基、(CH₂)_m-OH、(CH₂)_p-O-C(O)-O-C₁₋₅烷基或O-(CH₂)_p-O-R₆；

R₆為C₁₋₄烷基或P(O)₂(CH₃)₂；

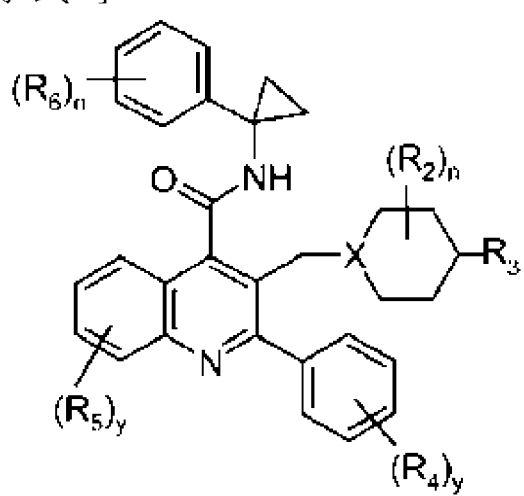
n獨立地為0、1或2；

m獨立地為0、1或2；

p獨立地為1或2；且

y為1、2或3；

[化學式7]



式 (3)

式中：

R₁獨立地為C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基；

R₂獨立地為OH、OC₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、CH₂OH、F、CH₂OC₁₋₄烷基、CF₃或CF₂H；

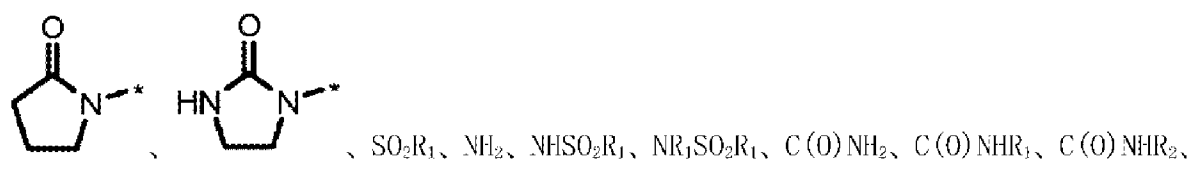
R₃為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或六氫氮呋基（該等可以全部未取代，或者可以被1個或2個R₂取代）；

或者， R_3 為 $N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中， C_{1-6} 烷基未取代或可以被OH或 $-OCH_3$ 取代；

R_4 獨立地為 CF_3 、鹵基、 C_{1-3} 烷基或 OC_{1-3} 烷基；

R_5 獨立地為

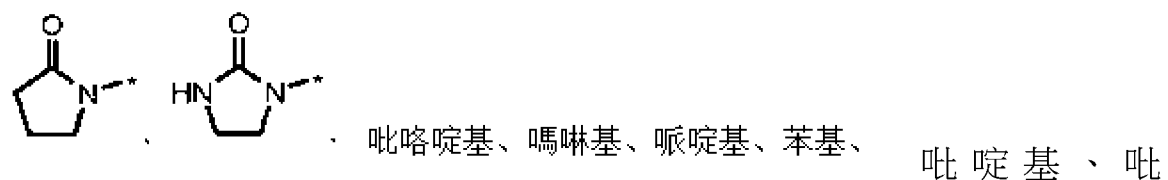
[化學式8]



鹵基、氰基、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、吡咯啉基、嗎啉基、哌啶基、苯基、吡啶基、吡啶基、嘔啶基、四唑基、吡咯基、哌啶基、嘧啶基、 OH 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OR_1$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CN 、 OR_1 或 CH_2R_7 ；

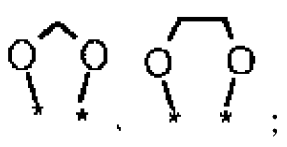
其中，

[化學式9]



或者，可以將2個相鄰之 R_5 的取代基彼此組合而形成

[化學式10]



R_6 獨立地為鹵基、甲基或OMe；

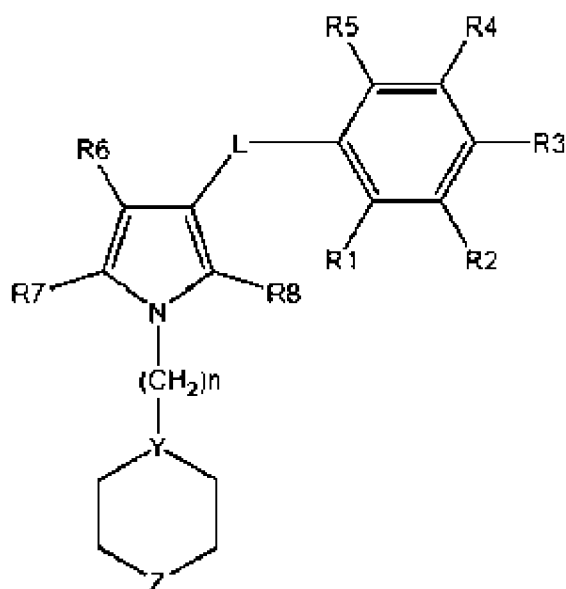
R_7 為吡咯啉基、嗎啉基或哌啶基；

n獨立地為0、1或2；

X為N或C；

y獨立地為0、1或2；

[化學式11]



式 (4)

其中，L為C(=O)NR₁₀、SO₂NR₁₀、C₁-C₆伸烷基或鍵；

Y為N或CR₁₀；

Z為O、NR₁₀、S、SO₂或C(R₁₀)₂；

n為0、1、2、3、4、5或6；

R₁、R₂、R₃、R₄及R₅獨立地選自氫、烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基、鹵代烷氧基、氰基、羧基、羧基烷基或醯胺基中的至少1個；

R₆及R₇獨立地選自氫、烷基、鹵代烷基、雜芳基或芳基中的至少1個，或者R₆及R₇經由環狀環系連接；

R₈為氫、烷基、鹵代烷基、雜芳基或芳基；及

R₁₀為氫、烷基、鹵代烷基、羧基烷基、羧基、烷基亞甲基碳酸

酯基、亞甲基胺甲醯基、苯硫基或-S-羧基烷基。

【請求項6】

如請求項1至請求項5中任一項之使用，其中

具有TRPV4抑制活性之化合物為選自以下中之化合物或其藥學上可接受之鹽：

GSK2798745：1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈、GSK2193874：3-(1,4'-雙吡啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基環丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲醯胺、HC-067047：N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-嗎啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲醯胺、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030、

(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙烷-1-甲腈；

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)環丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -2- (1- (4-溴噻吩-2-基) 環丙基) -6- (2- (3-氯苯基) -2-羥基乙醯基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -2- (1- (5-環己基吡啶-3-基) 環丙基) -6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -5- (3- (1- (6- (2-羥基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氫-3H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-2-基) 環丙基) 苯基) 煙腈；

(R) -6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (2,3-二氟苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3- (苯并呋喃-2-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3- (苯并呋喃-2-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3- (苯并呋喃-2-基) 苯基) -2-羥基乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮；

(R) -6- (2- (3'- (三級丁基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-異丙基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R) -6- (2- (3'- (三級丁基) -[1,1'-聯苯]-3-基) -2-羥基乙醯基) -2- (1- (4-苯基噻吩-2-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶

并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(3-氟苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-氯苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(噻吩-2-

基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯

基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(異噻唑-4-基)苯基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(3-異丙基苯基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩-2-基)環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(5-異丙基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

(R)-6-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-6-(2-羥基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)環丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)環丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氫-

6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈；

5-氯-3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基環丙基)-3,4,5,7,8,9-六
 氯-6H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-6-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈；

6-(2-(2-(苄氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-
 3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-
 3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二氟乙醯基)-
 2-(1-苯基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯基)環
 丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(5-苯基吡啶-
 3-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-苯基環丙基)-
 3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-(4-異丙基噻吩
 -2-基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯基)-2-(1-(3-氯苯
 基)環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(3'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二氟乙醯基)-2-(1-苯
 基環丙基)-3,5,6,7,8,9-六氯-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮；

6-(2-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基乙醯基)-2-(1-苯基環
 丙基)-5,6,7,8-四氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6- (2,2-二氟-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2,2-二氟-2- (3'- (三氟甲基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2,2-二氟-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙醯基) -2- (1- (5-苯基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮;

6- (2,2-二氟-2- (3'-異丙氧基-[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1-苯基環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮; 及

6- (2-羥基-2- (3'- (三氟甲氧基) -[1,1'-聯苯]-3-基) 乙醯基) -2- (1- (5-苯基吡啶-3-基) 環丙基) -3,5,6,7,8,9-六氫-4H-嘧啶并[5,4-c]氮呋-4-酮。

【請求項7】

如請求項1至請求項4中任一項之使用，其特徵為

具有TRPV4抑制活性之化合物係作為結合於TRPV4 (GeneID: 59341) 之抗體、寡核苷酸、siRNA或適體之高分子。

【請求項8】

如請求項1至請求項7中任一項之使用，其特徵為

與1種以上的第二活性藥劑組合。

【請求項9】

一種醫藥組成物，其包含用於人或動物之伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病的預防或治療中之具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

如請求項9之醫藥組成物，其中

前述視網膜疾病為視網膜靜脈阻塞或滲出型老年性黃斑病變。

【請求項11】

如請求項9之醫藥組成物，其中

前述視網膜疾病為分支視網膜靜脈阻塞或中心視網膜靜脈阻塞。

【請求項12】

如請求項9之醫藥組成物，其中

具有TRPV4抑制活性之化合物為請求項5至請求項7中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【請求項13】

一種用於治療伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病之方法，其包括將具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽的有效量投予到人或動物。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中

前述視網膜疾病為視網膜靜脈阻塞或滲出型老年性黃斑病變。

【請求項15】

如請求項13之方法，其中

前述具有TRPV4抑制活性之化合物為請求項5至請求項7中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【請求項16】

一種具有TRPV4抑制活性之化合物或其藥學上可接受之鹽，其用於治療人或動物的伴隨血流障礙或細胞障礙之視網膜疾病。

【請求項17】

一種用於疾病的預防或治療中之套件，其包含請求項5至請求項7中任一項之化合物。

【請求項18】

如請求項17之套件，其包含請求項9至請求項12中任一項之醫藥組成物、一種以上的第二活性藥劑及容器。

【請求項19】

一種視網膜疾病的疾病標誌物，其為具有序列號1～5（Gene Bank ACCESSION：NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431或NM_001177428）所表示之TRPV4基因的鹼基序列中連續之至少15個鹼基之多核苷酸及/或與該多核苷酸互補的多核苷酸。

【請求項20】

如請求項19之疾病標誌物，其在視網膜疾病的檢測中用作探針或引子。

【請求項21】

一種視網膜疾病的疾病標誌物，其為識別由前述序列號1～5所表示之胺基酸序列形成之TRPV4蛋白質之抗體。

【請求項22】

如請求項21之疾病標誌物，其在視網膜疾病的檢測中用作探針。

【請求項23】

一種視網膜疾病的檢測方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：

（a）使由被測者的活體試樣製備之RNA或從該RNA轉錄之互補多核苷酸與請求項19或請求項20之疾病標誌物結合之製程；（b）將上述疾病標誌物作為指標，測定來自與該疾病標誌物結合之活體試樣之RNA或從該RNA轉錄之互補多核苷酸之製程；（c）根據上述（b）的測定結果來判斷視網膜疾病的患病之製程。

【請求項24】

如請求項23之視網膜疾病的檢測方法，其中

製程（c）中之視網膜疾病的患病的判斷係將對疾病標誌物之結含量增大作為指標，將對被測者獲得之測定結果與對正常者獲得之測定結果進行對比來進行。

【請求項25】

一種視網膜疾病的檢測方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：

（a）使由被測者的活體試樣製備之蛋白質與請求項21或請求項22之疾病標誌物結合之製程；（b）將上述疾病標誌物作為指標，測定與該疾病標誌物結合之來自活體試樣之蛋白質或其部分肽之製程；（c）根據上述（b）的測定結果來判斷視網膜疾病的患病之製程。

【請求項26】

如請求項25之視網膜疾病的檢測方法，其中

製程（c）中之視網膜疾病的患病的判斷係將對疾病標誌物之結

含量增大作為指標，將對被測者獲得之測定結果與對正常者獲得之測定結果進行對比來進行。

【請求項27】

一種抑制TRPV4基因的表達之物質的篩選方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：

（a）使被測物質與能夠表達TRPV4基因之細胞接觸之製程；
（b）測定接觸了被測物質之細胞的TRPV4基因的表達量，並將該表達量與未接觸被測物質之對照細胞的上述基因的表達量進行比較之製程；（c）根據上述（b）的比較結果來選擇使TRPV4基因的表達量減少之被測物質之製程。

【請求項28】

一種降低TRPV4蛋白質的表達量之物質的篩選方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：

（a）使被測物質與能夠表達TRPV4蛋白質之細胞或由該細胞製備之細胞碎片接觸之製程；（b）測定接觸了被測物質之細胞或細胞碎片中之TRPV4蛋白質的表達量，並將該表達量與未接觸被測物質之對照細胞或細胞碎片中之上述TRPV4蛋白質的表達量進行比較之製程；（c）根據上述（b）的比較結果來選擇降低TRPV4蛋白質的表達量之被測物質之製程。

【請求項29】

一種抑制TRPV4的活性之物質的篩選方法，其包括下述製程（a）、（b）及（c）：

（a）在被測物質的存在下，使TRPV4配位體與TRPV4蛋白質接

觸之製程；(b) 測定被測物質存在下的TRPV4配位體對TRPV4蛋白質的結合量，並將該結合量與不存在被測物質下的TRPV4配位體對TRPV4蛋白質的結合量（對照結合量）進行比較之製程；(c) 根據上述(b)的比較結果來選擇與對照結合量相比降低結合量之被測物質之製程。

【請求項30】

如請求項27至請求項29中任一項之篩選方法，其係用於探索視網膜疾病的預防或治療劑的有效成分之方法。

【請求項31】

一種視網膜疾病的預防或治療劑，其將抑制TRPV4基因的表達之物質作為有效成分。

【請求項32】

如請求項31之視網膜疾病的預防或治療劑，其中

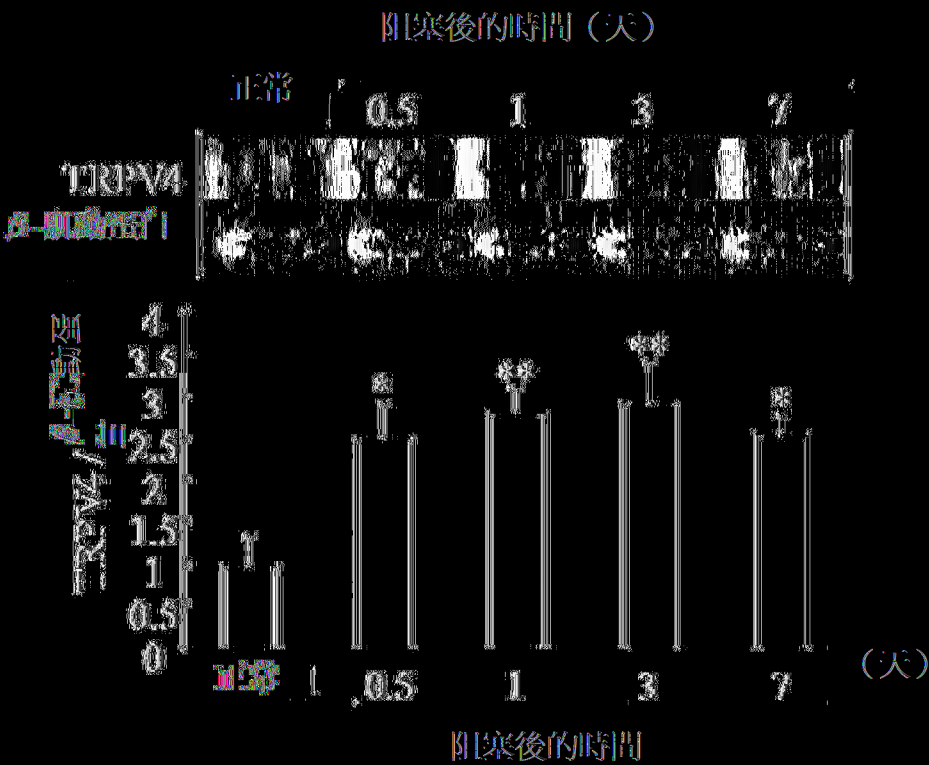
抑制TRPV4基因的表達之物質藉由請求項27之篩選方法來獲得。

【請求項33】

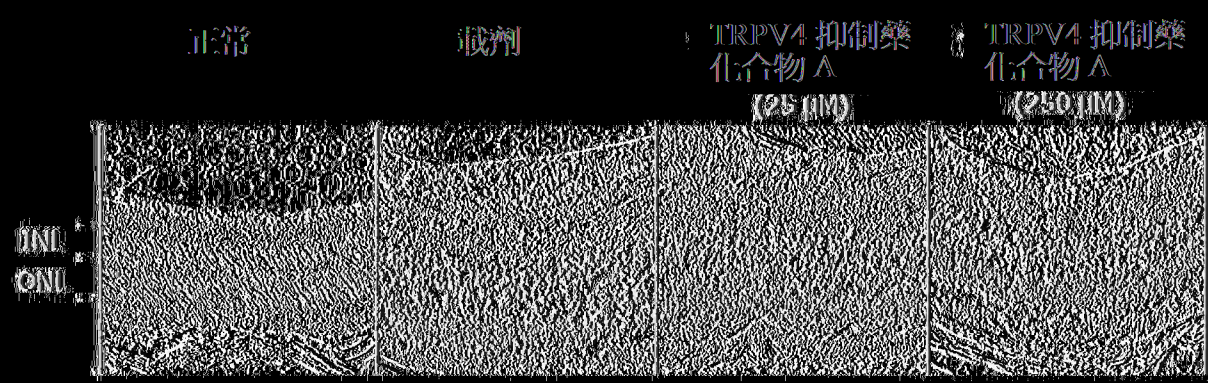
一種視網膜疾病的預防或治療劑，其將抑制TRPV4蛋白質的表達量之物質或抑制TRPV4的活性之物質作為有效成分。

【請求項34】

如請求項33之視網膜疾病的預防或治療劑，其中抑制TRPV4蛋白質的表達量之物質或抑制TRPV4的活性之物質藉由請求項28或請求項29之篩選方法來獲得。



| (圖 1) |



| (圖 2) |

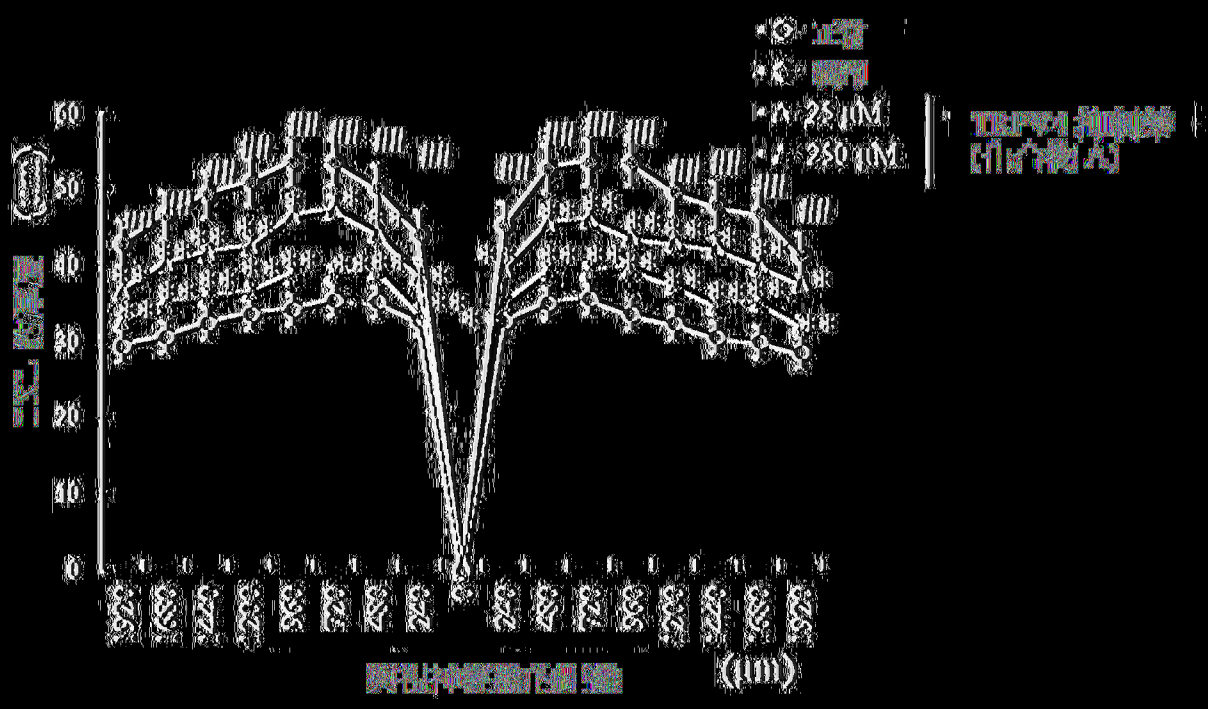


图 3

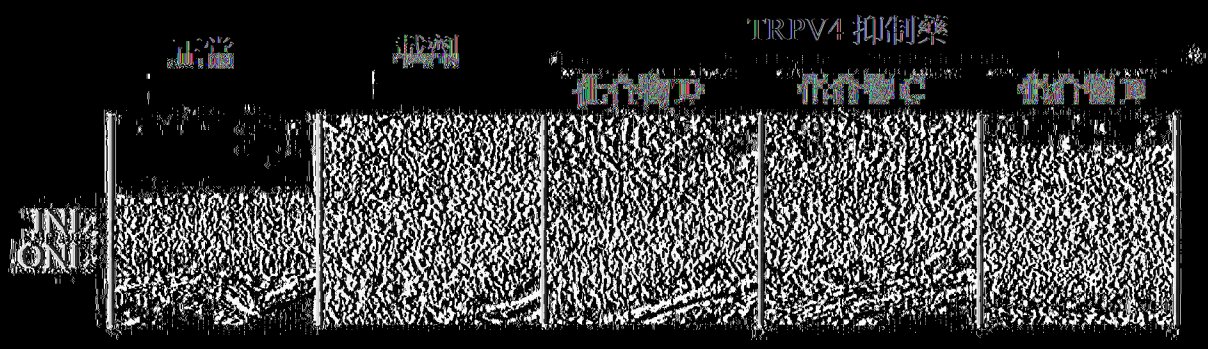
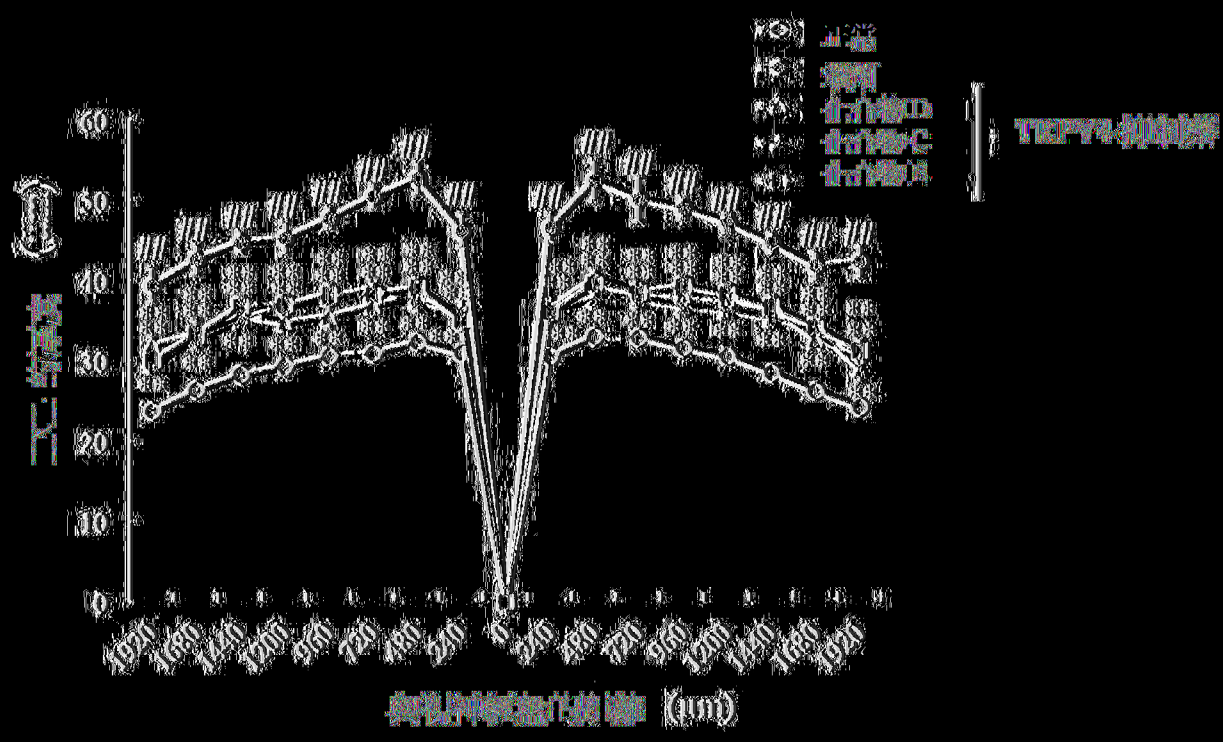


图 4



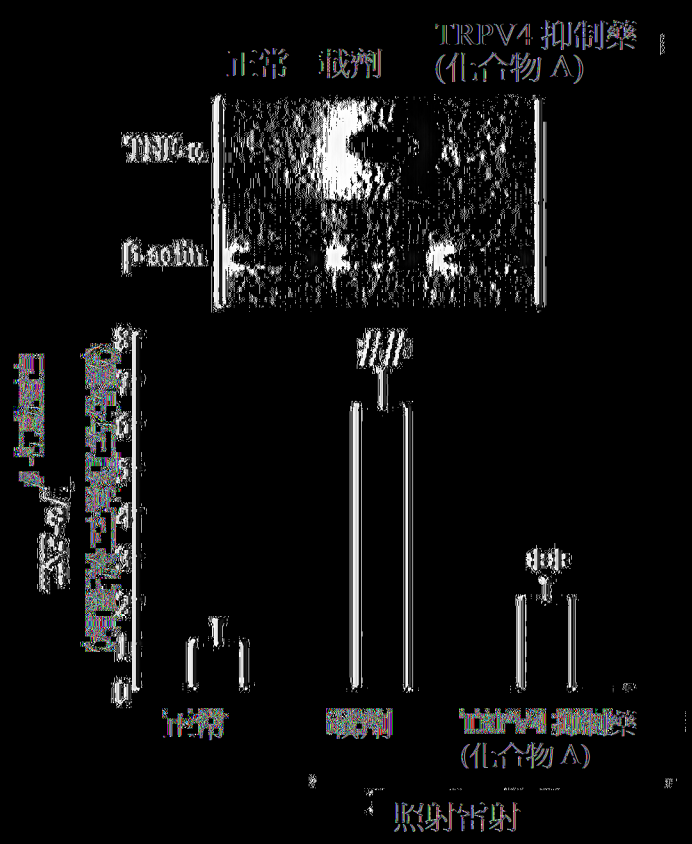
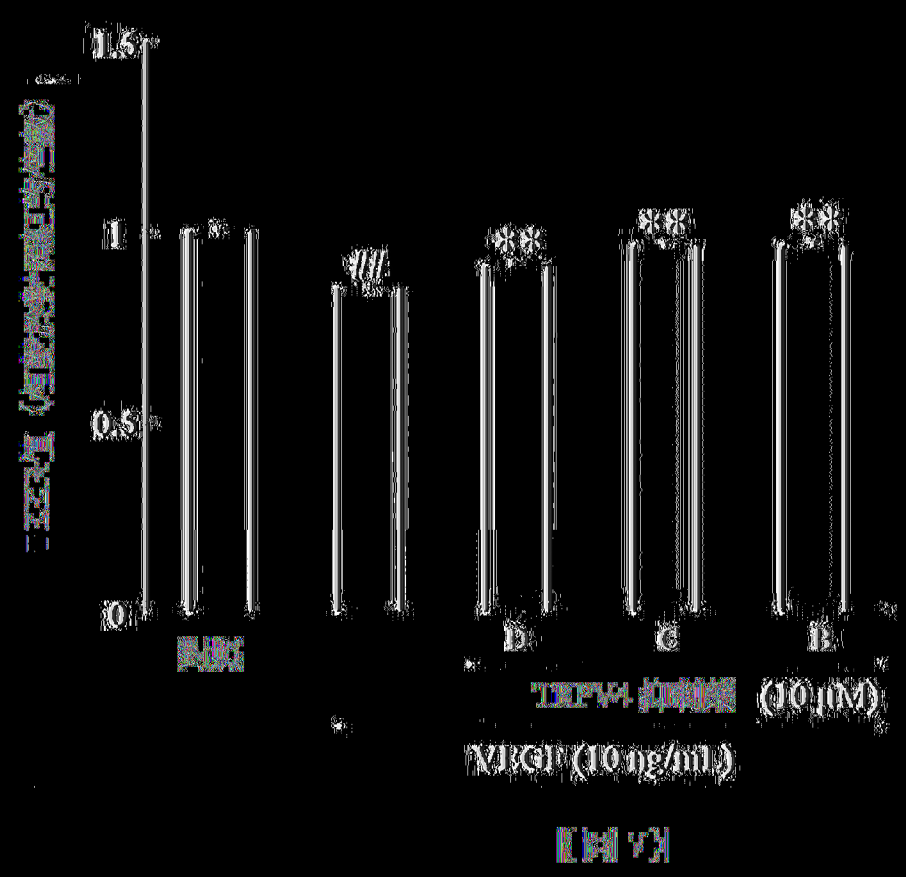
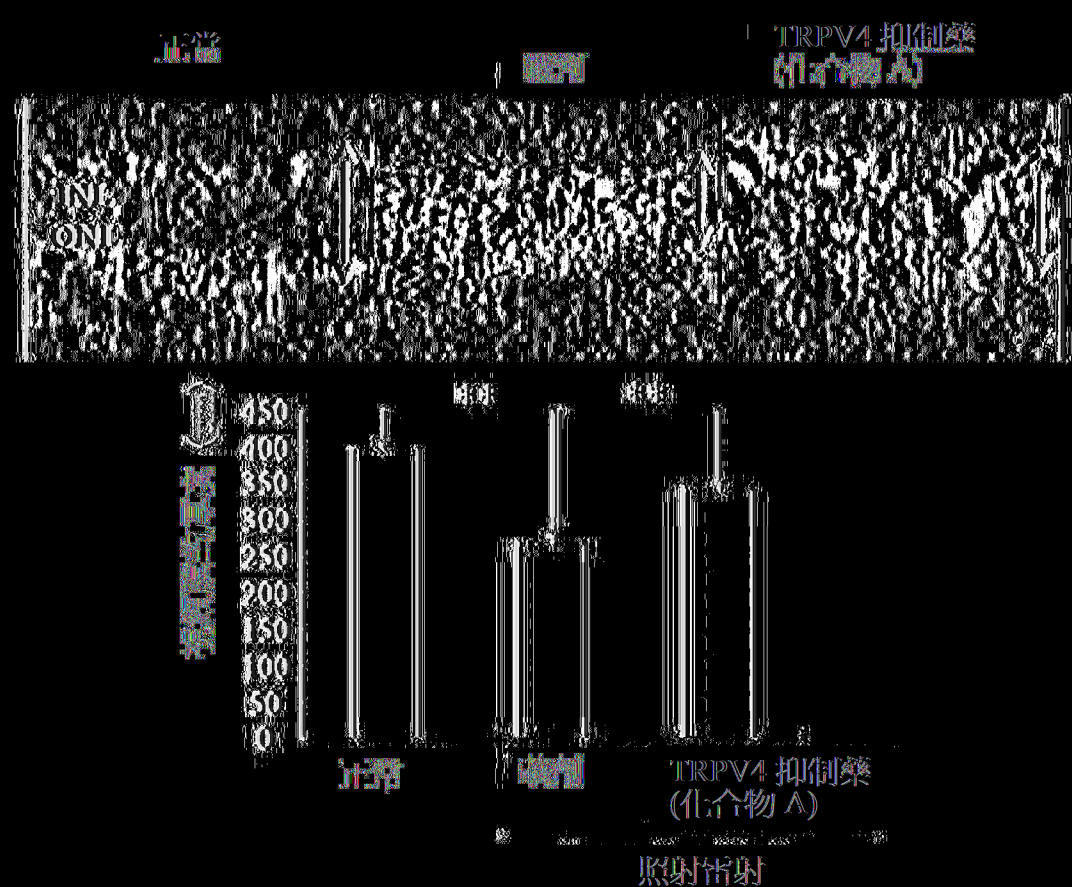
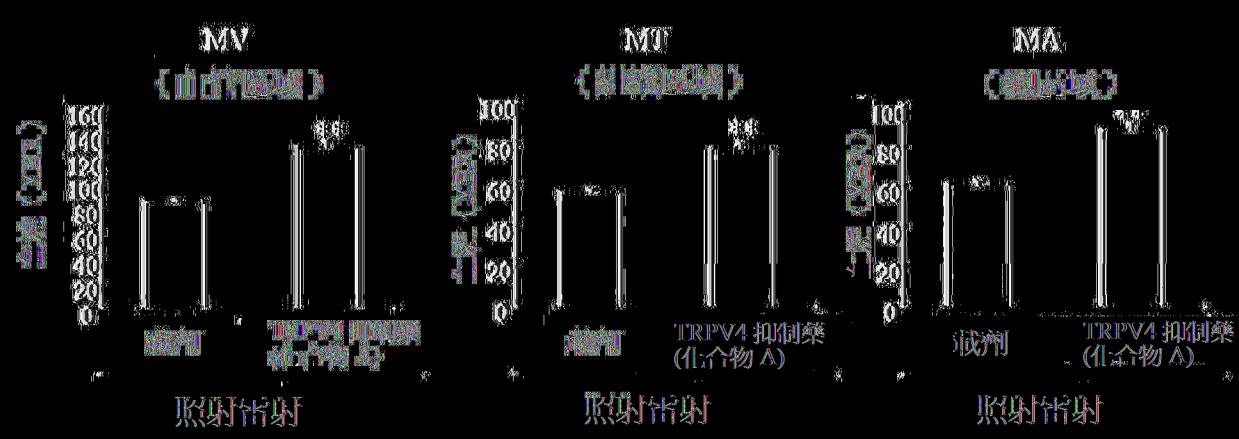


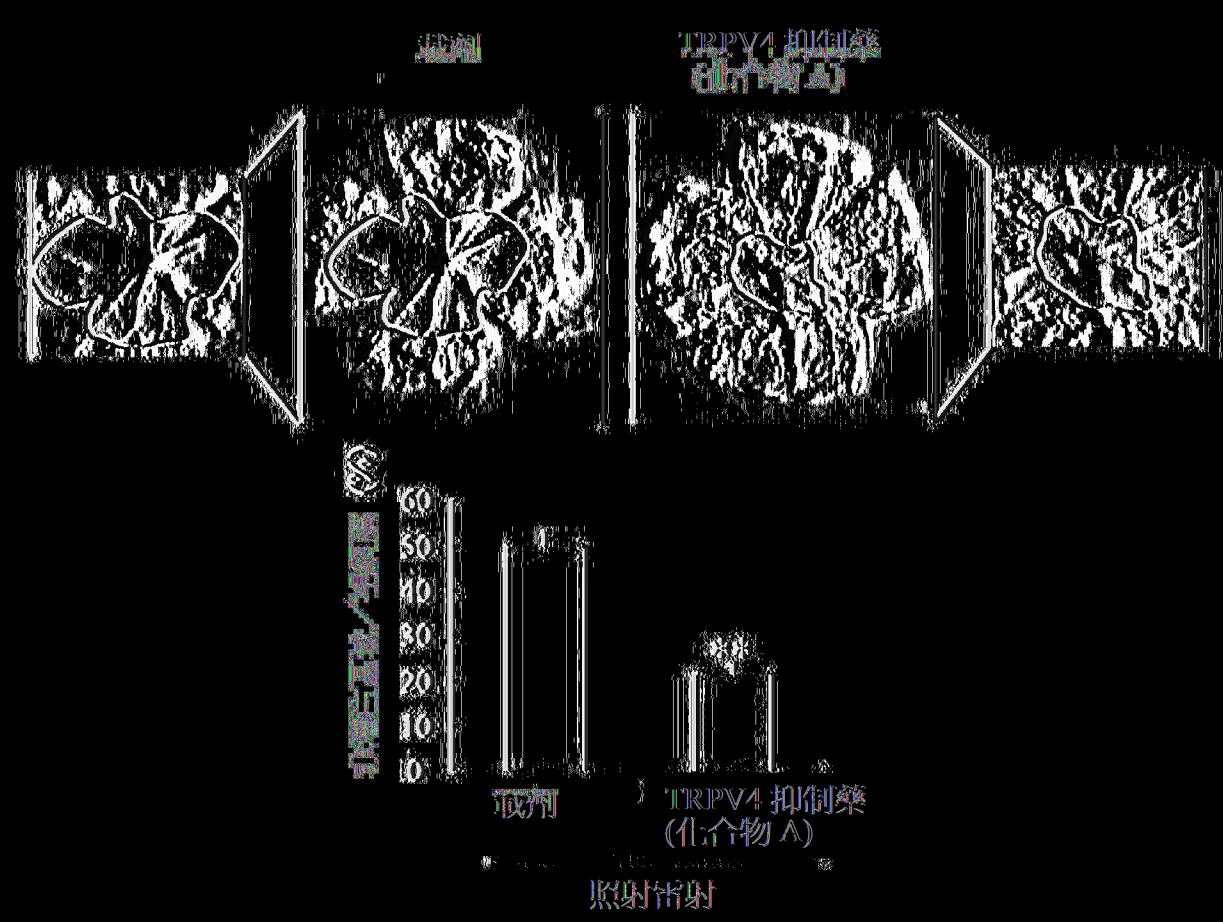
Figure 8



[図 9]



[図 10]



(圖 11)