(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115776890 A
(43)申请公布日 2023.03.10

(21)申请号 202180045312.2

(22)申请日 2021.07.16

(30)优先权数据
63/052,572 2020.07.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/026829 2021.07.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/014707 JA 2022.01.20

(71)申请人 拉夸里亚创药株式会社
地址 日本爱知县

(72)发明人 大原健太郎 渡边修造 原英彰 嶋泽雅光 须轻英仁

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002
专利代理师 张晶 谢顺星

(51)Int.Cl.
A61K 31/4709(2006.01)

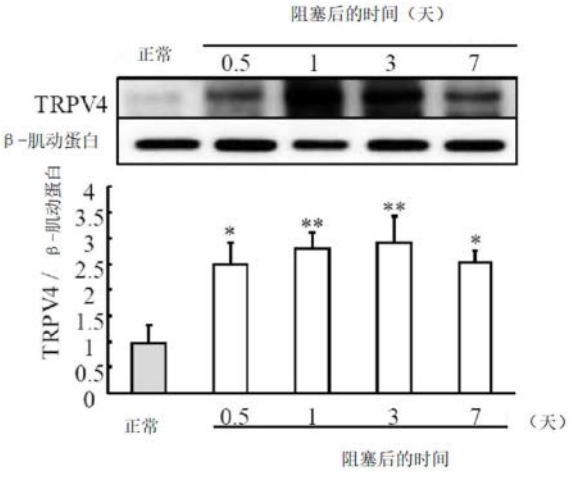
权利要求书14页 说明书127页
序列表8页 附图7页

(54)发明名称

作为眼病治疗剂的TRPV4抑制剂

(57)摘要

本发明涉及具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐、或含有它们的药物组合物在制造预防或治疗伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的药物中的使用。还涉及一种将该化合物或包含该化合物的药物组合物投与到人或动物的所述疾病的预防或治疗方法。可以将该化合物、其药学上可接受的盐、或包含它们的药物组合物与一种以上的第二活性剂组合使用。本发明涉及一种用于所述疾病的预防或治疗的包含具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物及套组。进而涉及一种用于对能够使用该化合物进行治疗的疾病进行诊断的标志物及用于预防或治疗所述疾病的药物的筛选方法。



CN 115776890 A

1.一种具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐的使用,其用于制造预防或治疗人或动物中伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的药物。

2.根据权利要求1所述的使用,其中,

所述视网膜疾病选自由作为伴随血流障碍的视网膜疾病的高血压性视网膜病变及黑蒙组成的组、或选自由作为伴随细胞障碍的视网膜疾病的遗传性视神经病变、视网膜脱离、脉络膜转移瘤、脉络膜黑色素瘤、及脉络膜血管瘤组成的组、或选自由作为伴随血流障碍及细胞障碍这两者的视网膜疾病的视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、湿性老年性黄斑变性、视网膜色素变性、糖尿病性视网膜病变、缺血性视神经病变、及青光眼组成的组。

3.根据权利要求1所述的使用,其中,

所述视网膜疾病为视网膜静脉阻塞或湿性老年性黄斑变性。

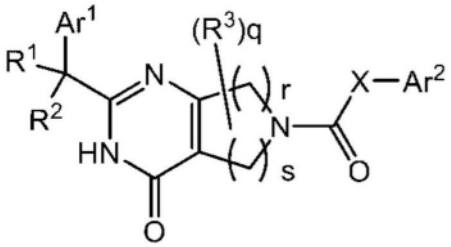
4.根据权利要求1所述的使用,其中,

所述视网膜疾病为视网膜分支静脉阻塞或视网膜中央静脉阻塞。

5.根据权利要求1所述的使用,其中,

所述具有TRPV4抑制活性的化合物为下述通式(1)、(2)、(3)、(4)所表示的化合物、WO2013012500中公开的GSK2798745所表示的化合物(1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈)、WO2011119704中公开的GSK2193874所表示的化合物(3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺)、WO2013169396中公开的HC-067047所表示的化合物(N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺)、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893或PF-05214030、或其药学上可接受的盐,

[化学式1]



通式(1)

式中,

R^1和R^2独立地选自由氢、羟基、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_3-C_7)环烷基及苯基(C_0-C_4)烷基组成的组;其中,所述(C_3-C_7)环烷基或苯基(C_0-C_4)烷基被1～4个独立地选自由卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)卤代烷氧基组成的组中的取代基任选地取代;或者,R^1及R^2可以与它们所键结的原子一同形成可以含有0～4个独立地选自氧、硫及氮中的杂原子的3～8员环;其中,所述3～8员环被1～6个独立地选自由卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$卤代烷基、$-C(=O)(C_1-C_6)$烷基及$-C(=O)(C_1-C_6)$卤代烷基组成的组中的取代基任选地取代;

R^3独立地选自由氢、氟、甲基、乙基、及(C_1-C_6)卤代烷基组成的组;

X选自由化学键、$-N(R^4)-$、$-(C(R^5)(R^6))_n-$、$-(C_3-C_8)$环烷基-、$-C(R^5)=C(R^6)-$、-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-[$N(R^4)(C(R^5)(R^6))_n$]-组成的组；

R^4为氢或(C_1-C_6)烷基；

R^5及R^6独立地选自由氢、卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、及(C_1-C_6)卤代烷氧基组成的组；

当R^5为2以上时，R^5相同或不同；

当R^6为2以上时，R^6相同或不同；

n为1、2、3或4；

q为1、2、3或4；

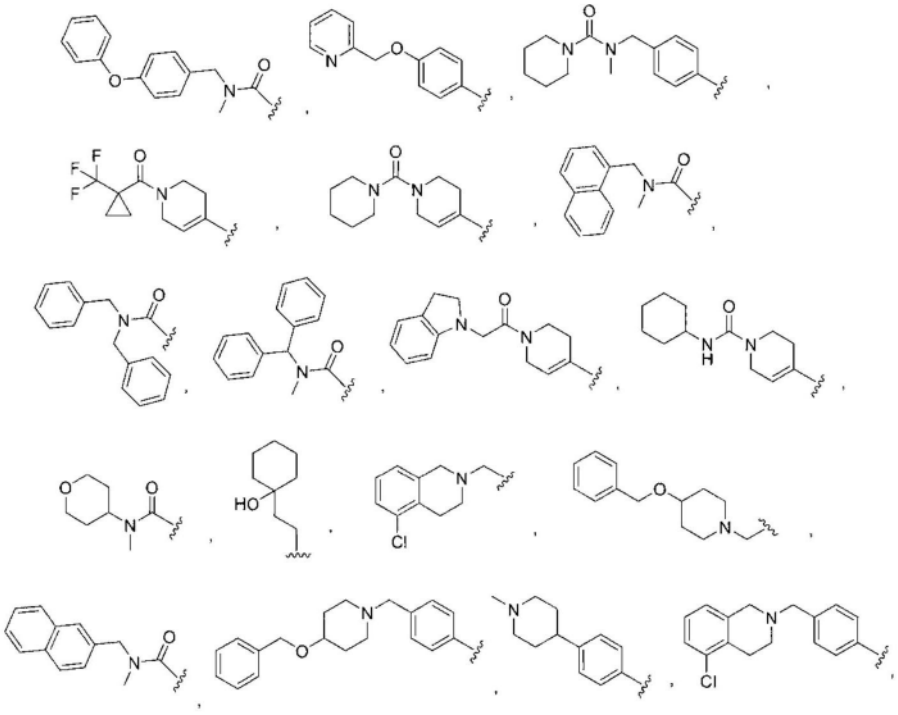
r为1、2、3或4；

s为1、2、3或4；

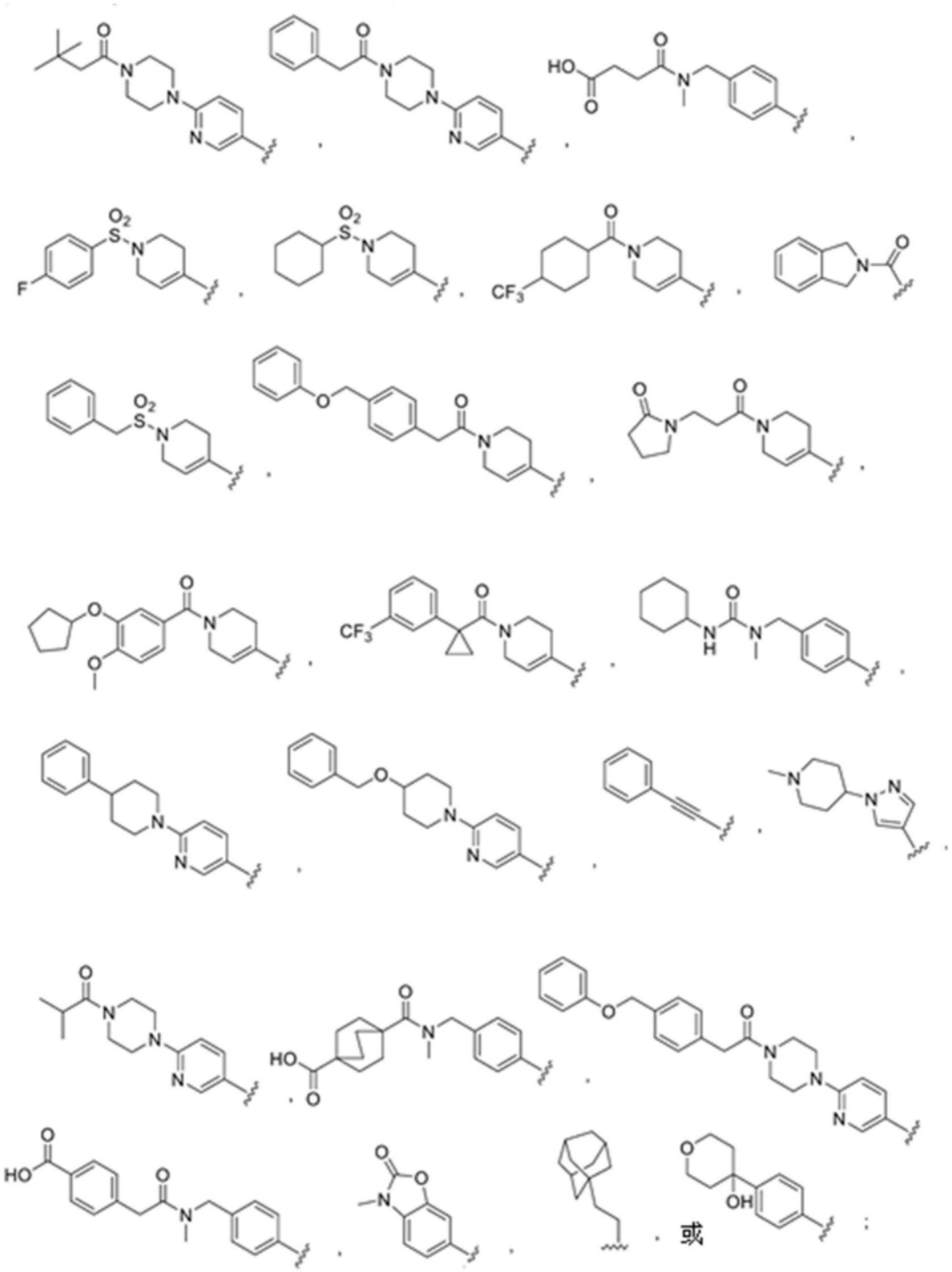
Ar^1选自芳基和杂芳基，它们被1～6个独立地选自由氢、卤素、氰基、硝基、羟基、-C(=O)R^7、-C(=O)NR^7R^8、-$NHSO_2R^7$、-$SO_2NR^7R^8$、(C_1-C_6)烷硫基-、(C_1-C_6)卤代烷硫基-、(C_1-C_6)烷基亚磺酰基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、-NR^7R^8、三(C_1-C_6)烷基硅基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烯基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、杂环基(C_0-C_6)烷氧基、杂芳基(C_0-C_6)烷氧基、及取代基Q组成的组中的取代基任选地取代；

其中，所述(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烯基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、杂环基(C_0-C_6)烷氧基、或杂芳基(C_0-C_6)烷氧基被1～6个独立地选自由卤素、羟基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、苯基、-NR^aR^b、$R^aR^bN(C_1-C_6)$烷基、$R^aR^bN(C_1-C_6)$烷氧基、-C(=O)NR^aR^b、-C(=O)R^a、-$SO_2(C_1-C_6)$烷基、-$SO_2NR^aR^b$、及$R^aR^bNC(=O)(C_1-C_6)$烷氧基组成的组中的取代基任选地取代；其中，所述(C_3-C_7)环烷基被羟基或氰基任选地取代；其中，所述取代基Q为如下：

[化学式2]



[化学式3]



其中，所述取代基Q可以被卤素、羟基、或$(C_1\text{-}C_6)$烷基任选地取代；

R^7及R^8独立地选自由氢、羟基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$卤代烷基、$(C_1\text{-}C_6)$卤代烷氧基、$(C_3\text{-}C_7)$环烷基、杂环基、羟基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$卤代烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、苄基、$H_2N(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基$NH(C_1\text{-}C_6)$烷基、及$[(C_1\text{-}C_6)$烷基$]_2N(C_1\text{-}C_6)$烷基组成的组；或者，

R^7及R^8可以与它们所键结的氮原子一同形成可以包含选自氧、硫及氮中的杂原子的3～10员环；其中，所述3～10员环可以被1～6个独立地选自由卤素、羟基、氧代基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$卤代烷基、$-SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-SO_2(C_1\text{-}C_6)$卤代烷基、$-C(=O)(C_1\text{-}C_6)$

烷基、及-C(=O)(C_1-C_6)卤代烷基组成的组中的取代基任选地取代；

R^a及R^b独立地选自由氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基(C_0-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(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]$_2$N(C_1-C_6)烷基组成的组；或者，R^a及R^b可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的氮原子的3～7员环；其中，所述3～7员环被1～3个独立地选自(C_1-C_6)烷基中的取代基任选地取代；

Ar^2选自芳基和杂芳基，它们被1～6个独立地选自由氢、卤素、氰基、硝基、羟基、-COR^9、-$CONR^9R^{10}$、-$NHSO_2R^9$、-$SO_2NR^9R^{10}$、(C_1-C_6)烷硫基-、(C_1-C_6)烷基亚磺酰基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、-NR^9R^{10}、三(C_1-C_6)烷基硅基、(C_1-C_6)卤代烷硫基-、-SF_5、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、苯氧基、杂芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、及杂环基(C_0-C_6)烷氧基组成的组中的取代基任选地取代；其中，所述(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、苯氧基、杂芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、或杂环基(C_0-C_6)烷氧基被1～6个独立地选自由卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-NR^cR^d、R^cR^dN(C_1-C_6)烷基、R^cR^dN(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)NR^cR^d、R^cR^dNC(=O)(C_1-C_6)烷氧基、苄氧基、及氰基组成的组中的取代基任选地取代；

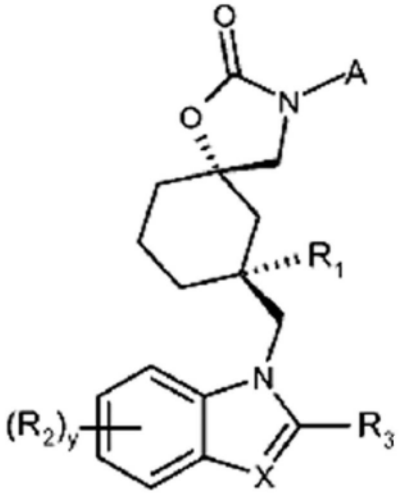
R^9及R^{10}独立地选自由氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(C_1-C_6)烷基、H_2N(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基NH(C_1-C_6)烷基、及[(C_1-C_6)烷基]$_2$N(C_1-C_6)烷基组成的组；或者，

R^9及R^{10}可以与它们所键结的氮原子一同形成可以包含选自氧、硫及氮中的杂原子的3～10员环；其中，所述3～10员环可以被1～6个独立地选自由卤素、羟基、氧代、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、-SO_2(C_1-C_6)烷基、-SO_2(C_1-C_6)卤代烷基、-C(=O)(C_1-C_6)烷基、及-C(=O)(C_1-C_6)卤代烷基组成的组中的取代基任选地取代；及

R^c及R^d独立地选自由氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(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]$_2$N(C_1-C_6)烷基组成的组；或者，

R^c及R^d可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的杂原子的3～7员环，

[化学式5]



通式（2）

式中：

R_1为氢、C_{1-3}烷基、CH_2OH、CH_2-O-CH_3、CH_2OCH_2Ph、CH_2CN、CN、卤基(halo)、或C(O)OCH_3；

R_2独立地为氢、CN、CF_3、卤基、SO_2C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基、或C═CH；

R_3为氢、C_{1-2}烷基、CF_3、或OH；

R_4为氢、卤基或C_{1-3}烷基；

X为CR_4或N；

A为$(CH_2)_n$-Het；

或者，A为$(CH_2)_n$-(CR_aR_b)-$(CH_2)_m$-Het；

R_a为氢或C_{1-3}烷基，其中，所述C_{1-3}烷基可以被1个以上的卤基进一步取代；

R_b为C_{1-3}烷基；

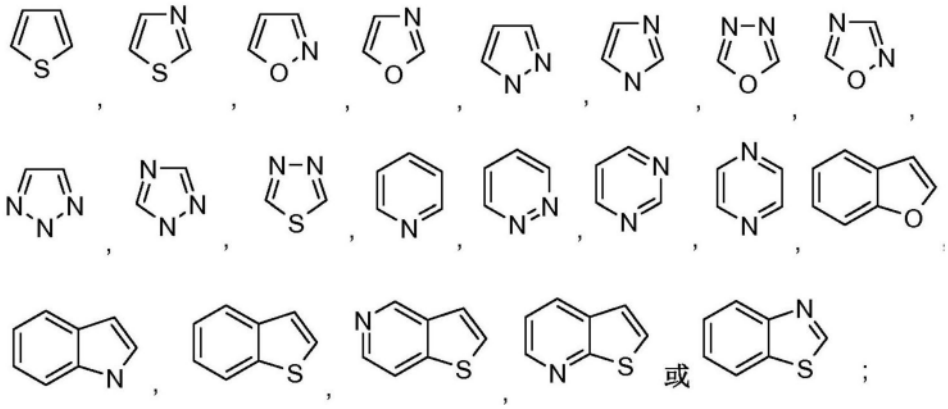
或者，R_a及R_b与它们所键结的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基；

或者，由R_a及R_b形成的C_{3-6}环烷基的1个碳原子可以被氧取代而形成氧杂环丁烷、四氢呋喃基或四氢吡喃基；

或者，由R_a及R_b形成的C_{3-6}环烷基的1个碳原子可以被氮取代而形成吡咯烷基或哌啶基；

Het为如下：

[化学式6]



其中，Het可以被1个、2个或3个选自卤基、C_{1-5}烷基、CN、CH_2F、CHF_2、CF_3、C_{3-6}环烷基、$(CH_2)_n$-O-C_{1-3}烷基、$(CH_2)_n$-苯基、$(CH_2)_n$-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、$CH(CH_3)$-O-C_{1-3}烷基、CH(OH)-C_{1-5}烷基、$C(CH_3)_2$-R_5、C(O)$N(CH_3)_p$、$N(C_{1-3}$烷基$)_p$、NH_2、C(O)NH_2、氧杂环丁烷、氧杂环丁

烷-CH_3、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基或吡唑基中的取代基取代；

所述Het上的苯基、吡唑基及吡啶基取代基可以被1个或2个选自卤基、CN、OCH_3、C_{1-3}烷基、或CF_3中的取代基进一步取代；

且所述Het上的C_{1-5}烷基及C_{3-6}环烷基取代基可以被CN或OH进一步取代；

R_5为CN、O-C_{1-4}烷基、$(CH_2)_m$-OH、$(CH_2)_p$-O-C(O)-O-C_{1-5}烷基、或O-$(CH_2)_p$-O-R_6；

R_6为C_{1-4}烷基或$P(O)_2(CH_3)_2$；

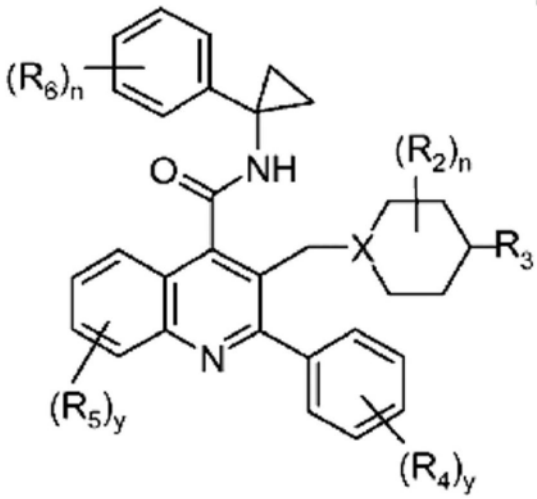
n独立地为0、1或2；

m独立地为0、1或2；

p独立地为1或2；及

y为1、2或3，

[化学式7]



通式（3）

式中：

R_1独立地为C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基；

R_2独立地为OH、OC_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、CH_2OH、F、CH_2OC_{1-4}烷基、CF_3、或CF_2H；

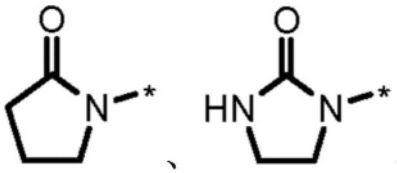
R_3为吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、或六氢吖庚因基，这些可以全部未经取代，或者被1个或2个R_2取代；

或者，R_3为$N(C_{1-6}$烷基$)_2$，其中，C_{1-6}烷基可以未经取代或被OH或-OCH_3取代；

R_4独立地为CF_3、卤基、C_{1-3}烷基、或OC_{1-3}烷基；

R_5独立地为如下：

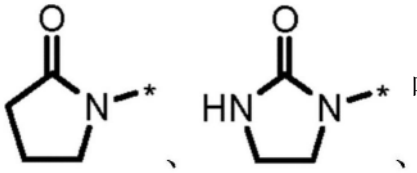
[化学式8]



SO_2R_1、NH_2、$NHSO_2R_1$、$NR_1SO_2R_1$、C(O)NH_2、C(O)NHR_1、C(O)NHR_2、卤基、氰基、CF_3、C_{1-6}烷基、C_{2-4}烯基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、苯基、吡啶基、吡唑基、恶唑基、四唑基、吡咯基、哌嗪基、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，

[化学式9]



吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、苯基、吡啶基、吡唑基、恶唑基、四唑基、吡咯基、哌嗪基、或嘧啶基可以未经取代，或者被1个或2个卤基、OH、OR_1或R_1取代；

[化学式10]

或者，可以将2个相邻的R_5基团彼此组合而形成；

R_6独立地为卤基、甲基、或OMe；

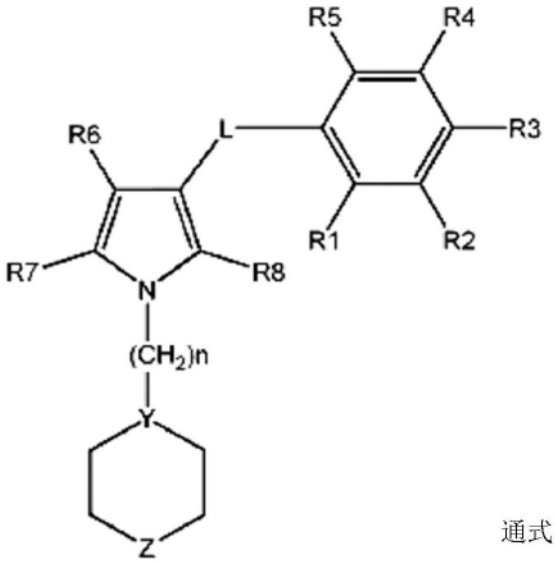
R_7为吡咯烷基、吗啉基、或哌啶基；

n独立地为0、1或2；

X为N或C；

y独立地为0、1或2；

[化学式11]



通式（4）

其中，L为C(=O)NR10、SO_2NR10、C_1-C_6亚烷基、或键；

Y为N或CR10；

Z为O、NR10、S、SO_2、或$C(R10)_2$；

n为1、2、3、4、5或6；

R1、R2、R3、R4及R5独立地选自氢、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、羧基、羧基烷基或酰胺基中的至少1个；

R6及R7独立地选自氢、烷基、卤代烷基、杂芳基或芳基中的至少1个，或者R6及R7经由环状环系连接；

R8为氢、烷基、卤代烷基、杂芳基或芳基；及

R10为氢、烷基、卤代烷基、羧基烷基、羧基、烷基亚甲基碳酸酯基、亚甲基氨甲酰基、苯

硫基、或-S-羧基烷基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的使用，其中，

所述具有TRPV4抑制活性的化合物为选自下述中的化合物或其药学上可接受的盐：

GSK2798745:1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈、GSK2193874:3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺、HC-067047:N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030、

(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷-1-甲腈；

(R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

(R)-2-(1-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

(R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

(R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

(R)-5-(3-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)苯基)烟腈；

(R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

(R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

(R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮；

(R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)苯基)环丙

基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)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-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)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-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氯苯基)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-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-苯基噻吩-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-羟基乙酰基)-2-(1-(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-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)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)乙酰基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-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)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-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)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

(R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-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-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈;

5-氯-3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

6-(2-(2-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,

7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

6-(2,2-二氟-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮。

7.根据权利要求1至4中任一项所述的使用,其中,

所述具有TRPV4抑制活性的化合物是作为与GeneID:59341的TRPV4结合的抗体、寡核苷酸、siRNA或适体的高分子。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的使用,包括:

与1种以上的第二活性剂组合使用。

9.一种药物组合物,其包含用于预防或治疗人或动物中伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求9所述的药物组合物,其中,

所述视网膜疾病为视网膜静脉阻塞或湿性老年性黄斑变性。

11.根据权利要求9所述的药物组合物,其中,

所述视网膜疾病为视网膜分支静脉阻塞或视网膜中央静脉阻塞。

12.根据权利要求9所述的药物组合物,其中,

所述具有TRPV4抑制活性的化合物为权利要求5至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

13.一种用于治疗伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的方法,包括:

将有效量的具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐投与到人或动物。

14.根据权利要求13所述的方法,其中,

所述视网膜疾病为视网膜静脉阻塞或湿性老年性黄斑变性。

15.根据权利要求13所述的方法,其中,

所述具有TRPV4抑制活性的化合物为权利要求5至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

16.一种具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗人或动物中伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病。

17.一种用于预防或治疗疾病的的套组,其包含权利要求5至7中任一项所述的化合物。

18.根据权利要求17所述的套组,其包含权利要求9至12中任一项所述的药物组合物、一种以上的第二活性剂、及容器。

19.一种视网膜疾病的疾病标志物,其为具有至少15个序列号1～5中即Gene Bank ACCESSION:NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431或NM_001177428中任一个所表示的TRPV4基因序列中的连续的碱基的多核苷酸及/或与所述多核苷酸互补的多核苷酸。

20.根据权利要求19所述的疾病标志物,其在视网膜疾病的检测中用作探针或引子。

21.一种视网膜疾病的疾病标志物,其为识别由所述序列号1～5所表示的氨基酸序列形成的TRPV4蛋白质的抗体。

22.根据权利要求21所述的疾病标志物,其在视网膜疾病的检测中用作探针。

23.一种视网膜疾病的检测方法,包括下述步骤:

步骤(a),将由受试者的生物试样制备的RNA或从所述RNA转录的互补多核苷酸与权利要求19或20所述的疾病标志物结合;

步骤(b),将上述疾病标志物作为指标,对来自与所述疾病标志物结合的生物试样的RNA或从所述RNA转录的互补多核苷酸进行测定;及

步骤(c),根据所述步骤(b)的测定结果来诊断视网膜疾病的患病。

24.根据权利要求23所述的视网膜疾病的检测方法,其中,

步骤(c)中的视网膜疾病的患病的诊断是将对疾病标志物的结合量增大作为指标,将对受试者获得的测定结果与对正常者获得的测定结果进行对比来进行。

25.一种视网膜疾病的检测方法,包括下述步骤:

步骤(a),将由受试者的生物试样制备的蛋白质与权利要求21或22所述的疾病标志物结合;

步骤(b),将上述疾病标志物作为指标,对与所述疾病标志物结合的来自生物试样的蛋白质或其部分肽进行测定;及

步骤(c),根据上述步骤(b)的测定结果来诊断视网膜疾病的患病。

26.根据权利要求25所述的视网膜疾病的检测方法,其中,

步骤(c)中的视网膜疾病的患病的诊断是将对疾病标志物的结合量增大作为指标,将对受试者获得的测定结果与对正常者获得的测定结果进行对比来进行。

27.一种抑制TRPV4基因表达的物质的筛选方法,包括下述步骤:

步骤(a),使测试物质与能够表达TRPV4基因的细胞接触;

步骤(b),测定与测试物质接触的细胞中的TRPV4基因的表达水平,并将所述表达水平与未接触测试物质的对照细胞的所述基因的表达水平进行比较;及

步骤(c),根据上述步骤(b)中的比较结果来选择降低TRPV4蛋白质的表达水平的测试

物质。

28.一种降低TRPV4蛋白质的表达水平的物质的筛选方法,包括下述步骤:

步骤(a),使测试物质与能够表达TRPV4蛋白质的细胞或由所述细胞制备的细胞碎片接触;

步骤(b),测定与测试物质接触的细胞或细胞碎片中的TRPV4蛋白质的表达水平,并将所述表达水平与未接触测试物质的对照细胞或细胞碎片中的所述TRPV4蛋白质的表达水平进行比较;及

步骤(c),根据上述步骤(b)中的比较结果来选择降低TRPV4蛋白质的表达水平的测试物质。

29.一种抑制TRPV4活性的物质的筛选方法,包括下述步骤:

步骤(a),使TRPV4配体与TRPV4蛋白质在测试物质的存在下接触;

步骤(b),测定测试物质存在下的TRPV4配体对TRPV4蛋白质的结合量,并将所述结合量与不存在测试物质下的TRPV4配体对TRPV4蛋白质的结合量即对照结合量进行比较;及

步骤(c),根据上述步骤(b)的比较结果来选择与对照结合量相比降低结合量的测试物质。

30.根据权利要求27至29中任一项所述的筛选方法,所述方法是用于查找预防或治疗视网膜疾病的药剂的有效成分的方法。

31.一种预防或治疗视网膜疾病的药剂,其包含抑制TRPV4基因表达的物质作为有效成分。

32.根据权利要求31所述的预防或治疗视网膜疾病的药剂,其中,

抑制TRPV4基因表达的物质借由权利要求27所述的筛选方法来获得。

33.一种预防或治疗视网膜疾病的药剂,其包含抑制TRPV4蛋白质的表达水平的物质或抑制TRPV4活性的物质作为有效成分。

34.根据权利要求33所述的预防或治疗视网膜疾病的药剂,其中,

抑制TRPV4蛋白质的表达水平的物质或抑制TRPV4活性的物质借由权利要求28或29所述的筛选方法来获得。

作为眼病治疗剂的TRPV4抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及提供一种预防或治疗动物(包括人)中伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的药剂。更具体而言,涉及具有TRPV4(transient receptor potential vanilloid 4:瞬时受体电位香草素4)抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐、或包含它们的药物组合物在制造预防或治疗视网膜疾病的药物中的使用。还涉及一种将该化合物或包含该化合物的药物组合物投与到人或动物的所述疾病的预防或治疗方法。可以将该化合物、其药学上可接受的盐、或包含它们的药物组合物与一种以上的第二活性剂组合使用。本发明涉及一种包含用于预防或治疗所述疾病的具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物及套组。进而涉及一种用于对能够使用该化合物进行治疗的疾病进行诊断的标志物及用于预防或治疗所述疾病的药物的筛选方法。

背景技术

[0002] 伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病被认为是主要由年龄的增加、高血压、心血管疾病、血脂异常、糖尿病、动脉硬化、吸烟等原因而引起的。

[0003] 伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病包括视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、湿性老年性黄斑变性、视网膜色素变性、糖尿病性视网膜病变、缺血性视神经病变、及青光眼,但并不限定于这些。此外,伴随血流障碍的视网膜疾病包括高血压性视网膜病变及黑蒙,并且,伴随细胞障碍的视网膜疾病包括遗传性视神经病变、视网膜脱离、脉络膜转移瘤、脉络膜黑色素瘤、及脉络膜血管瘤。

[0004] 而且,在伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病与血流障碍、细胞障碍、视网膜水肿、及病理性血管生成等视网膜障碍症状广泛相关。

[0005] 视网膜静脉阻塞(Retinal Vein Occlusion:RVO)是在视网膜内或视神经盘表面的动静脉交叉部处静脉被动脉压迫而导致视网膜静脉血管阻塞的视网膜血管疾病。RVO患者的视网膜中会形成水肿或非灌注区域,导致视力急剧下降和视野缺损。根据静脉阻塞的发生部位,可以观察到病症存在差异。视神经盘是将感光细胞连接到大脑的视神经向眼球后部会聚以形成穿透眼壁(巩膜)到达大脑的1根粗束的部位。视网膜的静脉在视网膜整体上分支并扩展,并且在位于眼球后方的视神经盘处聚集而成为视网膜中央静脉。将视网膜内的静脉分支被阻塞的情况称为视网膜分支静脉阻塞(Branch Retinal Vein Occlusion:BRVO),并且,将静脉根部(base of the vein)被阻塞的情况称为视网膜中央静脉阻塞(Central Retinal Vein Occlusion:CRVO)。

[0006] 视网膜分支静脉阻塞(BRVO)主要是由于血流在视网膜内的动静脉的交叉部处被血栓中断而发病。静脉堵塞时,血管阻塞、淤血、或血液供应受阻,因此而血液从外周静脉(远离心脏的静脉)溢出。溢出的血液导致在视网膜内蔓延的眼底出血及视网膜水肿(视网膜的肿胀),该视网膜肿胀是因从血管渗出的血液成分积聚在视网膜中而发生。

[0007] 视网膜中央静脉阻塞(CRVO)中,由于根部的静脉堵塞,因此影响遍及整个视网膜。出血或水肿遍布整个眼底,在位于视网膜大致中央的视力最敏感的部分的黄斑中也产生强

烈的出血或水肿。阻塞部位越靠近视神经盘，症状一般越严重。

[0008] 视网膜静脉阻塞(RVO)中视力障碍的最常见原因是黄斑水肿，体液蓄积在视网膜内的细胞外空间破坏正常的解剖结构，并可能由于机械压迫而导致视网膜神经变性。此外，从阻塞部位开始末梢侧的毛细血管被堵塞而视网膜成为缺血状态时，为了向缺血区域输送氧及营养而导致不适当的新生血管生长。这些新生血管脆弱且容易出血，经常发展到威胁视力的新生血管性青光眼、玻璃体出血、牵拉性视网膜脱离等并发症。此外，阻塞部位的毛细血管消失而黄斑的血流不再恢复且感光细胞消失时，发生视力丧失。

[0009] 视网膜静脉阻塞(RVO)是视网膜血管疾病导致视力丧失的第二大常见原因。尤其当黄斑(位于视网膜大致中央的视力最敏感的部分)出血或水肿时，视网膜水肿会使视力显著降低。根据Rogers等人的报告，全球有1640万人的成年人患有RVO。对与RVO相关的黄斑水肿的治疗不当可导致视力明显丧失，最终失明(非专利文献1)。

[0010] 视网膜动脉阻塞是一种向视网膜输送血液的动脉因栓塞或血栓等而堵塞，从而流向视网膜细胞的血流中断的疾病。由于细胞活动所需的氧及营养由血液供给，因此若血流中断，则从中断部位向前的视网膜细胞就有坏死的危险。血管的阻塞有可能发生在中央动脉或其分支，因此也被称为视网膜中央动脉阻塞或视网膜分支动脉阻塞。若动脉未能在视网膜神经细胞耐受缺血状态的时间内重新疏通，则即使血流在其后恢复，神经细胞也不会起作用。因此，治疗刻不容缓。

[0011] 高血压性视网膜病变是一种由高血压引起视网膜损伤的疾病。当高血压损害视网膜的毛细血管时，血管壁增厚，流经血管的血液量减少。其结果，供给至视网膜的血液量减少，在血液供给不足的部分发生视网膜损伤。若高血压性视网膜病变进展，则从血管漏出的血液成分可能会渗入视网膜中，并积聚在视网膜中而发生视网膜水肿。黄斑出现水肿时，视力会严重受损。此外，形成视网膜中血流中断的部分(缺血区域)，为了使氧及营养到达此处，新的血管会逐渐生长(新生血管)。这些血管非常脆弱且易破裂，可能进展到出血扩散至玻璃体内的玻璃体出血或出血引起的视网膜脱离，导致高度视力障碍残留的可能性变高。症状的进展过程与后述的糖尿病中的增殖性视网膜病变之后的过程大致相同。一旦高血压性视网膜病变变成增殖性视网膜病变，则与血压控制无关，作为视网膜疾病而单独进展。

[0012] 黑蒙是一只眼睛暂时看不见，出现“漆黑”的症状。但是过一段时间，通常是几秒至几分钟，又可以看见。即使以这种方式暂时失明，症状也会很快好转。由于“血流暂时受损”之后恢复正常，因此，这种症状被称为“暂时性黑蒙”。影响视力的血管本身不阻塞，但为了防止复发，应怀疑由动脉硬化等引起的颈动脉的狭窄或暂时性脑缺血性发作等。

[0013] 另一方面，若完全失明的状态持续，则该状态被认为是眼动脉阻塞已经完成的状态，属于前述的视网膜动脉阻塞。

[0014] 湿性老年性黄斑变性是一种随着年龄增长而在黄斑产生的疾病。老年性黄斑变性有两种类型，根据脉络膜新生血管的有无，分为渗出型(湿性)和萎缩型(干性)。湿性老年性黄斑变性是被称为新生血管的异常血管从黄斑区的脉络膜增殖并向视网膜侧伸展的类型。视网膜细胞反复新陈代谢，新陈代谢产生的废物在位于视网膜与脉络膜之间的视网膜色素上皮内被消化和消除。视网膜色素上皮的作用随着年龄增长而下降，未被消化的废物积聚在布鲁赫膜(Bruch membrane)(位于视网膜色素上皮下方并位于与脉络膜的交界处的膜)。对于废物(被称为玻璃疣的白色团块)产生慢性弱炎症，并且为了减轻炎症而释放血管内皮

生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor:VEGF),其结果,导致新生血管从脉络膜生长。当新生血管穿透布鲁赫膜而在视网膜色素上皮的下方或上方增殖时,出血或渗出(渗漏)变得严重,导致黄斑产生水肿,阻碍黄斑的功能。在萎缩型老年性黄斑变性中,视网膜色素上皮细胞或脉络膜毛细血管板萎缩,导致视网膜受损。

[0015] 视网膜色素变性是一种视网膜变性逐渐进展的罕见的疾病。是与年龄相比感光细胞过早老化而停止功能的双眼性疾病。在视网膜色素变性中观察到视网膜动脉变窄或视神经萎缩等,感光细胞停止功能的区域无法感知光,从而无法成像。该病与基因有关。

[0016] 糖尿病性视网膜病变是一种糖尿病对视网膜造成损害的疾病。在血糖值高的状态下,血管负担重,血流不畅,从而细血管密集的视网膜非常容易受到高血糖的影响。在单纯视网膜病变阶段,视网膜内的血流开始恶化,出现毛细血管瘤、血液或血浆成分等从血管壁渗出的视网膜内出血、渗出。糖尿病性视网膜病变会经历以下几个阶段而进展。在增殖性视网膜病变前期(preproliferative retinopathy)阶段,会出现因血管堵塞而在视网膜的一部分产生血液不流动的缺血区域的黄斑缺血、静脉异常肿胀的静脉异常、以及从血管渗出的血液成分积聚在视网膜内而视网膜肿胀的视网膜水肿和黄斑水肿。在增殖性视网膜病变(proliferative retinopathy)阶段,为了向缺血区域输送氧及营养而导致不适当的新生血管生长。新生血管非常脆弱,会出血、形成疤痕或血管破裂而玻璃体出血扩散,严重影响视力。此外,从新生血管渗出的成分会刺激形成薄膜状增殖膜,增殖膜牵拉视网膜导致视网膜脱离。糖尿病性黄斑水肿也是糖尿病患者视力中度丧失的最常见的原因,是糖尿病性视网膜病变的一种症状。

[0017] 缺血性视神经病变是一种向视神经的供血中断而发生梗塞,从而视神经受损的疾病。视神经梗塞存在非动脉炎性和动脉炎性这两种类型。梗阻可能不伴随动脉炎症(非动脉炎性),也可能伴随动脉炎症(动脉炎性)。当梗阻伴随内颈动脉的狭窄时,上述“短暂性黑蒙”可能在发病前反复发作。

[0018] 非动脉炎性的发病率更高,典型的是发生在约50岁或以上的患者中。动脉炎性具有引起更严重的视力障碍的倾向,通常发生在老年人群中,典型的是70岁以上。视神经盘肿胀及膨出,肿胀的视神经纤维遮盖视神经表面的细小血管。视神经盘周围经常出现出血。视神经盘可能会在动脉炎性中呈苍白色,在非动脉炎性中充血。

[0019] 青光眼是一种由于视神经盘从眼球内侧被压碎而导致视神经盘的凹陷进展,从而正常功能的视神经数量减少的疾病。一旦失去的视神经无法恢复原状,最坏的情况为导致失明的疾病。视神经损伤的主要原因是高眼压。当滋养眼睛的眼中的液体(房水)因虹膜与角膜中之间的引流管(隅角)堵塞等而不能正常引流,从而过量的房水积聚时,眼压上升,若眼压超过视神经能够承受的极限,视神经就会受损。此外,与青光眼相关的不仅仅是眼压。即使在眼压正常的正常眼压性青光眼(normal-tension glaucoma)中,视神经盘的凹陷也可能进展。认为其原因在于,由于视神经循环障碍(血流不畅)等,与眼压相比,视神经盘的结构相对变弱。还已知一种因上述视网膜静脉阻塞或糖尿病性视网膜病变等视网膜缺血而产生血管内皮生长因子(VEGF),并为了补偿缺血状态而形成新生血管的新生血管性青光眼。

[0020] 遗传性视神经病变是由遗传性障碍引起的,该遗传性障碍会损伤视神经,而且除了视力障碍以外,有时还会引起心脏或神经系统的异常。视神经损伤通常是永久性的,也可

能会进展。当观察到视神经萎缩时，已经发生了相当大的视神经损伤。该病与基因有关。

[0021] 视网膜脱离是指感光视网膜(Sensory Retina)的感知光的层从其下方的视网膜色素上皮层分离(剥离)。视网膜脱离有牵拉性视网膜脱离、渗出性(浆液性)视网膜脱离及裂孔性视网膜脱离(伴随视网膜裂孔)这3种。就牵拉性视网膜脱离而言，在糖尿病性视网膜病变等视网膜的血管阻塞性疾病(缺血性疾病)中，由于新产生的新生血管的影响而在视网膜与玻璃体之间形成增殖膜，使两者牢固地粘连。其结果，增殖膜收缩而视网膜被牵拉并剥离。渗出性视网膜脱离是渗出液存积在感光视网膜的下方，因此视网膜浮起而脱离的类型。原因包括眼底的炎症、严重的葡萄膜炎、脉络膜血管瘤及原发性或转移性脉络膜癌。就视网膜裂孔而言，当玻璃体与视网膜牢固地粘连时或视网膜变弱时，视网膜可能被收缩的玻璃体牵拉而撕裂，形成龟裂或孔，即视网膜裂孔。危险因素包括近视、白内障手术史、眼外伤、及视网膜格子样变性(lattice degeneration of retina)等。当裂孔性视网膜脱离为急性并威胁到中心视力时，需要紧急治疗。

[0022] 脉络膜转移瘤具有症状直到后期也不出现的倾向，但是由癌引起的脉络膜损伤包括视力障碍及视网膜脱离的症状。由于脉络膜中包含很多血管，并且视网膜血液供应的一半依赖于脉络膜，因此脉络膜转移的频率高。侵害视网膜的癌症通常原发于脉络膜。

[0023] 脉络膜黑色素瘤源于脉络膜的黑色素细胞，是在眼部中发生频度最高的癌症。症状具有直至后期也不会出现的倾向，但是有视力障碍及视网膜脱离等症状。

[0024] 脉络膜血管瘤是产生在脉络膜的良性肿瘤。脉络膜血管瘤有两种类型，即、仅在脉络膜中产生肿瘤的独立型和与在面部和脑部也产生血管瘤的斯特奇-韦伯综合征(Sturge-Weber syndrome)并发的弥漫型。当在肿瘤形成部位发生视网膜脱离时，可能会出视野缺损及视力下降等主观症状。

[0025] 目前，在视网膜疾病中使用具有抑制血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor:VEGF)的药理作用的抗VEGF药物(贝伐珠单抗(Bevacizumab)、阿柏西普(Aflibercept)、哌加他尼(Pegaptanib)或雷珠单抗(Ranibizumab)等)作为对血管新生及黄斑水肿有效的治疗药。然而，效果是暂时的，因此根据病状需要反复给药。

[0026] 血管内皮生长因子(VEGF)是由包括血管内皮细胞、缪勒氏细胞(Mueller cell)、星型胶质细胞(astrocytes)、视网膜神经节细胞在内的许多细胞产生的炎症性、血管新生性及渗透性的因子。VEGF的过量产生会使血管渗透性进一步增加，并且使视网膜及黄斑水肿恶化(非专利文献2)。

[0027] 在糖尿病的情况下，视网膜的缪勒氏细胞可能作出适应性反应(adaptive response)以保护组织免受损伤，VEGF是由活化的缪勒氏细胞释放的因子之一。低浓度的VEGF对血管内皮细胞及视网膜神经元具有存活促进效果，但VEGF的过量产生可能通过诱导血管渗漏及血管新生而使视网膜疾病的进展恶化。高浓度的VEGF引起内皮细胞增生，且引起毛细血管的非灌注，并诱导包括血管扩张和扭曲、血管渗漏、灶性出血(focal hemorrhages)、微小动脉瘤、视网膜前血管新生等糖尿病性视网膜病变的特征性血管功能(非专利文献3)。

[0028] 此外，可能会尽管借由抗VEGF药物和其他药物黄斑水肿消失，但不会改善视觉功能，或者仅观察到有限的效果。这暗示着这种视力恶化还与黄斑水肿以外的病状相关，并且发现中央窝(central fossa)的感光细胞受损，或者中央窝旁(paracentral fossa)的视网

膜非灌注区域(retinal nonperfusion area:NPA)扩大(非专利文献4)。

[0029] 在抗VEGF药物的临床试验中还报告了,仅50%～60%的患者在使用ETDRS视力表的视力检查中得到了15个文字以上的视力改善,并且整体平均视力改善效果也有限(VIBRANT试验及GALILEO试验)。

[0030] 因此,对眼疾病治疗的需求尚未得到满足,需要一种具有提供更好疗效的新机制的药剂。

[0031] TRPV4(transient receptor potential vanilloid 4:瞬时受体电位香草素4)是离子通道TRP家族的7个主要亚家族之一的TRPV(香草素)家族的成员,并且是具有6个跨膜区(transmembrane regions)的Ca(2+)及Mg(2+)渗透性阳离子通道。由于在低渗细胞(hypotonic cells)膨胀时被激活,因此被称为细胞渗透传感器(cell osmotic sensor)。TRPV4还是热敏性的,不仅对中等程度的热(24～27℃)作出反应,对佛波酯(4α-PDD)、花生四烯酸(AA)、及环氧二十碳三烯酸(内源性大麻素和花生四烯酸的P450细胞色素代谢物)之类的一些内源性物质也作出反应。TRPV4分布于各种组织,借由包括物理刺激(例如,细胞膨胀、热、机械刺激)及化学刺激(例如,磷脂酶A2(PLA2)及作为其代谢物的花生四烯酸等)的宽范围的刺激而被激活(非专利文献5～8)。

[0032] 动物实验结果暗示着,TRPV4抑制作用对肺水肿、脑水肿、疼痛、瘙痒、胃肠障碍、血管紧张、内皮功能障碍引起的高血压和糖尿病、心力衰竭、以及如支气管狭窄、肺动脉高压、急性肺损伤、囊肿性纤维化、慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征、咳嗽等呼吸功能的疾病有治疗效果(非专利文献8、9)。

[0033] 在脉管系统(vasculature)中,TRPV4是血管紧张度的调节因子,并且与起因于内皮功能障碍的高血压和糖尿病有牵连。TRPV4是上皮及内皮屏障功能的关键调节剂,对TRPV4的信号发送及信号发送的开放有可能破坏这些重要的保护屏障(非专利文献8)。

[0034] 持续暴露于TRPV4激动剂(agonist)会借由触发凋亡过程(apoptotic process)而降低小鼠视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells:RGC)的存活率。这与即使是低水平的Ca(2+),在其长时间持续时也会对视网膜神经节细胞有毒性的报告一致(非专利文献10)。

[0035] 目前已知的TRPV4的与眼疾病相关的现有技术中,有特定的TRPV4抑制剂对由眼压负荷引起的青光眼模型表现出功效的报告(专利文献1)。

[0036] 存在两种报告,即,向糖尿病模型小鼠的玻璃体内单次给药作为TRPV4抑制剂的GSK2193874时视网膜水肿得到抑制的报告(专利文献2)和未得到抑制的报告(非专利文献11),因此,技术常识尚未确立。还报告了视网膜变薄(retinal thinning)未得到抑制(非专利文献11)。

[0037] 现有技术文献

[0038] 专利文献

[0039] 专利文献1:WO2013169396

[0040] 专利文献2:MX2017011166

[0041] 非专利文献

[0042] 非专利文献1:Ophthalmology、2010、117:313-319

[0043] 非专利文献2:Survey of ophthalmology、2018、63:816-850

[0044] 非专利文献3:Prog Retin Eye Res、2009、28:423-451

[0045] 非专利文献4:RETINA、2018、38:272-282

[0046] 非专利文献5:Pflugers Arch、2005、451:1-10

[0047] 非专利文献6:Handbook of Experimental Pharmacology;Transient Receptor Potential(TRP)Channels、2007、179:189-205

[0048] 非专利文献7:Exp Eye Res、2011、93:710-719

[0049] 非专利文献8:Int J Biochem Cell Biol、2016、78:217-228

[0050] 非专利文献9:Pharmacol Ther、2017、177:9-22

[0051] 非专利文献10:J Neurosci、2011、31:7089-7101

[0052] 非专利文献11:PLoS ONE、2019、14(5):e0212158

发明内容

[0053] 本发明要解决的技术问题

[0054] 对于伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的治疗,以现有的治疗剂及治疗法无法满足,需要一种具有提供更好疗效的新机制的药剂及治疗法。

[0055] 在RVO中,视网膜毛细血管灌注减少,这可能导致视网膜缺血及缺氧。视网膜缺氧会导致视网膜毛细血管周细胞的损失和血管内皮细胞的损伤。视网膜缺血对视网膜感觉神经层(neurosensory retina)的各种层带来损伤,通过坏死及/或凋亡导致神经节及缪勒氏细胞等的细胞死亡,从而导致视觉功能丧失(Survey of ophthalmology、2018、63:816-850)。

[0056] 视网膜脱离或湿性老年性黄斑变性等各种视网膜疾病被认为会引起感光细胞的变性,从而导致视力障碍。已知炎症细胞因子(例如TNFα)与该感光细胞变性有关(Invest Ophthalmol Vis Sci、2011、52:1384-1391)。

[0057] 因此,若能够发现改善视网膜非灌注状态及保护视网膜的物质,则有可能成为以视网膜静脉阻塞、视网膜脱离及湿性老年性黄斑变性为代表的伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的治疗剂。深入研究的结果,本申请发明人惊讶地发现,显示出TRPV4抑制活性的化合物对伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病有用,反复进行研究而完成了本发明。

[0058] 本发明的目的在于提供一种用于伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的新型治疗剂及治疗方法。

[0059] 本发明另一个目的是着眼于视网膜疾病与TRPV4通道的相关性,提供一种对疾病的诊断及治疗有用的疾病标志物及对该疾病的预防或治疗有效的药物的筛选方法。

[0060] 解决技术问题的技术手段

[0061] 为了解决上述课题,本发明包括以下发明。用于预防或治疗伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的化合物可以为已知的具有TRPV4抑制活性的化合物,也可以为将来发现的具有TRPV4抑制活性的化合物。

[0062] [1]本发明提供具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐的使用,其用于制造预防或治疗在人或动物中伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的药物。

[0063] [2]本发明提供[1]所述的使用,其中,所述视网膜疾病选自由作为伴随血流障碍的视网膜疾病的高血压性视网膜病变及黑蒙组成的组、或选自由作为伴随细胞障碍的视网

膜疾病的遗传性视神经病变、视网膜脱离、脉络膜转移瘤、脉络膜黑色素瘤，及脉络膜血管瘤组成的组、或选自由作为伴随血流障碍及细胞障碍这两者的视网膜疾病的视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、湿性老年性黄斑变性、视网膜色素变性、糖尿病性视网膜病变、缺血性视神经病变，及青光眼组成的组。

[0064] [3]本发明提供[1]所述的使用，其中，所述视网膜疾病为视网膜静脉阻塞或湿性老年性黄斑变性。

[0065] [4]本发明提供[1]所述的使用，其中，所述视网膜疾病为视网膜分支静脉阻塞或视网膜中央静脉阻塞。

[0066] [5]本发明的预防或治疗所述视网膜疾病的化合物，包括：已知的具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐及将来发现的具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐。其列表包括以下。

[0067] 已知的具有TRPV4抑制活性的化合物的例子包括以下：

[0068] WO2013012500中公开的GSK2798745所表示的化合物：(1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈)；

[0069] WO2011119704中公开的GSK2193874所表示的化合物：3-(1,4'-二哌啶-1-基甲基)-6-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基)-4-喹啉甲酰胺；

[0070] WO2013169396中公开的HC-067047所表示的化合物：N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺；

[0071] GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030；

[0072] WO2019244937中公开的迷迭香衍生物；

[0073] WO2018055527、WO2018055526及WO2018055524中公开的吡咯啶磺酰胺衍生物；

[0074] WO2017199199中公开的1-(((5S、7R)-3-(5-环丙基吡嗪-2-基)-7-羟基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[0075] WO2013012500、WO2012174342及WO2012174340中公开的螺胺甲酸酯(Spirocarbamate)衍生物；

[0076] WO2011119701、WO2011119704及WO2011119693中公开的喹啉衍生物；

[0077] WO2011119694中公开的萘啶衍生物(naphthyridine derivatives)；

[0078] WO2011091410中公开的吲哚或苯并噻吩衍生物；

[0079] WO2009111680、WO2009146177、WO2009146182、WO2010011912、WO2010011914及WO2011091407中公开的二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基衍生物；

[0080] WO2007098393中公开的经取代的哌啶衍生物；

[0081] WO2007082262中公开的经取代的吡咯啶衍生物；

[0082] WO2015046193中公开的芳香杂环胺(aromatic heterocyclic amine)衍生物；

[0083] WO2013146754中公开的芳香族五元杂环衍生物；

[0084] WO2012144661中公开的芳香族杂环衍生物；

[0085] WO2015199206中公开的6员环衍生物；

[0086] 日本特开2009-084209号中公开的苯乙酸系抗炎剂；

[0087] Bioorg Med Chem Lett.、2020、30(8):127022中所记载的TRPV4抑制剂;

[0088] Bioorg Med Chem.、2019、27:3775-3787中所记载的TRPV4抑制剂;

[0089] US63017891(申请号)中所记载或RaQualia Pharma Inc.在PCT/JP2021/17277(申请号)中公开的下述化合物:

[0090] (R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷-1-甲腈;

[0091] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0092] (R)-2-(1-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0093] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0094] (R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0095] (R)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0096] (R)-5-(3-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)苯基)烟腈;

[0097] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0098] (R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0099] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0100] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0101] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0102] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0103] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮;

[0104] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0105] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0106] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0107] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)环

丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0108] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0109] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0110] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0111] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0112] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0113] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0114] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0115] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0116] (R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0117] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0118] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0119] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0120] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0121] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0122] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0123] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0124] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0125] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0126] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0127] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0128] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0129] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0130] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0131] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0132] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0133] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0134] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0135] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0136] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0137] 2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0138] 3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈;

[0139] 5-氯-3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[0140] 6-(2-(2-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0141] 6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0142] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0143] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0144] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0145] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0146] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,

5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0147] 6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0148] 6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0149] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0150] 6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0151] 6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0152] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0153] 6-(2,2-二氟-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0154] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；等上述文献中所记载的化合物是指上述文献各自的权利要求中所记载的化合物全部。并且，上述文献的所有记载被并入本申请说明书中。

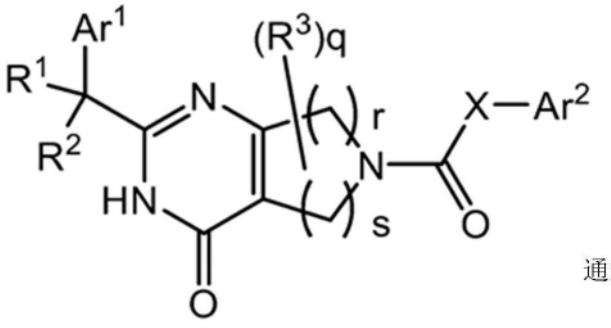
[0155] 本发明的化合物优选为下述通式(1)、(2)、(3)或(4)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物包括以下说明的它们的溶剂化物、络合物、多形体(polymorph)、异构体及同位素标记化合物。

[0156] 即、本发明包含用于预防或治疗动物(包括人)的眼疾病的下述通式(1)、(2)、(3)或(4)所表示的化合物或其药学上可接受的盐(以下，有时称为“本发明化合物”)。

[0157] [5-a]US63017891(申请号)或PCT/JP2021/17277(申请号)中公开的化合物，即、下述通式(1)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0158] “通式(1)的化合物”：

[0159] [化学式1]

[0160] 

通式（1）

[0161] 式中，

[0162] R^1和R^2独立地选自由氢、羟基、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_3-C_7)环烷基及苯基(C_0-C_4)烷基组成的组；其中，所述(C_3-C_7)环烷基或苯基(C_0-C_4)烷基被1～4个独立地选自由卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、

(C_1-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)卤代烷氧基组成的组中的取代基任选地取代;或者,R^1及R^2可以与它们所键结的原子一同形成可以含有0～4个独立地选自氧、硫及氮中的杂原子的3～8员环;其中,所述3～8员环被1～6个独立地选自由卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$卤代烷基、$-C(=O)(C_1-C_6)$烷基及$-C(=O)(C_1-C_6)$卤代烷基组成的组中的取代基任选地取代;

[0163] R^3独立地选自由氢、氟、甲基、乙基、及(C_1-C_6)卤代烷基组成的组;

[0164] X选自由化学键、$-N(R^4)-$、$-(C(R^5)(R^6))_n-$、$-(C_3-C_8)$环烷基-、$-C(R^5)=C(R^6)-$、$-C(=O)-$、$-CR^4(N(R^5)(R^6))-$、$-[(C(R^5)(R^6))_nO]-$、$-[(C(R^5)(R^6))_nN(R^4)]-$、$-[C(R^5)(R^6))_nS]-$及$-[N(R^4)(C(R^5)(R^6))_n]-$组成的组;

[0165] R^4为氢或(C_1-C_6)烷基;

[0166] R^5及R^6独立地选自由氢、卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、及(C_1-C_6)卤代烷氧基组成的组;

[0167] 当R^5为2以上时,R^5相同或不同;

[0168] 当R^6为2以上时,R^6相同或不同;

[0169] n为1、2、3或4;

[0170] q为1、2、3或4;

[0171] r为1、2、3或4;

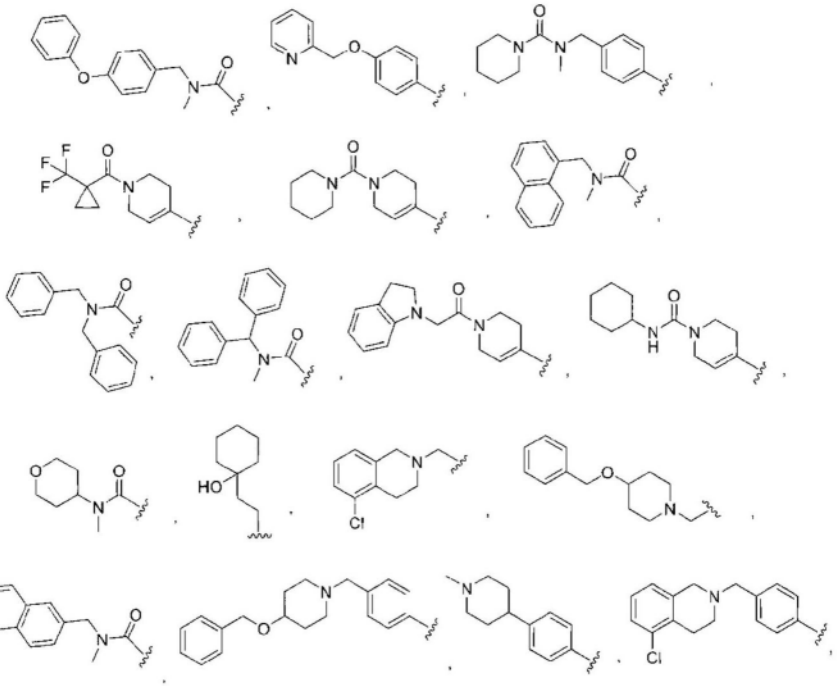
[0172] s为1、2、3或4;

[0173] Ar^1选自芳基和杂芳基,它们被1～6个独立地选自由氢、卤素、氰基、硝基、羟基、$-C(=O)R^7$、$-C(=O)NR^7R^8$、$-NHSO_2R^7$、$-SO_2NR^7R^8$、(C_1-C_6)烷硫基-、(C_1-C_6)卤代烷硫基-、(C_1-C_6)烷基亚磺酰基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、$-NR^7R^8$、三(C_1-C_6)烷基硅基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烯基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、杂环基(C_0-C_6)烷氧基、杂芳基(C_0-C_6)烷氧基、及取代基Q组成的组中的取代基任选地取代;

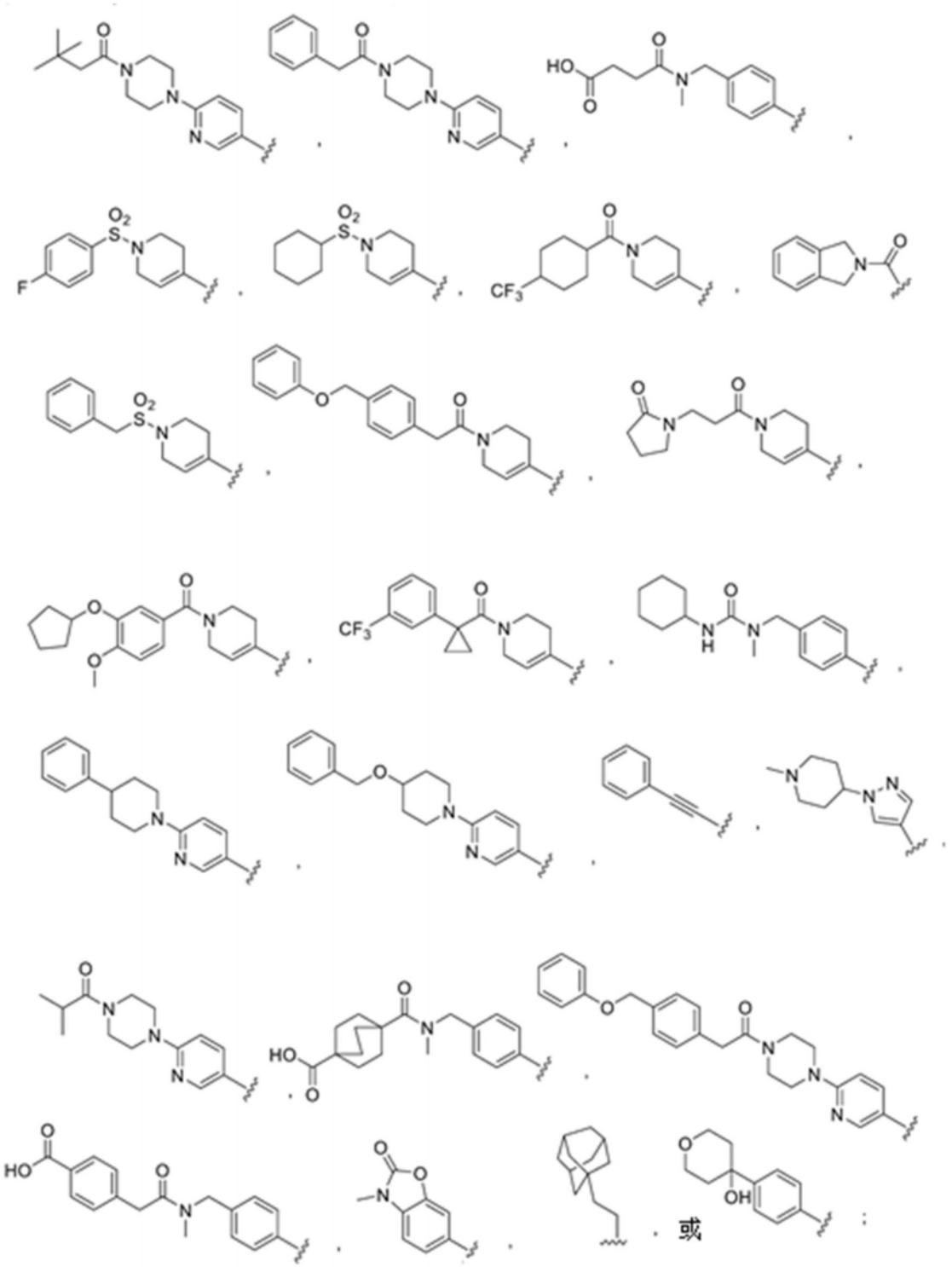
[0174] 其中,所述(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烯基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、杂环基(C_0-C_6)烷氧基、或杂芳基(C_0-C_6)烷氧基被1～6个独立地选自由卤素、羟基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、苯基、$-NR^aR^b$、$R^aR^bN(C_1-C_6)$烷基、$R^aR^bN(C_1-C_6)$烷氧基、$-C(=O)NR^aR^b$、$-C(=O)R^a$、$-SO_2(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2NR^aR^b$及$R^aR^bNC(=O)(C_1-C_6)$烷氧基组成的组中的取代基任选地取代;其中,所述(C_3-C_7)环烷基被羟基或氰基任选地取代;

[0175] 其中,该取代基Q为如下:

[0176] [化学式2]

[0177] 

[0178] [化学式3]

[0179] 

[0180] 其中，所述取代基Q可以被卤素、羟基、或(C_1-C_6)烷基任选地取代；

[0181] R^7及R^8独立地选自由氢、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_3-C_7)环烷基、杂环基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(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$]_2N(C_1-C_6)$烷基组成的组；或者，R^7及R^8可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的杂原子的3～10员环；其中，所述3～10员环被1～6个独立地选自由卤素、羟基、氧代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2(C_1-$

C_6)卤代烷基、-C(=O)(C_1-C_6)烷基、及-C(=O)(C_1-C_6)卤代烷基组成的组中的取代基任选地取代;

[0182] R^a及R^b独立地选自由氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基(C_0-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(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]$_2$N(C_1-C_6)烷基组成的组;或者,R^a及R^b可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的氮原子的3～7员环;其中,所述3～7员环被1～3个独立地选自(C_1-C_6)烷基中的取代基任选地取代;

[0183] Ar^2选自芳基和杂芳基,它们被1～6个独立地选自由氢、卤素、氰基、硝基、羟基、-COR^9、-$CONR^9R^{10}$、-$NHSO_2R^9$、-$SO_2NR^9R^{10}$、(C_1-C_6)烷硫基-、(C_1-C_6)烷基亚磺酰基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、-NR^9R^{10}、三(C_1-C_6)烷基硅基、(C_1-C_6)卤代烷硫基-、-SF_5、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、苯氧基、杂芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、及杂环基(C_0-C_6)烷氧基组成的组中的取代基任选地取代;其中,所述(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、苯氧基、杂芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、或杂环基(C_0-C_6)烷氧基被1～6个独立地选自由卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-NR^cR^d、R^cR^dN(C_1-C_6)烷基、R^cR^dN(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)NR^cR^d、R^cR^dNC(=O)(C_1-C_6)烷氧基、苄氧基、及氰基组成的组中的取代基任选地取代;

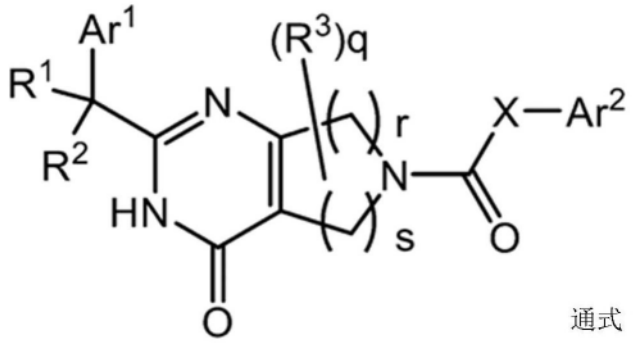
[0184] R^9和R^{10}独立地选自由氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(C_1-C_6)烷基、H_2N(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基NH(C_1-C_6)烷基、及[(C_1-C_6)烷基]$_2$N(C_1-C_6)烷基组成的组;或者,R^9和R^{10}可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的杂原子的3～10员环;其中,所述3～10员环被1至6个独立地选自由卤素、羟基、氧代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、-SO_2(C_1-C_6)烷基、-SO_2(C_1-C_6)卤代烷基、-C(=O)(C_1-C_6)烷基、及-C(=O)(C_1-C_6)卤代烷基组成的组中的取代基任选地取代;及

[0185] R^c和R^d独立地选自由氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(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]$_2$N(C_1-C_6)烷基组成的组;或者,R^c和R^d可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的杂原子的3～7员环。

[0186] [5-b]下述通式(1)的化合物或其药学上可接受的盐或其前药:

[0187] “通式(1)的化合物”

[0188] [化学式4]

[0189] 

通式（1）

[0190] 式中，

[0191] R^1及R^2独立地选自由氢、羟基、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_3-C_7)环烷基、及苯基(C_0-C_4)烷基组成的组；其中，所述(C_3-C_7)环烷基或苯基(C_0-C_4)烷基被1～4个独立地选自卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)卤代烷氧基中的取代基任选地取代；或者，R^1及R^2可以与它们所键结的原子一同形成可以含有0～4个独立地选自氧、硫及氮中的杂原子的3～8员环；其中，所述3～8员环被1～6个独立地选自卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$卤代烷基、$-C(=O)(C_1-C_6)$烷基、及$-C(=O)(C_1-C_6)$卤代烷基中的取代基任选地取代；

[0192] R^3独立地选自由氢、氟、甲基、乙基、及(C_1-C_6)卤代烷基组成的组；

[0193] X选自由化学键、$-N(R^4)-$、$-(C(R^5)(R^6))_n-$、$-(C_3-C_8)$环烷基$-$、$-C(R^5)=C(R^6)-$、$-[(C(R^5)(R^6))_nO]-$、$-[(C(R^5)(R^6))_nN(R^4)]-$、$-[(C(R^5)(R^6))_nS]-$及$-[N(R^4)(C(R^5)(R^6))_n]-$组成的组；

[0194] R^4为氢或(C_1-C_6)烷基；

[0195] R^5及R^6独立地选自由氢、卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、及(C_1-C_6)卤代烷氧基组成的组；

[0196] n为1、2、3或4；

[0197] q为1、2、3或4；

[0198] r为1、2、3或4；

[0199] s为1、2、3或4；

[0200] Ar^1选自芳基和杂芳基，它们被1～6个独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、羟基、$-COR^7$、$-CONR^7R^8$、$-NHSO_2R^7$、$-SO_2NR^7R^8$、(C_1-C_6)烷硫基、(C_1-C_6)烷基亚磺酰基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、$-NR^7R^8$、三(C_1-C_6)烷基硅基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、杂环基(C_0-C_6)烷氧基、及杂芳基(C_0-C_6)烷氧基中的取代基任选地取代；

[0201] 其中，所述(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、杂环基(C_0-C_6)烷氧基、或杂芳基(C_0-C_6)烷氧基被1～6个独立地选自卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、R^aR^bN-、$R^aR^bN(C_1-C_6)$烷基、$R^aR^bN(C_1-C_6)$烷氧基、$-C(=O)NR^aR^b$、及$R^aR^bNC(=O)(C_1-C_6)$烷氧基中的取代基任选地取代；

[0202] R^7及R^8独立地选自氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷

氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(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;或者,R^7及R^8可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的杂原子的3～10员环;其中,所述3～10员环被1～6个独立地选自卤素、羟基、氧代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$卤代烷基、$-C(=O)(C_1-C_6)$烷基及$-C(=O)(C_1-C_6)$卤代烷基中的取代基任选地取代;

[0203] R^a及R^b独立地选自氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(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;或者,R^a及R^b可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的杂原子的3～7员环;

[0204] Ar^2选自芳基和杂芳基,它们被1～6个独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、羟基、$-COR^9$、$-CONR^9R^{10}$、$-NHSO_2R^9$、$-SO_2NR^9R^{10}$、(C_1-C_6)烷硫基、(C_1-C_6)烷基亚磺酰基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、$-NR^9R^{10}$、三(C_1-C_6)烷基硅基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_7)环烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、及杂环基(C_0-C_6)烷氧基中的取代基任选地取代;其中,所述(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_1-C_6)烷氧基、芳基(C_0-C_4)烷基、杂芳基(C_0-C_4)烷基、芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂芳基(C_0-C_6)烷氧基、杂环基(C_0-C_4)烷基、或杂环基(C_0-C_6)烷氧基被1～6个独立地选自卤素、羟基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)环烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、R^cR^dN-、$R^cR^dN(C_1-C_6)$烷基、$R^cR^dN(C_1-C_6)$烷氧基、$-C(=O)NR^cR^d$、$R^cR^dNC(=O)(C_1-C_6)$烷氧基、及氰基中的取代基任选地取代;

[0205] R^a及R^b独立地选自氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(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;或者,R^a及R^b可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的杂原子的3～7员环;

[0206] 其中,所述3～10员环被1～6个独立地选自卤素、羟基、氧代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2(C_1-C_6)$卤代烷基、$-C(=O)(C_1-C_6)$烷基、及$-C(=O)(C_1-C_6)$卤代烷基中的取代基任选地取代;及

[0207] R^c及R^d独立地选自氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、羟基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基(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;或者,

[0208] R^c及R^d可以与它们所键结的氮原子一同形成可以含有选自氧、硫及氮中的杂原子的3～7员环。

[0209] [5-c]在通式(1)的化合物中,更优选上述“通式(1)的化合物”中所记载的化合物为选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

[0210] (R)-2-(1-苯基环丙基)-6-(2-苯基丙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0211] (S)-2-(1-苯基环丙基)-6-(2-苯基丙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0212] (R)-6-(2-(4-异丁基苯基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0213] (S)-6-(2-(4-异丁基苯基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0214] (R)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-6-(2-(4-异丁基苯基)丙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0215] (R)-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-(2-(4-异丁基苯基)丙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0216] 6-(2-(3,5-二氟苯基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0217] 6-(2-(4-氯苯基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0218] 6-(2-(3,5-二氟苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0219] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0220] 6-(2-(4-氟苯基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0221] 6-(2-(4-异丙基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0222] 6-(2-(3,5-二氟苯基)丙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0223] 6-(2-(4-(叔丁基)苯氧基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0224] 6-(2-(1H-吲哚-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0225] 6-(2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0226] 6-(2-(苯并[d]异恶唑-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0227] 6-(2-(5-甲基-2-苯基恶唑-4-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0228] 6-(3-(3-苯基-1,2,4-恶二唑-5-基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0229] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(喹喔啉-6-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0230] 6-(2,2-二氟-2-苯基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0231] 6-(2-氟-2-苯基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0232] 6-(2-(5-氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢

吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0233] 6-(2-(2-羟基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0234] 6-(2-(2-甲氧基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0235] 6-(3-(1H-吲哚-3-基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0236] 6-(3-(3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-5-基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0237] 6-(2-(1H-吲唑-1-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0238] 4-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮；

[0239] (E)-6-(3-(3-氯苯基)丙烯酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0240] 6-((1R*,2R*)-2-苯基环丙烷-1-羰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0241] 6-((1R*,2R*)-2-(2,5-二氟苯基)环丙烷-1-羰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0242] (R)-6-(2-羟基-2-苯基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0243] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0244] (R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0245] (S)-(+)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0246] (R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0247] (S)-(+)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0248] (R)-(-)-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0249] (R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0250] 6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0251] (-)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(间甲苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0252] (-)-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(间甲苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0253] (S)-6-(2-羟基-2-苯基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0254] 6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0255] 6-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0256] (S)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0257] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0258] 6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0259] 6-(2-(3,4-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0260] 6-(2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0261] 6-(2-(2,6-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0262] (R)-6-(2-羟基-3-苯基丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0263] (R)-6-(2-羟基-4-苯基丁酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0264] 6-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0265] 6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0266] 6-(2-羟基-2-(6-甲基吡啶-2-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0267] 6-(2-(3-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0268] 6-(2-(3-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0269] 6-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0270] 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0271] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢

吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0272] 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0273] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0274] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0275] 6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0276] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0277] 6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0278] 6-(2-羟基-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0279] 6-(2-(2,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0280] 6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0281] 6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0282] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0283] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0284] 6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0285] 6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0286] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0287] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0288] (R)-6-(2-羟基-2-(萘-2-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0289] 6-(2-羟基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0290] 6-(2-羟基-2-(间甲苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0291] (R)-4-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)环丙基)苄腈;

[0292] 4-(1-(6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)环丙基)苄腈;

[0293] (S)-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0294] (S)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0295] 6-(2-羟基-2-(3-羟基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0296] 6-(2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0297] (R)-6-(2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0298] (R)-6-(2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0299] 6-(2-(3-溴-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0300] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0301] (S)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0302] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0303] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(对甲苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0304] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(对甲苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0305] 6-(2-羟基-2-(3-异丙基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0306] (R)-2-(1-(2-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0307] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(2-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0308] 6-(2-(3-(环戊氧基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0309] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3,5-二氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0310] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3,5-二氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-

四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0311] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0312] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0313] 6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0314] 6-(2-(3,5-二氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0315] 6-(2-(2,3-二氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0316] 6-(2-羟基-2-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0317] 6-(2-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0318] 6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0319] 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0320] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0321] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0322] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0323] (R)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0324] 6-(2-羟基-2-(间甲苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0325] 6-(2-(3-环丙基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0326] 6-(2-羟基-2-(3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0327] 6-(2-羟基-2-(3-(恶唑-5-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0328] 3-(1-羟基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)乙基)苄腈；

[0329] 6-(2-羟基-2-(3-(嘧啶-5-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0330] 6-(2-羟基-2-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0331] 6-(2-(3-(1、3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0332] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0333] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(恶唑-5-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0334] (R)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0335] (R)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(恶唑-5-基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0336] 2-氟-3-(1-羟基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)乙基)苄腈；

[0337] 6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0338] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0339] (S)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0340] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0341] 6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0342] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0343] 6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0344] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0345] 6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0346] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0347] (R)-2-(1-苄基环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0348] 2-(1-苄基环丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0349] 6-(2-羟基-2-(间甲苯基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡

啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0350] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(2-甲基噻唑-4-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0351] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻唑-4-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0352] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻唑-4-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0353] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻唑-5-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0354] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻唑-5-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0355] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-甲基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0356] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-甲基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0357] (R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0358] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-甲基噻唑-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0359] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-甲基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0360] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0361] 6-((R)-2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-((R/S)-1-苯基乙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0362] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(2-苯基丙-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0363] 6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(2-苯基丙-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0364] 6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(2-苯基丙-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0365] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(2-苯基丙-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0366] 6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丁基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0367] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丁基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0368] 6-(2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丁基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0369] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丁基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0370] 7-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4、5-d]氮杂卓-4-酮；

[0371] (R)-7-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4、5-d]氮杂卓-4-酮；

[0372] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0373] (R)-7-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0374] 7-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0375] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0376] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0377] (R)-8-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4、5-c]氮杂卓-4-酮；

[0378] (R)-8-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4、5-c]氮杂卓-4-酮；

[0379] 6-(2-羟基-2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0380] 6-(2-羟基-2-(2-(哌啶-1-基)吡啶-4-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0381] 6-(2-(2-(氮杂环庚烷-1-基)吡啶-4-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0382] (R)-5-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)环丙基)噻吩-3-甲腈；

[0383] 4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-甲酰胺；

[0384] 6-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0385] 6-(5、6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0386] 6-(5、6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-2-(2-苯基丙-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0387] 2-苄基-6-(5、6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0388] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,

6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0389] (R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0390] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0391] 6-(2-(5-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0392] 6-(2-(3-氯-5-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0393] 6-(2-羟基-2-(3-异丙基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0394] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-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；

[0395] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(吡啶-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；

[0396] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(吡啶-3-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；

[0397] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0398] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0399] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0400] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0401] 6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0402] 6-(2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0403] 6-(2-(2-氯-3-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0404] (R)-2-(1-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0405] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-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；

[0406] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0407] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0408] (R)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0409] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-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;

[0410] 6-(4-羟基-2-萘甲酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0411] 6-(2-羟基-2-(2-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0412] 6-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0413] 6-(2-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0414] 6-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0415] 6-(2-(3-氯-2,4-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0416] 6-(3-(1H-吲哚-1-基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0417] 6-(2-(5-氯噻吩-2-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0418] 6-(2-(4-环丙基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0419] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0420] 6-(2-(4-氯苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0421] 6-(2-(3-氯苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0422] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0423] (R)-6-(3-羟基-3-苯基丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0424] 6-(2-(3-(二氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0425] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0426] 6-(2-(4-(叔丁基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0427] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-3,5,6,7,

8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0428] 6-(2-(3,5-二氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0429] (R)-2-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0430] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0431] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0432] 6-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0433] 6-(2-羟基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0434] 6-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0435] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(萘-1-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0436] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(萘-1-yl甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0437] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(萘-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0438] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0439] (R)-8-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4、5-c]氮杂卓-4-酮；

[0440] (R)-8-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4、5-c]氮杂卓-4-酮；

[0441] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0442] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0443] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0444] 6-(2-羟基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0445] 6-(2-羟基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0446] 6-(6-氯-1H-吲哚-2-羰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0447] 2-(1-苯基环丙基)-6-(5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0448] 6-(3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-5-羰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0449] 6-(2-(2-氯苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0450] 6-(3-(2-氯苯基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0451] 6-(2-(2-氯苯氧基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0452] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(2-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0453] 6-(3-(3-氯苯基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0454] 6-(2-(3-氯苯氧基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0455] 6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基(sulfaneyl))苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0456] 6-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0457] 6-(2-羟基-3-(邻甲苯氧基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0458] 6-(2-(3,4-二氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0459] 6-(2-(3-乙酰基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0460] 6-(2-(3-乙基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0461] (R)-2-(1-(3-溴噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0462] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(6-苯基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0463] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0464] 6-(2-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0465] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0466] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四

氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0467] (R)-2-(1-(3-溴苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0468] 6-(2-(2,5-二氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0469] (R)-6-(2-羟基-2-(对甲苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0470] 6-(2-羟基-2-(3-异丙基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0471] 6-(2-(3-(二氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0472] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0473] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0474] 6-(2-(4-苯氧基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0475] 6-(2-(3-氯-2-甲氧基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0476] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0477] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氯噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0478] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-氯噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0479] (R)-2-(1-([1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0480] (R)-2-(1-(4-溴苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0481] (R)-2-(1-([1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0482] 6-(2-羟基-2-(萘-1-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0483] 6-(2-(3-氯-2-甲基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0484] 6-(2-羟基-2-(3-(2-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0485] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(喹啉-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0486] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0487] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0488] 6-(2-([1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0489] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0490] 6-(2-羟基-2-(3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0491] 6-(2-羟基-2-(3-(4-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0492] 6-(2-羟基-2-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0493] 6-(2-羟基-2-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0494] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0495] 6-(2-羟基-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0496] 6-(2-羟基-2-(3-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0497] 6-(2-(3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0498] 6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0499] 6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0500] 6-(2-(3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0501] 6-(2-(3-(5-氯噻吩-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0502] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-异丙基苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0503] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-异丙基苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0504] 6-(2-羟基-2-(3-异丙基苯基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0505] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,

6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0506] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0507] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0508] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0509] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0510] 6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0511] 6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0512] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0513] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0514] 6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0515] 6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0516] 6-(2-羟基-2-(2-苯基吡啶-4-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0517] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0518] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0519] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0520] 6-(2-(3-环丙基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0521] 6-(2-羟基-2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0522] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0523] (R)-2-(1-(4-乙基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0524] (R)-2-(1-(4-环戊基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0525] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0526] 6-(2-羟基-2-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0527] 6-(2-(2-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0528] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0529] 6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0530] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0531] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0532] 6-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0533] 6-(2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0534] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0535] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0536] 6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0537] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0538] (R)-2-(1-(4-环庚基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0539] (R)-2-(1-(4-环己基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0540] 6-(2-羟基-2-(2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0541] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0542] 6-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0543] 6-(2-羟基-2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0544] 6-(2-羟基-2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙

基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0545] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0546] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0547] 6-(2-羟基-2-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0548] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0549] 6-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0550] (R)-2-(1-(4-环己基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0551] 6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0552] 6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0553] 6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0554] 6-(2-(3-(5-氯噻吩-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0555] 6-(2-羟基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0556] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0557] 6-(2-羟基-2-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0558] 6-(2-羟基-2-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0559] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0560] 3'-(1-羟基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈；

[0561] 6-(2-(4'-乙氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0562] 6-(2-羟基-2-(4'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0563] 6-(2-羟基-2-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0564] 6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0565] 6-(2-(3-(5、6-二甲基吡啶-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0566] 6-(2-(3'-氯-4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0567] 6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0568] 6-(2-(4'-(二氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0569] 6-(2-(3'-氯-4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0570] 6-(2-(3'-氯-5'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0571] 6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0572] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0573] (R)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0574] (R)-2-(1-(5-溴吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0575] (R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0576] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0577] (R)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0578] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0579] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0580] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0581] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0582] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0583] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-3,

5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0584] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0585] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0586] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0587] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0588] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0589] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0590] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-环丙基苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0591] 6-(2-(3-环丙基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0592] 6-(2-(3-环丙基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0593] 6-(2-(3-环丙基苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0594] (R)-2-(1-(4-乙基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0595] (R)-2-(1-(4-环戊基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0596] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0597] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0598] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0599] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0600] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0601] (R)-2-(1-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0602] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0603] (R)-2-(1-(3-(4,4-二氟环己基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0604] 6-(2-(6-氯吡啶-2-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0605] 6-(2-羟基-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0606] 6-(2-羟基-2-(2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-6-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0607] 6-(2-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0608] 6-(2-羟基-2-(6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0609] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0610] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0611] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0612] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0613] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(哌啶-4-基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0614] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0615] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(2-异丙基吡啶-4-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0616] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-环丙基苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0617] 6-(2-(2'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0618] 6-(2-(3',5'-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0619] 6-(2-(3'-((二甲基氨基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0620] (R)-2-(1-(3-乙酰基苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0621] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-甲氧基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0622] 6-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-

嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0623] 6-(2-(6-(环己-1-烯-1-基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0624] 6-(2-羟基-2-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0625] 6-(2-羟基-2-(1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-6-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0626] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0627] 6-(2-(6-环己基吡啶-2-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0628] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0629] 6-(2-(2'-氯-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0630] 6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0631] 6-(2-(3',5'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0632] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(6-异丙基吡啶-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0633] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮；

[0634] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0635] 6-(2-(3-(五氟-$(\lambda)^6$-氢硫基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0636] 6-(2-胺基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0637] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(2-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0638] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0639] 6-(2-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0640] 6-(2-羟基-2-(3'-羟基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0641] 6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0642] 6-(2-羟基-2-(3'-((三氟甲基)硫代)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0643] 6-(2-羟基-2-(2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0644] (R)-2-(1-([1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0645] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(噻唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0646] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(3-甲氧基丙基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0647] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-苯乙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0648] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0649] 6-(2-(6-(3-(叔丁基)苯基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0650] 6-(2-(6-(3-环丙基苯基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0651] 6-(2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0652] 2-(1-苯基环丙基)-6-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0653] 6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0654] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0655] 6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0656] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0657] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0658] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0659] 6-(2-羟基-2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0660] 6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0661] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-

基)乙基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0662] (R)-2-(1-(4-(2-环丙基乙基)噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0663] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0664] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(嘧啶-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0665] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0666] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0667] 6-((R)-2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4'-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氢-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0668] 6-((R)-2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1、1、1-三氟丙-2-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0669] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丁基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0670] (R)-2-(1-(3-(4,4-二甲基环己基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0671] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0672] (R)-2-(1-(4-(3、3-二甲基丁基)噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0673] (R)-N-苄基-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)噻吩-3-甲酰胺;

[0674] (R)-N-苄基-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-甲基噻吩-3-甲酰胺;

[0675] (R)-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N、N-二甲基噻吩-3-甲酰胺;

[0676] 1-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙烷-1、2-二酮;

[0677] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(羟基甲基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0678] 6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0679] 6-(2-(3',5'-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0680] 6-(2-(3',4'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,

6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0681] 6-(2-(3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0682] 6-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0683] 6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0684] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0685] 6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0686] 6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0687] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0688] 6-(2-羟基-2-(3-苯氧基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0689] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-苯氧基苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0690] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0691] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0692] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(哌啶-1-基甲基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0693] (R)-5-(3-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)苯基)烟腈；

[0694] (R)-2-(1-(3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0695] (R)-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N,N-二甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺；

[0696] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0697] 6-(2-(3'-氟-4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0698] 6-(2-(3'-氟-5'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0699] 6-(2-(5'-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0700] 6-(2-(2’、3’-二氟-[1,1’-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0701] 6-(2-(4’-氯-3’-氟-[1,1’-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0702] 6-(2-(2’-氯-5’-氟-[1,1’-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0703] 6-(2-([1,1’-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0704] 6-(2-(2’-氟-[1,1’-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0705] 6-(2-羟基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0706] 6-(2-(2’,4’-二氟-[1,1’-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0707] 6-(2-(5-溴吡啶-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0708] 6-(2-羟基-2-(5-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0709] 6-(2-(5-(3-氯苯基)吡啶-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0710] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0711] 2-(1-(4-(2-((3S,5S)-金刚烷-1-基)乙基)噻吩-2-基)环丙基)-6-((RS)-2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0712] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0713] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0714] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0715] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0716] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0717] (R)-2-(1-(3’-((二甲基氨基)甲基)-[1,1’-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0718] 6-(2-(5-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0719] 6-(2-羟基-2-(2’-(三氟甲基)-[3,4’-联吡啶]-5-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙

基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0720] 6-(2-(6-(3-氟苯基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0721] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0722] (R)-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-磺酰胺；

[0723] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4'-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-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]氮杂卓-4-酮；

[0724] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0725] (R)-2-(1-(3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0726] (R)-2-(1-(3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0727] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0728] (R)-2-(1-(3-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0729] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0730] (R)-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈；

[0731] (R)-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N,N-二甲基-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺；

[0732] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0733] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(恶唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0734] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0735] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0736] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0737] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0738] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-

3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0739] (R)-N-环己基-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-甲基噻吩-3-甲酰胺;

[0740] (R)-N-苄基-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-异丙基噻吩-3-甲酰胺;

[0741] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(异吲哚啉-2-羰基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0742] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0743] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0744] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0745] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0746] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0747] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0748] 6-(2-(4"-氯-[1,1':4',1"-三联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0749] 6-(2-(2-氟-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0750] 6-(2-(2,3'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0751] 6-(2-(2-氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0752] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0753] (R)-2-(1-(4'-(二甲基氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0754] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0755] (R)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0756] (R)-6-(3-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)苯基)-3-甲基苯并[d]恶唑-2(3H)-酮;

[0757] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3'-(哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0758] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0759] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0760] 6-(2-羟基-2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0761] 6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0762] 6-(2-(3'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0763] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0764] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0765] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0766] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0767] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0768] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0769] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0770] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0771] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-苯氧基苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0772] 6-(2-羟基-2-(3-苯氧基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0773] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-苯氧基苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0774] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0775] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0776] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0777] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡

啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0778] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0779] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0780] 6-(2-(2-氟-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0781] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0782] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0783] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0784] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0785] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0786] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0787] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4'-((4-甲基哌嗪-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]氮杂卓-4-酮；

[0788] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0789] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0790] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4'-(1-甲基哌啶-4-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]氮杂卓-4-酮；

[0791] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-环戊基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0792] (R)-2-(1-(5-环戊基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0793] (R)-2-(1-(3-环戊基苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0794] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0795] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0796] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0797] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0798] 6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0799] 6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0800] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0801] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0802] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(噻唑-5-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；

[0803] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0804] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(吡啶-3-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；

[0805] 6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0806] (R)-2-(1-([3,3'-联吡啶]-5-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0807] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-(异噻唑-4-基)吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0808] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0809] 6-(2-羟基-2-(2-苯氧基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0810] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(2-苯氧基苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0811] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(2-苯基乙酰基)哌啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0812] (R)-2-(1-(3-(1-(3,3-二甲基丁酰基)哌啶-4-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0813] (R)-2-(1-(3-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0814] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(3-苯基丙酰基)哌啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0815] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(4-苯氧基苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0816] 6-(2-(3-(苄氧基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶

并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0817] 6-(2-(3-(苄氧基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0818] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮；

[0819] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮；

[0820] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(异噻唑-4-基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0821] (R)-2-(1-(3-溴苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0822] (R)-2-(1-([1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0823] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0824] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0825] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(2',3',4',5'-四氢-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0826] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0827] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0828] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0829] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0830] (R)-2-(1-([3,3'-联吡啶]-5-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0831] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-(异噻唑-4-基)吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0832] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0833] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0834] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4'-(吡咯啶-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]氮杂卓-4-酮；

[0835] 6-(2-羟基-2-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0836] 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)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0837] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-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;

[0838] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-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;

[0839] (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)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0840] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-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;

[0841] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮;

[0842] (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)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0843] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0844] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0845] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0846] (R)-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻吩-3-甲酰胺;

[0847] (R)-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-异丙基-N-甲基噻吩-3-甲酰胺;

[0848] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(哌啶-1-羰基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0849] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(2-(1-羟基环己基)乙基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0850] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0851] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0852] 6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0853] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0854] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0855] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0856] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0857] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-2-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0858] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0859] (R)-2-(1-(5-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0860] (R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0861] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0862] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0863] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0864] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0865] (S)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0866] (S)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0867] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0868] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0869] (R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0870] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0871] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0872] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0873] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0874] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-环戊基苯基)环丙基)-5,6,7,8-

四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0875] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0876] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0877] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0878] (R)-2-(1-(3-环戊基苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0879] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0880] (R)-2-(1-([1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0881] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0882] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0883] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0884] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0885] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0886] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0887] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0888] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0889] 6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0890] 6-(2-羟基-2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0891] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0892] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0893] 6-(2-羟基-2-(4-苯氧基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0894] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0895] (S)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0896] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0897] (R)-6-(2-(3'-氯-4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0898] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0899] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(2-苯氧基吡啶-4-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0900] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0901] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0902] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0903] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0904] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0905] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0906] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0907] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0908] 6-(2-羟基-2-(3-(五氟-(λ^6)-氢硫基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0909] (S)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0910] (S)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0911] (R)-6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0912] (R)-6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0913] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙

基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0914] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0915] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-6-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0916] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(异喹啉-6-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0917] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-7-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0918] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0919] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0920] (R)-6-(2-(3-(2,2-二氟苯并[d][1、3]二氧杂环戊烯-5-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0921] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0922] (R)-6-(2-羟基-2-(4'-(吡啶-2-yl甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0923] (R)-6-(2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0924] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0925] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-环戊基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0926] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0927] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0928] (R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0929] (R)-6-(2-(3-(6-(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0930] 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)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0931] 6-(2-羟基-2-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0932] 6-(2-(3-(苄氧基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0933] (R)-5-(3-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)苯基)-N,N-二甲基烟酰胺;

[0934] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0935] (R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0936] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0937] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0938] (R)-2-(1-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0939] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0940] (R)-2-(1-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0941] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0942] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0943] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0944] 8-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4,5-c]氮杂卓-4-酮;

[0945] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-环己基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0946] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0947] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-环戊基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0948] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0949] 6-(2-(3-(苄氧基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0950] (R)-2-(1-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0951] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0952] (R)-3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[0953] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0954] 2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0955] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0956] (R)-2-(1-(3-(6-(4-(3,3-二甲基丁酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0957] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-(4-(2-苯基乙酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0958] (R)-5-(3-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)苯基)-2-氰基吡啶(picolinonitrile);

[0959] (R)-2-(1-(4'-((二甲基氨基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0960] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4'-(吡啶-2-基甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0961] (R)-6-(2-羟基-2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0962] (R)-6-(2-羟基-2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0963] (R)-6-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0964] (R)-6-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0965] (R)-6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0966] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0967] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0968] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0969] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0970] (R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-

基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0971] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0972] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0973] 6-(2-(2-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0974] 6-(2-(4-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0975] 6-(2-([1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0976] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0977] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0978] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0979] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0980] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0981] 6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0982] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0983] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0984] 6-(2-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0985] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0986] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0987] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0988] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[0989] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[0990] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0991] (S)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0992] 6-(2-([1,1'-联苯]-2-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0993] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0994] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0995] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0996] (R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷-1-甲腈;

[0997] (R)-3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-磺酰胺;

[0998] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(4,4-二氟环己基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[0999] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(2-(吲哚啉-1-基)乙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1000] (R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1001] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1002] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1003] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1004] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1005] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1006] (R)-4-(((3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)(甲基)胺基)-4-氧代丁酸(oxobutanoic acid);

[1007] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(2-苯氧基吡啶-4-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1008] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(异噻唑-4-基)噻吩-

2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1009] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-(异噻唑-4-基)吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1010] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-(异噻唑-4-基)吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1011] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1012] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1013] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1014] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1015] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1016] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1017] (R)-N-((3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺;

[1018] (R)-6-(2-(3-(环戊-1-烯-1-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1019] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(萘-1-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1020] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(萘-2-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1021] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1022] (R)-6-(2-(3',5'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1023] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1024] (R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1025] (R)-6-(2-(3',4'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1026] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1027] (R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1028] (R)-6-(2-(3'-氯-4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1029] (R)-6-(2-(3'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1030] (R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1031] 8、8-二氟-2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1032] (R)-N、N-二苄基-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)噻吩-3-甲酰胺;

[1033] (R)-N-二苯甲基-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-甲基噻吩-3-甲酰胺;

[1034] (R)-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-甲基-N-(4-苯氧基苄基)噻吩-3-甲酰胺;

[1035] (R)-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)噻吩-3-甲酰胺;

[1036] (R)-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N、N-二异丙基噻吩-3-甲酰胺;

[1037] 6-((R)-2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-((反式)-4-(三氟甲基)环己烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1038] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(2-(4-(苯氧基甲基)苯基)乙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1039] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基吲哚啉-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1040] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(3-(2-氧代吡咯啶-1-基)丙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1041] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1042] (R)-2-(1-(3-(1-(苄基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1043] (R)-2-(1-(3-(1-(环己基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-

4-酮；

[1044] (R)-2-(1-(3-(1-((4-氟苯基)磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1045] (R)-6-(2-(2',3'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1046] (R)-6-(2-(2',5'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1047] (R)-5-氯-3'-(1-羟基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈；

[1048] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1049] (R)-6-(2-(3',5'-二-叔丁基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1050] (R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1051] (R)-6-(2-(3-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷(dioxepin)-7-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1052] (R)-6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1053] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1054] (R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1055] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1056] (R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1057] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1058] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1059] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1060] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1061] (R)-2-(1-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1062] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-2-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰

基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1063] (R)-2-(1-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1064] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1065] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1066] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1067] (R)-6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1068] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1069] (R)-6-(2-(2'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1070] (R)-6-(2-(3',4'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1071] (R)-6-(2-(3',5'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1072] (R)-6-(2-(3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1073] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1074] (R)-6-(2-(4'-氯-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1075] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮；

[1076] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(1-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1077] (R)-2-(1-(3-(1-(3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1078] (R)-N-环己基-4-(3-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)苯基)-3、6-二氢吡啶-1(2H)-甲酰胺；

[1079] (R)-3-环己基-1-((3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-1-甲基脲；

[1080] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-(4-苯基哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1081] (R)-2-(1-(3-(6-(4-(苄氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1082] (R)-4-(2-(((3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)(甲基)胺基)-2-氧代乙基)苯甲酸;

[1083] (R)-4-(((3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)(甲基)氨基甲酰基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸;

[1084] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(6-(4-(2-(4-(苯氧基甲基)苯基)乙酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1085] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1086] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1087] (R)-6-(2-(3'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1088] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1089] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1090] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1091] (R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1092] (R)-6-(2-(3-(6-(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1093] (R)-6-(2-(3'-氯-4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1094] (R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1095] (R)-6-(2-羟基-2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1096] (R)-6-(2-(3-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1097] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1098] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1099] (R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1100] (R)-6-(2-(3',5'-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1101] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1102] (R)-6-(2-(3'-氯-4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1103] (R)-6-(2-(3',5'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1104] (R)-6-(2-(3'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1105] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1106] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(2-苯基恶唑-5-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1107] (R)-N-环己基-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-异丙基噻吩-3-甲酰胺;

[1108] (R)-N-苄基-N-环己基-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)噻吩-3-甲酰胺;

[1109] (R)-N,N-双环己基-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)噻吩-3-甲酰胺;

[1110] (R)-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-甲基-N-(萘-2-基甲基)噻吩-3-甲酰胺;

[1111] (R)-N-(叔丁基)-5-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-N-甲基噻吩-3-甲酰胺;

[1112] 6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1113] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1114] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1115] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1116] (R)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1117] (R)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联

苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1118] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1119] (R)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1120] (R)-2-(1-(3-(苄氧基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1121] (R)-2-(1-(3-(苄氧基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1122] (S)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1123] (S)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1124] (S)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1125] (R)-6-(2-(3',4'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1126] (R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1127] (R)-6-(2-(2',3'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1128] (R)-6-(2-(2',5'-二氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1129] (R)-5-氯-3'-(1-羟基-2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[1130] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1131] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1132] (R)-6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1133] (R)-6-(2-(3',4'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1134] (R)-6-(2-(3',5'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1135] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1136] (R)-6-(2-(4'-氯-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1137] (R)-6-(2-(2'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1138] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-((三氟甲基)硫代)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1139] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1140] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1141] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1142] (R)-8-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4,5-c]氮杂卓-4-酮;

[1143] (R)-8-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4,5-c]氮杂卓-4-酮;

[1144] (R)-8-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4,5-c]氮杂卓-4-酮;

[1145] (R)-8-(2-羟基-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4,5-c]氮杂卓-4-酮;

[1146] (R)-2-(1-(4'-((5-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1147] (R)-2-(1-(4'-((4-(苄氧基)哌啶-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1148] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮;

[1149] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮;

[1150] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1151] (R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1152] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1153] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-5-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1154] (R)-2-(1-(3-(苯并[d]噻唑-6-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1155] (R)-2-(1-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)

苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1156] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(2-苯基恶唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1157] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(5-苯基噻唑-2-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1158] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1159] (R)-5-氯-3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)-1-羟基-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[1160] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1161] (R)-6-(2-(3'-氯-4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1162] (R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1163] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1164] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1165] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1166] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1167] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1168] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1169] 6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1170] 6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1171] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1172] 6-(2,2-二氟-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1173] 6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1174] (R)-2-(1-(2'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1175] (R)-2-(1-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1176] (R)-2-(1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1177] (R)-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈;

[1178] (R)-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈;

[1179] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(2'-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]氮杂卓-4-酮;

[1180] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3'-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]氮杂卓-4-酮;

[1181] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4'-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]氮杂卓-4-酮;

[1182] (R)-2-(1-(3',4'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1183] (R)-2-(1-(3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1184] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1185] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1186] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1187] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1188] (R)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1189] (R)-6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1190] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-苯氧基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1191] (R)-4-氟-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[1192] (R)-3-氟-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈;

[1193] (R)-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3,4-二甲腈;

[1194] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-

3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1195] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1196] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1197] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1198] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1199] 2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1200] 2-(1-(2',3',4',5'-四氢-[1,1'-联苯]-3-基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1201] 2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1202] 2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1203] (R)-5-氟-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈；

[1204] (R)-3'-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3,5-二甲腈；

[1205] (R)-2-(1-(4-环己基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1206] (R)-2-(1-(4-环己基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1207] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-环己基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1208] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-环己基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1209] (R)-6-(2-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-环己基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1210] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1211] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1212] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1213] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1214] 6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1215] 6-(2-([1,1'-联苯]-4-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1216] (R)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1217] (R)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1218] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1219] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1220] (R)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1221] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1222] (R)-6-(2-(3'-氯-4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1223] (R)-6-(2-(4'-氯-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1224] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1225] (R)-6-(2-(4'-氯-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1226] (R)-6-(2-(3'-氯-5'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1227] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1228] (R)-3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)-1-羟基-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[1229] (R)-3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)-1-羟基-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈;

[1230] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1231] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1232] (R)-6-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1233] 6-(2-([1,1'-联苯]-4-基氧基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,

9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1234] 6-([1,1'-联苯]-3-羰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1235] 6-([1,1'-联苯]-4-羰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1236] 6-(2-([1,1'-联苯]-3-基氧基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1237] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(3-苯氧基苯甲酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1238] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(4-苯氧基苯甲酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1239] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮；

[1240] 2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1241] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1242] 8-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4、5-c]氮杂卓-4-酮；

[1243] 2-(1-苯基环丙基)-8-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[4、5-c]氮杂卓-4-酮；

[1244] 2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1245] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1246] 2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1247] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1248] 2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1249] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1250] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1251] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1252] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-((三氟甲基)硫代)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1253] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-(五氟-(λ)^{6}-氢硫基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1254] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(萘-2-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1255] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-环丙基苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1256] (E)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(3-(3-(三氟甲基)苯基)丙烯酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1257] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1258] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-环己基苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1259] 6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1260] 5-氯-3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[1261] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(萘-1-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1262] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1263] 6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1264] 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)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1265] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-溴苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1266] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1267] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮;

[1268] 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)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1269] 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)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1270] (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)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1271] (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-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1272] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联

苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1273] (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)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1274] (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-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1275] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1276] 3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈;

[1277] 6-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1278] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1279] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1280] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1281] 3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈;

[1282] 6-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1283] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1284] 2-(1-苯基环丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1285] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1286] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1287] 6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1288] 5-氯-3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[1289] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(2-苯氧基苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1290] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-苯氧基苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1291] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1292] 6-(2-(3-(叔丁基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1293] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1294] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1295] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1296] 3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈;

[1297] 6-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1298] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1299] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1300] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1301] 6-(2-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1302] 5-氯-3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[1303] 6-(2-(2-苯氧基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1304] 6-(2-(3-苯氧基苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1305] 6-(2-(2-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1306] 6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1307] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1308] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(3-(三氟甲基)苯氧基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;及

[1309] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-(苯基乙炔基)噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮。

[1310] [5-d]通式(1)的化合物中,最优选上述"通式(1)的化合物"中所记载的化合物为选自以下的下述化合物或其药学上可接受的盐:

[1311] (R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-

3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷-1-甲腈；

[1312] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1313] (R)-2-(1-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1314] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1315] (R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1316] (R)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1317] (R)-5-(3-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)苯基)烟腈；

[1318] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1319] (R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1320] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1321] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1322] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1323] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1324] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮；

[1325] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1326] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1327] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1328] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1329] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1330] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1331] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1332] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1333] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1334] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1335] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1336] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1337] (R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1338] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1339] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1340] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1341] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1342] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1343] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1344] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1345] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1346] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1347] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1348] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1349] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1350] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环

丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1351] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1352] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1353] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1354] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1355] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1356] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1357] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1358] 2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1359] 3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈;

[1360] 5-氯-3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈;

[1361] 6-(2-(2-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1362] 6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1363] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1364] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1365] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1366] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1367] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1368] 6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1369] 6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1370] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1371] 6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1372] 6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1373] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

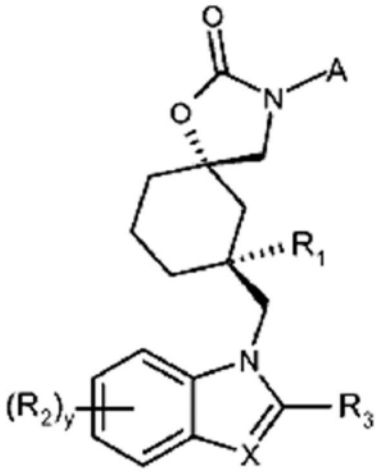
[1374] 6-(2,2-二氟-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1375] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮。

[1376] [5-e]WO2013012500中公开的下述通式(2)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[1377] “通式(2)的化合物”：

[1378] [化学式5]

[1379] 

通式（2）

[1380] 式中：

[1381] R_1为氢、C_{1-3}烷基、CH_2OH、CH_2-O-CH_3、CH_2OCH_2Ph、CH_2CN、CN、卤基(halo)、或C(O)OCH_3；

[1382] R_2独立地为氢、CN、CF_3、卤基、SO_2C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基、或C═CH；

[1383] R_3为氢、C_{1-2}烷基、CF_3、或OH；

[1384] R_4为氢、卤基或C_{1-3}烷基；

[1385] X为CR_4或N；

[1386] A为$(CH_2)_n$-Het；

[1387] 或者，A为$(CH_2)_n$-(CR_aR_b)-$(CH_2)_m$-Het；

[1388] R_a为氢或C_{1-3}烷基，其中，所述C_{1-3}烷基可以被1个以上的卤基进一步取代；

[1389] R_b为C_{1-3}烷基；

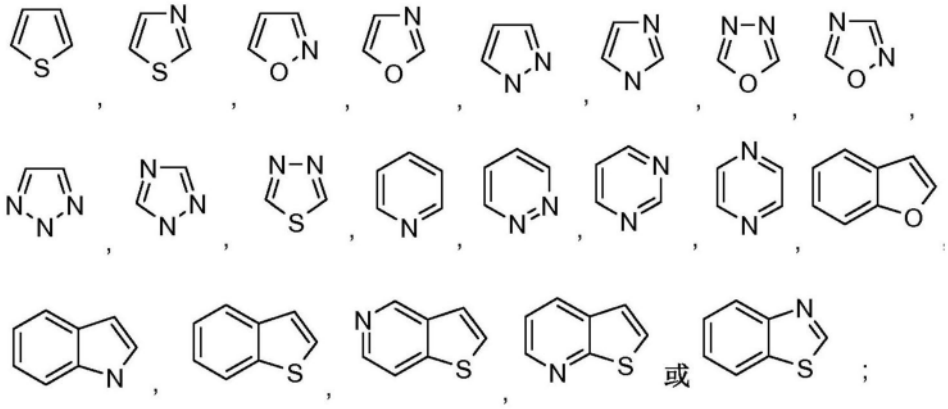
[1390] 或者，R_a及R_b与它们所键结的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基；

[1391] 或者，由R_a及R_b形成的C_{3-6}环烷基的1个碳原子可以被氧取代而形成氧杂环丁烷、四氢呋喃基或四氢吡喃基；

[1392] 或者，由R_a及R_b形成的C_{3-6}环烷基的1个碳原子可以被氮取代而形成吡咯烷基或哌啶基；

[1393] Het为如下：

[1394] [化学式6]

[1395] 

[1396] 其中，Het可以被1个、2个或3个选自卤基、C_{1-5}烷基、CN、CH_2F、CHF_2、CF_3、C_{3-6}环烷基、$(CH_2)_n$-O-C_{1-3}烷基、$(CH_2)_n$-苯基、$(CH_2)_n$-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、$CH(CH_3)$-O-C_{1-3}烷基、$CH(OH)$-C_{1-5}烷基、$C(CH_3)_2$-R_5、$C(O)N(CH_3)_p$、$N(C_{1-3}$烷基$)_p$、NH_2、$C(O)NH_2$、氧杂环丁烷、氧杂环丁烷-CH_3、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基或吡唑基中的取代基取代；

[1397] 所述Het上的苯基、吡唑基及吡啶基取代基可以被1个或2个选自卤基、CN、OCH_3、C_{1-3}烷基、或CF_3中的取代基进一步取代；

[1398] 且所述Het上的C_{1-5}烷基及C_{3-6}环烷基取代基可以被CN或OH进一步取代；

[1399] R_5为CN、O-C_{1-4}烷基、$(CH_2)_m$-OH、$(CH_2)_p$-O-C(O)-O-C_{1-5}烷基、或O-$(CH_2)_p$-O-R_6；

[1400] R_6为C_{1-4}烷基或$P(O)_2(CH_3)_2$；

[1401] n独立地为0、1或2；

[1402] m独立地为0、1或2；

[1403] p独立地为1或2；及

[1404] y为1、2或3。

[1405] [5-f]通式(2)的化合物中，更优选上述“通式(2)的化合物”中所记载的化合物为选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

[1406] 1-({(5S,7S)-3-[3-(1,1-二甲基乙基)-5-异恶唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1407] 1-(((5S,7S)-3-(3-(2-氰基丙烷-2-基)异恶唑-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1408] 1-({(5S,7S)-3-[5-(1,1-二甲基乙基)-3-异恶唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1409] 1-{[(5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-(2-吡啶基甲基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1410] 1-({(5S,7S)-3-[2-甲基-2-(5-苯基-1,3,4-恶二唑-2-基)丙基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1411] 1-({(5S,7S)-3-[2-(3-乙基-1,2,4-恶二唑-5-基)-2-甲基丙基]-2-氧代-1-氧

杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1412] 1-[((5S,7S)-3-{[3-甲基-1-(2-嘧啶基)-3-吡咯烷基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1413] 1-({(5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-[(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1414] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1415] 1-({(5S,7S)-3-[4-氯-3-(1、1-二甲基乙基)-5-异恶唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1416] 1-({(5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1417] 1-({(5S,7S)-3-[6-(乙氧基)-3-吡啶基]-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1418] 1-(((5S,7S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1419] 1-(((5S,7S)-3-(5-乙氧基吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1420] 1-(((5S,7S)-3-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1421] 1-(((5S,7S)-3-(1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1422] 1-(((7S)-3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1423] 1-(((5S,7S)-3-(6-氯吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1424] 1-(((5S,7S)-3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1425] (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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)异恶唑-3-基)-2-甲基丙基)碳酸叔丁基；

[1426] 1-(((5S,7S)-3-(3-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)异恶唑-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1427] 1-(((5S,7S)-3-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1428] 1-(((5S,7S)-3-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1429] 1-(((5S,7S)-3-(6-乙氧基-4-甲基哒嗪-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1430] 1-(((5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1431] 1-(((5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1432] 1-({(5S,7S)-3-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1433] 1-{[(5S,7S)-3-(2-{3-[1-(乙氧基)乙基]-1,2,4-恶二唑-5-基}-2-甲基丙基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1434] 1-{[(5S,7S)-7-甲基-3-(5-甲基-2-吡啶基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1435] 1-({(5S,7S)-7-甲基-3-[3-(1-甲基乙基)-5-异恶唑基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1436] 1-({(5S,7S)-7-甲基-3-[3-(2-甲基丙基)-5-异恶唑基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1437] 1-{[(5S,7S)-3-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1438] 1-{[(5S,7S)-3-(3-乙基-5-异恶唑基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1439] 1-{[(5S,7S)-3-(3-环丙基-5-异恶唑基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1440] 1-{[(5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-(3-苯基-5-异恶唑基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1441] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1442] 1-({(5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-[3-(三氟甲基)-5-异恶唑基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1443] 1-({(5S,7S)-3-[3-(1-氰基环丙基)-5-异恶唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1444] 1-(((5S,7S)-3-(3-(2-氟丙烷-2-基)异恶唑-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1445] 1-(((5S,7S)-3-(3-环丁基异恶唑-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1446] 1-(((5S,7S)-3-(3-(叔丁基)-4-甲基异恶唑-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1447] 1-(((5S,7S)-3-(4-(叔丁基)恶唑-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1448] 1-(((5S,7S)-3-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1449] 1-(((5S,7S)-3-(3-(叔丁基)-4-氟异恶唑-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1450] 1-(((5S,7S)-3-(3-(1,1-二氟乙基)异恶唑-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮

杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1451] 1-(((5S,7S)-3-(3-(叔丁基)-4-甲基异恶唑-5-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1452] 1-(((5S,7S)-3-(3-(叔丁基)-4-氟异恶唑-5-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1453] 1-(((5S,7S)-3-(6-(叔丁基)哒嗪-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1454] 1-(((5S,7S)-3-(5-(叔丁基)嘧啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1455] 1-(((5S,7S)-3-(2-(叔丁基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1456] 1-(((5S,7S)-7-甲基-3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)异恶唑-5-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1457] 1-(((5S,7S)-3-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1458] 1-(((5S,7S)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1459] 1-(((5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1460] 1-(((5S,7S)-3-(6-(2-甲氧基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1461] 1-(((5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-(3-(丙-1-烯-2-基)异恶唑-5-基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1462] 1-(((5S,7S)-3-(3,4-二甲基异恶唑-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1463] 1-(((5S,7S)-3-(3,4-二甲基异恶唑-5-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1464] 1-({3-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-吲哚-6-甲腈；

[1465] 1-({3-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1466] 1-({3-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1467] 1-{[3-(1-苯并噻吩-3-基甲基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1468] 1-({(5S,7S)-2-氧代-3-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1469] 1-({(5S,7S)-2-氧代-3-[(6-苯基-2-吡啶基)甲基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1470] 1-[((5S,7S)-3-{2-甲基-2-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-恶二唑-5-基]丙基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1471] 1-({(5S,7S)-2-氧代-3-[(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1472] 1-[((5S,7S)-3-{[3-(4-氯苯基)-5-异恶唑基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1473] 1-({(5S,7S)-2-氧代-3-[(3-苯基-5-异恶唑基)甲基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1474] 1-({(5S,7S)-3-[(1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1475] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1476] 1-({(5S,7S)-2-氧代-3-[(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1477] 1-({(5S,7S)-2-氧代-3-[(5-苯基-3-吡啶基)甲基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈三氟乙酸盐;

[1478] 4-氯-1-({(5S,7S)-3-[2-甲基-2-(3-苯基-1,2,4-恶二唑-5-基)丙基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1479] 1-({(5S,7S)-3-[2-甲基-2-(3-甲基-1,2,4-恶二唑-5-基)丙基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1480] 1-({(5S,7S)-3-[2-甲基-2-(3-苯基-1,2,4-恶二唑-5-基)丙基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1481] 1-[((5S,7S)-3-{2-甲基-2-[3-(1-甲基乙基)-1,2,4-恶二唑-5-基]丙基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1482] 1-({(5S,7S)-3-[2-(3-环戊基-1,2,4-恶二唑-5-基)-2-甲基丙基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1483] 1-[((5S,7S)-3-{2-甲基-2-[3-(5-嘧啶基)-1,2,4-恶二唑-5-基]丙基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1484] 1-[((5S,7S)-3-{2-[3-(1、1-二甲基乙基)-1,2,4-恶二唑-5-基]-2-甲基丙基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1485] 1-[((5S,7S)-3-{2-甲基-2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-恶二唑-5-基]丙基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1486] 1-{[(5S,7S)-3-(2-甲基-2-{3-[(甲氧基)甲基]-1,2,4-恶二唑-5-基}丙基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1487] 1-[((5S,7S)-3-{2-甲基-2-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-恶二唑-5-基]丙基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1488] 1-({(5S,7S)-3-[2-甲基-2-(3-{[(1-甲基乙基)氧基]甲基}-1,2,4-恶二唑-5-基)丙基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1489] 4-氯-1-[((5S,7S)-2-氧代-3-{[4-(3-苯基-1,2,4-恶二唑-5-基)四氢-2H-吡喃-

4-基]甲基}-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1490] 4-氯-1-[((5S,7S)-3-{[4-(3-环戊基-1,2,4-恶二唑-5-基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1491] 1-[((5S,7S)-2-氧代-3-{[1-(2-吡啶基)-3-吡咯烷基]甲基}-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1492] 1-({(5S,7S)-2-氧代-3-[(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1493] 1-[((5S,7S)-3-{[1-(4-氰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1494] 1-[((5S,7S)-3-{[1-(4-氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1495] 1-[((5S,7S)-3-{[1-(3-氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1496] 1-[((5S,7S)-3-{[1-(4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1497] 1-[((5S,7S)-3-{[1-(3-氰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1498] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1499] 1-[((5S,7S)-3-{[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1500] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1501] 1-[((5S,7S)-3-{[1-(3-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1502] 1-({(5S,7S)-3-[(1-环己基(cyclohexanyl)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1503] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1504] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1505] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1506] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1507] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1508] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1509] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1510] 1-({(5R,7S)-7-甲基-2-氧代-3-[(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1511] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1512] 1-(((5S,7S)-3-(4-氯-3-(2-氰基丙烷-2-基)异恶唑-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1513] 1-({(5S,7S)-3-[4-溴-3-(1、1-二甲基乙基)-5-异恶唑基]-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1514] 1-({(5S,7S)-7-甲基-3-[2-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1515] 1-({(5S,7S)-3-[2,6-双(甲氧基)-3-吡啶基]-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1516] 1-({(5S,7S)-3-[4-甲基-6-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1517] 1-(((7S)-3-(3,5-二氯吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1518] 1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1519] 1-(((5S,7S)-3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1520] 1-(((5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1521] 1-(((5S,7S)-3-(2-(叔丁基)嘧啶-5-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1522] 1-(((5S,7S)-7-甲基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1523] 1-(((5S,7S)-3-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1524] 1-(((5S,7S)-3-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1525] 1-(((5S,7S)-3-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1526] 1-(((5S,7S)-3-(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1527] 1-(((5S,7S)-3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1528] 1-(((5S,7S)-3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸

烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1529] 1-(((5S,7S)-3-(4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1530] 1-(((5S,7S)-3-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1531] 1-(((5S,7S)-3-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1532] 1-(((5S,7S)-3-(3-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1533] 1-(((5S,7S)-3-(3-氯-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1534] 1-(((5S,7S)-3-(3-乙基吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1535] 1-(((5S,7S)-3-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1536] 1-(((5S,7S)-3-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1537] 1-(((5S,7S)-3-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1538] 1-(((5S,7S)-3-(6-(2-氰基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1539] 1-(((5S,7S)-3-(2-(叔丁基)嘧啶-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1540] 1-({(5S,7S)-7-甲基-3-[5-(甲氧基)-2-吡啶基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1541] 1-({(5S,7S)-3-[6-(乙氧基)-3-哒嗪基]-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1542] 1-{[(5S,7S)-3-(3-氯-2-吡啶基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1543] 1-({(5S,7S)-7-甲基-3-[3-(甲氧基)-2-吡啶基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1544] 1-({(5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1545] 1-(((7S)-7-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

[1546] 1-({(5S,7S)-3-[4,6-双(甲氧基)-3-吡啶基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1547] 1-({(5S,7S)-3-[6-(1-甲基乙基)-3-吡啶基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈；

[1548] 1-((7-(羟基甲基)-3-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1549] 1-(((5S,7S)-7-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1550] 1-(((5S,7S)-3-(2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1551] 1-(((5S,7S)-7-甲基-3-(4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1552] 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1553] 1-(((5S,7S)-3-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1554] 1-(((5S,7S)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1555] 1-(((5S,7S)-3-(5-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1556] 1-{[(5S,7S)-2-氧代-3-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1557] 1-{[反式)-7-甲基-2-氧代-3-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1558] 1-({(5S,7S)-3-[(3-溴噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基}甲基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1559] 1-{[(5S,7S)-3-(2-甲基-2-{3-[1-(甲氧基)乙基]-1,2,4-恶二唑-5-基}丙基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-7-基]甲基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈;

[1560] 1-(((5S,7S)-3-((5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1561] 1-(((5S,7S)-3-((4-乙氧基吡啶-2-基)甲基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1562] 1-(((5S,7S)-3-((5-乙氧基吡啶-2-基)甲基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1563] 1-(((5S,7S)-3-((4-氟吡啶-2-基)甲基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1564] 1-(((5S,7S)-3-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1565] 1-(((5S,7S)-7-甲基-3-((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1566] 1-(((5S,7S)-7-甲基-3-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1567] 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-甲氧基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-

3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1568] 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1569] 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-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡嗪-2-基)丙烷-2-基)氧基)乙基二甲基膦酸;

[1570] 1-(((5S,7S)-3-(5'-氟-4-甲基-[2,2'-联吡啶]-5-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1571] 1-(((5S,7S)-7-甲基-3-(4-甲基-6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1572] 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[1573] 1-(((5S,7S)-3-(5-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;及

[1574] 1-(((5S,7S)-3-(6-环丙基-4-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈。

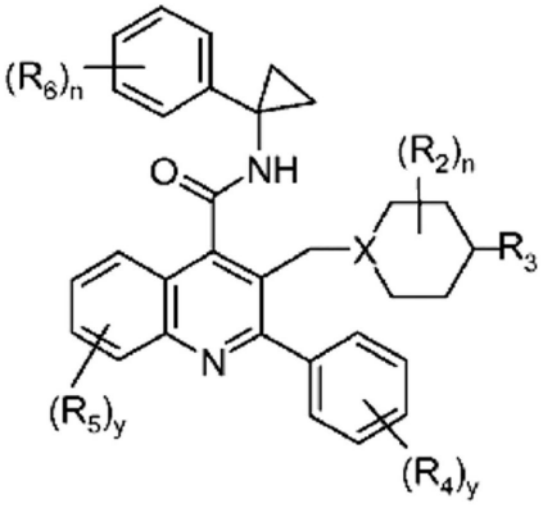
[1575] [5-g]通式(2)的化合物中,最优选下述化合物或其药学上可接受的盐。

[1576] 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈。

[1577] [5-h]WO2011119704中公开的下述通式(3)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[1578] "通式(3)的化合物":

[1579] [化学式7]

[1580] 

通式(3)

[1581] 式中:

[1582] R_1独立地为C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基;

[1583] R_2独立地为OH、OC_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、CH_2OH、F、CH_2OC_{1-4}烷基、CF_3、或CF_2H;

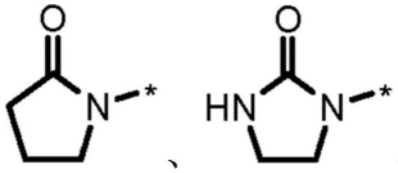
[1584] R_3为吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、或六氢吖庚因基(hexahydroazepinyl),这些可以全部未经取代,或者被1个或2个R_2取代;

[1585] 或者,R_3为$N(C_{1-6}烷基)_2$,其中,C_{1-6}烷基可以未经取代或被OH或-OCH_3取代;

[1586] R_4独立地为CF_3、卤基、C_{1-3}烷基、或OC_{1-3}烷基；

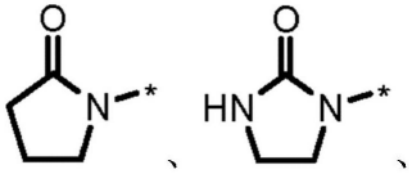
[1587] R_5独立地为如下：

[1588] [化学式8]

[1589]  SO_2R_1、NH_2、$NHSO_2R_1$、$NR_1SO_2R_1$、C(O)NH_2、C(O)NHR_1、C(O)NHR_2、卤基、氰基、CF_3、C_{1-6}烷基、C_{2-4}烯基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、苯基、吡啶基、吡唑基、恶唑基、四唑基、吡咯基、哌嗪基、嘧啶基、OH、OCH_2CH_2OH、$OCH_2CH_2OR_1$、OCF_3、OCH_2CF_3、OCH_2CN、OR_1、或CH_2R_7；

[1590] 式中，

[1591] [化学式9]

[1592]  吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、苯基、吡啶基、吡唑基、恶唑基、四唑基、吡咯基、哌嗪基、或嘧啶基可以未经取代，或者被1个或2个卤基、OH、OR_1或R_1取代；

[1593] 或者，2个相邻的R_5基团可以结合而形成

[1594] [化学式10]

[1595] R_6独立地为卤基、甲基、或OMe；

[1596] R_7为吡咯烷基、吗啉基、或哌啶基；

[1597] n独立地为0、1或2；

[1598] X为N或C；及

[1599] y独立地为0、1或2。

[1600] [5-i]通式(3)的化合物中，更优选上述“通式(3)的化合物”中所记载的化合物为选自以下的化合物或其药学上可接受的盐。

[1601] 3-(1,4’-二哌啶-1’-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1602] 3-(1,4’-二哌啶-1’-基甲基)-2-苯基-N-(1-苯基环丙基)-4-喹啉甲酰胺；

[1603] 3-(1,4’-二哌啶-1’-基甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1604] 3-(1,4’-二哌啶-1’-基甲基)-2-(3-氯苯基)-N-(1-苯基环丙基)-4-喹啉甲酰胺三氟乙酸酯；

[1605] 3-(1,4’-二哌啶-1’-基甲基)-8-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1606] 3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1607] 3-(1,4’-二哌啶-1’-基甲基)-7-溴-8-氟-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)

苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1608] 7-溴-8-氟-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1609] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(乙氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1610] 7-(乙氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1611] 6-氯-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1612] 6-氯-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-4-喹啉甲酰胺；

[1613] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基环丙基)-6-[(三氟甲基)氧基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1614] 3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-6-[(三氟甲基)氧基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1615] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基环丙基)-7-[(三氟甲基)氧基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1616] 3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基-N-(1-苯基环丙基)-7-[(三氟甲基)氧基-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1617] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-氯-6-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1618] 7-氯-6-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1619] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-N-1-苯基环丙基)-8-[(三氟甲基)氧基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1620] 3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基)甲基)-N-(1-苯基环丙基)-8-[(三氟甲基)氧基]-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1621] 6-(乙氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1622] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(乙氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1623] 3-(1,4'-二哌啶-1-基甲基)-6-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基)-4-喹啉甲酰胺；

[1624] 3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-6-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1625] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基环丙基)-6-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1626] 6、8-二氯-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1627] 8-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-7-(3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢[1,4]二恶英并(dioxino)[2,3-9]喹啉-9-甲酰胺；

[1628] 8-(1,4-二哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基环丙基)-7-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢[1,4]二恶英并[2,3-g]喹啉-9-甲酰胺；

[1629] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-5-氯-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1630] 5-氯-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1631] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6、8-二氯-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1632] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-8-溴-6-氯-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1633] 7-溴-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1634] 8-溴-6-氯-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1635] N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-哌啶基)环己基]甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1636] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-8-(2-甲基苯基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺三氟乙酸酯；

[1637] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(2-甲基苯基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺三氟乙酸酯；

[1638] 6-氟-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1639] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-氟-N-(1-苯基环丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1640] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-8-乙基-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1641] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-乙基-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1642] 7-乙基-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1643] 8-乙基-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1644] 8-(乙氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1645] 3-(1,42-二哌啶-1'-基甲基)-8-(乙氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1646] 8-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基环丙基)-9-(3-(三氟甲基)苯基]-2,3-

二氢[1,4]二恶英并[2,3-h]喹啉-7-甲酰胺；

[1647] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7、8-双(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1648] 8-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-9-(3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢[1,4]二恶英并[2,3-h]喹啉-7-甲酰胺；

[1649] 7、8-双(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1650] 6-氯-7-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1651] 6-(乙氧基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1652] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(乙氧基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1653] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1654] 6-氯-7-[(1-甲基乙基)氧基-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1655] 7-[(1-甲基乙基)氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1656] 3-(1,42-二哌啶-1'-基甲基)-7-[(1-甲基乙基)氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1657] 3-(1,4'-二哌啶-1-基甲基)-6-氯-7-[(1-甲基乙基)氧基-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1658] 7-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1659] 7-[(2-甲基丙基)氧基-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1660] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-[(2-甲基丙基)氧基-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1661] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基环丙基)-7-(丙氧基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1662] 3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-7-(丙氧基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1663] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1664] 6-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1665] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1666] 7-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1667] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(乙基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1668] 7-(乙基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]

[1669] 甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1670] 3-(1,42-二哌啶-1'-基甲基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1671] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1672] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-(乙氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1673] 6-氯-7-(乙氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1674] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(乙氧基)-6-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1675] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-[(1-甲基乙基)氧基)-6-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1676] 7-[(1-甲基乙基)氧基]-6-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1677] 7-(乙氧基)-6-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1678] 6、7-双(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1679] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6、7-双(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1680] 6-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-7-[(2,2,2-三氟乙基)氧基]-2-(3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1681] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-7-[(2,2,2-三氟乙基)氧基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1682] 6-氟-7-[(1-甲基乙基)氧基-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1683] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-氟-7-[(1-甲基乙基)氧基-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1684] 6-氯-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基)甲基}-N-(1-苯基环丙基)-7-(丙氧基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1685] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-氯-N-(1-苯基环丙基)-7-(丙氧基)-2-[3-(三氟甲基)苯基)-4-喹啉甲酰胺；

[1686] 5-溴-7-(乙氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-

[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1687] 5-溴-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1688] 7-溴-5-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1689] 7-溴-5-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1690] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-[(2-甲基丙基)氧基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1691] 6-氯-7-[(2-甲基丙基)氧基-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1692] 3-(1,4'-二哌啶-1-基甲基)-6-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1693] 6-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1694] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-8-氯-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1695] 8-氯-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1696] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-8-氯-7-(乙氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1697] 8-氯-7-(乙氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1698] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-8-氯-7-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1699] 8-氯-7-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1700] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1701] 6-氯-7-{[2-(甲氧基)乙氧基}-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基)甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1702] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-氰基-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1703] 6-氰基-7-[(1-甲基乙基)氧基-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1704] 6-甲基-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1705] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-甲基-7-[(1-甲基乙基)氧基-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1706] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-6-(2-氧代-1-吡咯烷基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1707] 7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-6-(2-氧代-1-吡咯烷基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1708] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(4-甲基-1-哌嗪基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1709] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-[4-(2-甲基丙基)-1-哌嗪基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1710] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(3-(2-甲基丙基)-1-吡咯烷基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1711] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-[4-(1-甲基乙基)-1-哌嗪基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1712] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-[4-(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1713] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(3-(2-甲基丙基)-2-氧代-1-咪唑啶基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1714] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(4-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1715] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(2-氧代-1-咪唑啶基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1716] 3-(1,42-二哌啶-1-基甲基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基环丙基)-6-(1-吡咯烷基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1717] 7-[(1-甲基乙基)氧基-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基-N-(1-苯基环丙基)-6-(1-吡咯烷基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1718] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(2-甲基-1-丙烷-1-基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1719] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-苯基-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1720] 6-氯-7-(2-甲基丙基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1721] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-氯-7-(2-甲基丙基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1722] 7-氯-6-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1723] 6-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1724] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(乙基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;

[1725] 6-(乙基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-

(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1726] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1727] 6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1728] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-氯-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1729] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-氯-6-(乙基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1730] 7-氯-6-(乙基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1731] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-氯-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1732] 7-氯-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1733] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-7-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1734] 6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-7-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1735] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(甲氧基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1736] 7-(甲氧基)-6-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基)-4-喹啉甲酰胺；

[1737] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(乙基磺酰基)-7-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1738] 6-(乙基磺酰基)-7-(甲氧基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1739] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(乙氧基)-6-(乙基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1740] 7-(乙氧基)-6-(乙基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1741] 7-(乙氧基)-6-(乙基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1742] 6-(乙基磺酰基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1743] 6-(乙基磺酰基)-7-[(1-甲基乙基)氧基-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1744] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(乙基磺酰基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1745] 6-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1746] 3-(1,4'-二哌啶-1-基甲基)-7-(乙氧基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1747] 7-(乙氧基)-6-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1748] 3-(1,4'-二哌啶-1-基甲基)-7-[(1-甲基乙基)氧基]-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1749] 7-[(1-甲基乙基)氧基]-6-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1750] 3-{[4-(3、3-二氟-1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基}-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1751] 3-({4-[(3S)-3-氟-1-吡咯烷基]-1-哌啶基}甲基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1752] 6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1753] 3-[(4,4-二氟-1,4'-二哌啶-1-基)甲基]-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1754] 6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-3-({4-[2-(三氟甲基)-1-吡咯烷基]-1-哌啶基}甲基)-4-喹啉甲酰胺；

[1755] 3-{[3-(甲氧基)-1,4'-二哌啶-1-基]甲基}-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1756] 3-{[(3R)-3-羟基-1,4'-二哌啶-1-基]甲基}-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1757] 3-{{4-[(3R)-3-羟基-1-吡咯烷基]-1-哌啶基}甲基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1758] 3-{[(3S)-3-羟基-1,4'-二哌啶-1'-基]甲基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1759] 3-{{4-[(3S)-3-羟基-1-吡咯烷基]-1-哌啶基}甲基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1760] 3-[(4-氟-1,4'-二哌啶-1'-基)甲基]-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1761] 6-(乙基磺酰基)-7-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1762] 6-(乙基磺酰基)-3-[(4-氟-1,4'-二哌啶-1'-基)甲基]-7-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1763] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-N-(1-苯基环丙基)-6-(1H-四唑-5-基)-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1764] 3-(1,4'-二哌啶-1-基甲基)-7-氯-6-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-苯基环丙基)-

2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1765] 7-(乙氧基)-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基}-2-[3-(三氟甲基苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1766] 7-(乙氧基)-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1767] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-(乙氧基)-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1768] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-[(1-甲基乙基)氧基]-7-(甲氧基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1769] 2-(3-溴苯基)-6-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基-N-(1-苯基环丙基)-4-喹啉甲酰胺；

[1770] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-2-(3-溴苯基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-4-喹啉甲酰胺；

[1771] 2-(3-溴苯基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基}-4-喹啉甲酰胺；

[1772] 6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1773] 6-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1774] 6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基}-2-[4-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1775] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺；

[1776] 2-[4-(甲氧基)苯基]-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基}-4-喹啉甲酰胺；

[1777] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-2-[4-(甲氧基)苯基]-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-4-喹啉甲酰胺；

[1778] 2-[4-(甲氧基)苯基]-6-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-4-喹啉甲酰胺；

[1779] 2-(3,4-二氯苯基)-6-(甲基磺酰基)-3-{[4-(4-吗啉基)-1-哌啶基]甲基}-N-(1-苯基环丙基)-4-喹啉甲酰胺；

[1780] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-4-喹啉甲酰胺；及

[1781] 2-(3,4-二氯苯基)-6-(甲基磺酰基)-N-(1-苯基环丙基)-3-{[4-(1-吡咯烷基)-1-哌啶基]甲基)-4-喹啉甲酰胺。

[1782] [5-j]通式(3)的化合物中，最优选下述化合物或其药学上可接受的盐。

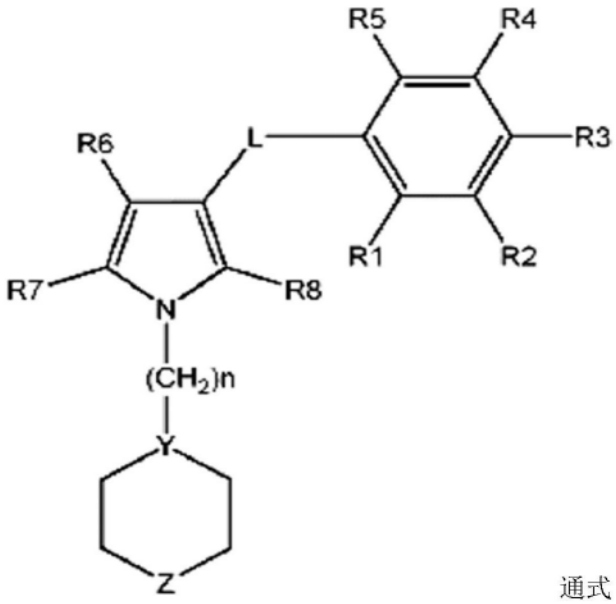
[1783] 3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺。

[1784] [5-k]WO2013169396中公开的下述通式(4)所表示的化合物或其药学上可接受的

盐。

[1785] “通式(4)的化合物”：

[1786] [化学式11]

[1787] 

通式（4）

[1788] 其中，L为C(=O)NR10、SO_2NR10、C_1-C_6亚烷基、或键；

[1789] Y为N或CR10；

[1790] Z为O、NR10、S、SO_2、或C(R10)$_2$；

[1791] n为1、2、3、4、5或6；

[1792] R1、R2、R3、R4及R5独立地选自氢、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、羧基、羧基烷基或酰胺基中的至少1个；

[1793] R6及R7独立地选自氢、烷基、卤代烷基、杂芳基或芳基中的至少1个，或者R6及R7经由环状环系连接；

[1794] R8为氢、烷基、卤代烷基、杂芳基或芳基；及

[1795] R10为氢、烷基、卤代烷基、羧基烷基、羧基、烷基亚甲基碳酸酯基、亚甲基氨甲酰基、苯硫基、或-S-羧基烷基。

[1796] [5-1]通式(4)的化合物中，更优选上述“通式(4)的化合物”中所记载的化合物为选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

[1797] N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺；

[1798] 3-(2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺)苯甲酸异丙基；

[1799] 2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺；及

[1800] N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吲哚-3-甲酰胺。

[1801] [5-m]通式(4)的化合物中，最优选下述化合物或其药学上可接受的盐。

[1802] N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺。

[1803] [5-n]优选GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030或其药学上可接受的盐。

[1804] [6]根据[1]至[5]中任一项所述的使用，其中，

[1805] 具有TRPV4抑制活性的化合物为选自以下中的化合物或其药学上可接受的盐：

[1806] GSK2798745:1-(((5S、7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈、GSK2193874:3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺、HC-067047:N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030、

[1807] (R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙烷-1-甲腈；

[1808] (R)-2-(1-(3-(苯并[b]噻吩-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1809] (R)-2-(1-(3-(苯并呋喃-3-基)苯基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1810] (R)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1811] (R)-2-(1-(4-溴噻吩-2-基)环丙基)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1812] (R)-2-(1-(5-环己基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1813] (R)-5-(3-(1-(6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-4-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-2-基)环丙基)苯基)烟腈；

[1814] (R)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1815] (R)-(-)-6-(2-(2,3-二氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1816] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1817] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1818] (R)-6-(2-(3-(苯并呋喃-2-基)苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1819] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1820] (R)-6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-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]氮杂卓-4-酮；

[1821] (R)-6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1822] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1823] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1824] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1825] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1826] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1827] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1828] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1829] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-苯基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1830] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1831] (R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1832] (R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1833] (R)-6-(2-(4'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1834] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1835] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1836] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1837] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1838] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1839] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1840] (R)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1841] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1842] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(异噻唑-4-基)苯基)

环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1843] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1844] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1845] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(3-异丙基苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1846] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1847] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1848] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1849] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-异丙基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1850] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1851] (R)-6-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

[1852] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1853] 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1854] 2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-6-(2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1855] 3'-(2-(2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-4-氧代-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)-2-氧代乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈；

[1856] 5-氯-3'-(2-氧代-2-(4-氧代-2-(1-苯基环丙基)-3,4,5,7,8,9-六氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6-基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈；

[1857] 6-(2-(2-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1858] 6-(2-(3-(苄氧基)苯基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1859] 6-(2-(3'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1860] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1861] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮；

[1862] 6-(2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1863] 6-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-(4-异丙基噻吩-2-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1864] 6-(2-(3'-氯-5'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1865] 6-(2-(3'-环丙基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,2-二氟乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1866] 6-(2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1867] 6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1868] 6-(2,2-二氟-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1869] 6-(2,2-二氟-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1870] 6-(2,2-二氟-2-(3'-异丙基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮;

[1871] 6-(2-羟基-2-(3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰基)-2-(1-(5-苯基吡啶-3-基)环丙基)-3,5,6,7,8,9-六氢-4H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-4-酮。

[1872] [7]根据[1]至[4]中任一项所述的使用,其中,

[1873] 所述具有TRPV4抑制活性的化合物是作为与TRPV4(GeneID:59341)结合的抗体、寡核苷酸、siRNA或适体(aptamer)的高分子。

[1874] [8]根据[1]至[7]中任一项所述的使用,包括:

[1875] 与1种以上的第二活性剂组合使用。

[1876] [9]一种药物组合物,其包含用于预防或治疗人或动物中伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐。

[1877] [10]根据[9]所述的药物组合物,其中,

[1878] 所述视网膜疾病为视网膜静脉阻塞或湿性老年性黄斑变性。

[1879] [11]根据[9]所述的药物组合物,其中,

[1880] 所述视网膜疾病为视网膜分支静脉阻塞或视网膜中央静脉阻塞。

[1881] [12]根据[9]所述的药物组合物,其中,

[1882] 所述具有TRPV4抑制活性的化合物为[5]至[7]中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[1883] [13]一种用于治疗伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的方法,包括:

[1884] 将有效量的具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐投与到人或动物。

[1885] [14]根据[13]所述的方法,其中,

[1886] 所述视网膜疾病为视网膜静脉阻塞或湿性老年性黄斑变性。

[1887] [15]根据[13]所述的方法,其中,

[1888] 所述具有TRPV4抑制活性的化合物为[5]至[7]中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[1889] [16]一种具有TRPV4抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗人或动物中伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病。

[1890] [17]一种用于预防或治疗疾病的套组,其包含上述[5]至[7]中任一项所述的化合物。

[1891] [18]根据[17]所述的套组,其包含上述[9]至[12]中任一项所述的药物组合物、一种以上的第二活性剂、及容器。

[1892] [19]一种视网膜疾病的疾病标志物,其为具有至少15个序列号1～5中即Gene Bank ACCESSION:NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431或NM_001177428中任一个所表示的TRPV4基因序列中的连续的碱基的多核苷酸及/或与所述多核苷酸互补的多核苷酸。

[1893] [20]根据[19]所述的疾病标志物(disease marker),其在视网膜疾病的检测中用作探针或引子(primer)。

[1894] [21]一种视网膜疾病的疾病标志物,其为识别由所述序列号1～5所表示的氨基酸序列形成的TRPV4蛋白质的抗体。

[1895] [22]根据[21]所述的疾病标志物,其在视网膜疾病的检测中用作探针。

[1896] [23]一种视网膜疾病的检测方法,包括下述步骤:

[1897] 步骤(a),将由受试者的生物试样制备的RNA或从所述RNA转录的互补多核苷酸与权利要求19或20所述的疾病标志物结合;

[1898] 步骤(b),将上述疾病标志物作为指标,对来自与所述疾病标志物结合的生物试样的RNA或从所述RNA转录的互补多核苷酸进行测定;及

[1899] 步骤(c),根据上述步骤(b)的测定结果来诊断视网膜疾病的患病。

[1900] [24]根据[23]所述的视网膜疾病的检测方法,其中,

[1901] 步骤(c)中的视网膜疾病的患病的诊断是将对疾病标志物的结合量增大作为指标,将对受试者获得的测定结果与对正常者获得的测定结果进行对比来进行。

[1902] [25]一种视网膜疾病的检测方法,包括下述步骤:

[1903] 步骤(a),将由受试者的生物试样制备的蛋白质与权利要求21或22所述的疾病标志物结合;

[1904] 步骤(b),将上述疾病标志物作为指标,对与所述疾病标志物结合的来自生物试样的蛋白质或其部分肽进行测定;及

[1905] 步骤(c),根据上述步骤(b)的测定结果来诊断视网膜疾病的患病。

[1906] [26]根据[25]所述的视网膜疾病的检测方法,其中,

[1907] 步骤(c)中的视网膜疾病的患病的诊断是将对疾病标志物的结合量增大作为指标,将对受试者获得的测定结果与对正常者获得的测定结果进行对比来进行。

[1908] [27]一种抑制TRPV4基因表达的物质的筛选方法,包括下述步骤:

[1909] 步骤(a),使测试物质与能够表达TRPV4基因的细胞接触;

[1910] 步骤(b),测定与测试物质接触的细胞中的TRPV4基因的表达水平,并将所述表达

水平与未接触测试物质的对照细胞的所述基因的表达水平进行比较;及

[1911] 步骤(c),根据上述步骤(b)中的比较结果来选择降低TRPV4蛋白质的表达水平的测试物质。

[1912] [28]一种降低TRPV4蛋白质的表达水平的物质的筛选方法,包括下述步骤:

[1913] 步骤(a),使测试物质与能够表达TRPV4蛋白质的细胞或由所述细胞制备的细胞碎片(cell fraction)接触;

[1914] 步骤(b),测定与测试物质接触的细胞或细胞碎片中的TRPV4蛋白质的表达水平,并将所述表达水平与未接触测试物质的对照细胞或细胞碎片中的所述TRPV4蛋白质的表达水平进行比较;及

[1915] 步骤(c),根据上述步骤(b)中的比较结果来选择降低TRPV4蛋白质的表达水平的测试物质。

[1916] [29]一种抑制TRPV4的活性的物质的筛选方法,其包括下述步骤:

[1917] 步骤(a),使TRPV4配体与TRPV4蛋白质在测试物质的存在下接触;

[1918] 步骤(b),测定测试物质存在下的TRPV4配体对TRPV4蛋白质的结合量,并将所述结合量与不存在测试物质下的TRPV4配体对TRPV4蛋白质的结合量即对照结合量进行比较;及

[1919] 步骤(c),根据上述步骤(b)的比较结果来选择与对照结合量相比降低结合量的测试物质。

[1920] [30]根据[27]至[29]中任一项所述的筛选方法,所述方法是用于查找预防或治疗视网膜疾病的药剂的有效成分的方法。

[1921] [31]一种预防或治疗视网膜疾病的药剂,其包含抑制TRPV4基因表达的物质作为有效成分。

[1922] [32]根据[31]所述的预防或治疗视网膜疾病的药剂,其中,

[1923] 抑制TRPV4基因表达的物质借由[27]所述的筛选方法来获得。

[1924] [33]一种预防或治疗视网膜疾病的药剂,其包含抑制TRPV4蛋白质的表达水平的物质或抑制TRPV4活性的物质作为有效成分。

[1925] [34]根据[33]所述的所述的预防或治疗视网膜疾病的药剂,其中,

[1926] 抑制TRPV4蛋白质的表达水平的物质或抑制TRPV4活性的物质借由[28]或[29]所述的筛选方法来获得。

[1927] 为方便起见,将专利文献US63017891(申请号)、PCT/JP2021/17277(申请号)、WO2013012500、WO2011119704或WO2013169396中公开的下述各化合物表示为化合物A、B、C及D。

[1928] 作为TRPV4抑制剂的化合物A:(R)-6-(2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(化合物A的英文名为(R)-6-(2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetyl)-2-(1-phenylcyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one。)、

[1929] 化合物B(GSK2798745,CAS号为1419609-94-1):1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(化合物B的英文名为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。)、

[1930] 化合物C(GSK2193874,CAS号1336960-13-4):3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺(化合物C的英文名为3-(1,4'-Bipiperidin-1'-ylmethyl)-7-bromo-N-(1-phenylcyclopropyl)-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-quinolinecarboxamide。)、及

[1931] 化合物D(HC-067047,CAS号为883031-03-6):N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺(化合物D的英文名为N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-methyl-1-(3-morpholinopropyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxamide。)

附图说明

[1932] 图1是表示借由蛋白质印迹法(Western blotting)对基于小鼠视网膜静脉阻塞模型发病机理的TRPV4通道表达进行评估的图。

[1933] 数据以平均±标准误差表示(N=5)。*P<0.05,**P<0.01(相对于正常值),通过Dunnett t检验(Dunnett's test)进行测试。

[1934] 图2是表示在小鼠视网膜静脉阻塞模型中将作为TRPV4抑制剂的化合物A投与到玻璃体内之后的组织学变化的图。

[1935] 比例尺(Scale bar)=50μm,视网膜内核层(Inner nuclear layer:INL),及视网膜外核层(Outer nuclear layer:ONL)。

[1936] 图3是表示在小鼠视网膜静脉阻塞模型中将化合物A投与到玻璃体内之后的视网膜内核层(Inner nuclear layer:INL)的厚度的图。

[1937] 数据以平均±标准误差表示(N=10)表示。##P<0.01(相对于正常)、**P<0.01、*P<0.05(相对于载剂(Vehicle)),通过学生t检验(Student'st-test)进行测试。

[1938] 图4是表示在小鼠视网膜静脉阻塞模型的玻璃体内投与作为TRPV4抑制剂的化合物B、C及D之后的组织学变化的图。

[1939] 比例尺=50μm,视网膜内核层(INL),及视网膜外核层(ONL)。

[1940] 图5是表示在小鼠视网膜静脉阻塞模型中将化合物B、C及D投与到玻璃体内之后的视网膜内核层(INL)的厚度的图。

[1941] 数据以平均±标准误差表示(N=10)。##P<0.01(相对于正常),**P<0.01(相对于载剂),通过学生t检验进行测试。

[1942] 图6是表示使用人视网膜微血管内皮细胞(Human retinal microvascular endothelial cells:HRMEC)的化合物A的细胞渗透性的图。

[1943] 数据以平均±标准误差表示(N=4)。##P<0.01(相对于对照组),通过学生t检验进行测试,**P<0.01(相对于VEGF),通过Dunnett t检验进行测试,++P<0.01(相对于GSK1016790A),通过学生t检验进行测试。

[1944] 图7是表示使用人视网膜微血管内皮细胞(HRMEC)的化合物B、C及D的细胞渗透性的图。

[1945] 数据以平均±标准误差表示(N=4-5)。##P<0.01(相对于对照组),通过学生t检验进行测试,**P<0.01(相对于VEGF),通过Dunnett t检验进行测试。

[1946] 图8是表示在小鼠视网膜静脉阻塞模型中将化合物A投与到玻璃体内之后，借由蛋白质印迹法对炎症相关因子TNFα(Tumor Necrosis Factor:肿瘤坏死因子)的表达进行评价的图。

[1947] 数据以平均±标准误差表示(N＝5)。##P<0.01(相对于正常)，通过学生t检验进行测试，**P<0.01(相对于载剂)，通过学生t检验测试。

[1948] 图9是表示在小鼠视网膜静脉阻塞模型中将化合物A投与到玻璃体内之后的视网膜厚度的图。

[1949] 比例尺＝50μm，视网膜内核层(INL)，及视网膜外核层(ONL)。

[1950] 数据以平均±标准误差表示(N＝5)。**P<0.01(相对于载剂)，通过图基检验(Turkey's t-test)进行测试。

[1951] 图10是表示在小鼠视网膜静脉阻塞模型中将化合物A投与到玻璃体内之后的眼部血流的图。

[1952] 数据以平均±标准误差表示(N＝10)。**P<0.01(相对于载剂)，通过学生t检验进行测试。

[1953] 图11是表示在小鼠视网膜静脉阻塞模型中将化合物A投与到玻璃体内之后视网膜非灌注区域所占比例的图。比例尺＝50μm。数据以平均±标准误差表示(N＝10)。**P<0.01(相对于载剂)，通过学生t检验进行测试。

具体实施方式

[1954] 本说明书中引用的所有专利、专利申请及公报以及其他参考文献通过参考而将其整体并入本说明书中。为了更全面地描述在本说明书中要求保护的内容及在所述发明日期本领域技术人员已知的技术水平，通过参考将这些出版物的公开内容整体并入本说明书中。

[1955] 本发明人等发现，TRPV4抑制剂抑制视网膜水肿，这对治疗视网膜疾病、特别是眼部疾病有效，并且增加血管通透性，而且，令人惊讶地还能够抑制炎性细胞因子、抑制视网膜层结构变薄、改善血流、改善视网膜非灌注，这些被认为会造成视觉功能的不良预后。

[1956] 更具体而言，视网膜疾病是伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病，且可以是伴随血流障碍及细胞障碍这两者的视网膜疾病。

[1957] 所述视网膜疾病选自由作为伴随血流障碍的视网膜疾病的高血压性视网膜病变及黑蒙组成的组、或选自由作为伴随细胞障碍的视网膜疾病的遗传性视神经病变、视网膜脱离、脉络膜转移瘤、脉络膜黑色素瘤、及脉络膜血管瘤组成的组、或选自由作为伴随血流障碍及细胞障碍这两者的视网膜疾病的视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、湿性老年性黄斑变性、视网膜色素变性、糖尿病性视网膜病变、缺血性视神经病变、及青光眼组成的组。所述具体列举的疾病是用于更好地理解本发明，并不限定本发明的范围。

[1958] 本发明的化合物作为在需要治疗视网膜疾病的患者中可得到优异效果的治疗剂有用。

[1959] 具有TRPV4抑制活性的化合物可以为天然存在的化合物，也可以为人工合成的化合物。而且，可以为低分子化合物，也可以为如蛋白质、核酸之类的高分子化合物。

[1960] 具体而言，高分子化合物包括与TRPV4特异性结合的抗体或肽、与激活TRPV4的配

体特异性结合的抗体或肽等。抗体可以为多株抗体，也可以为单株抗体。而且可以为完整的抗体分子，也可以为能够与抗原特异性结合的抗体片段(例如，Fab、F(Ab')2、Fab'、Fv、scFv等)。优选为人嵌合(human chimeric antibodies)抗体或人源化抗体(humanized antibodies)。这种抗体尤其包括具有下述特性、即借由与TRPV4(抗原)结合而抑制抗原原本所具有的功能或活性的特性的中和抗体(抗TRPV4中和抗体)。

[1961] 高分子量化合物可以是包括抑制TRPV4表达的反义寡核苷酸及siRNA(short interfering RNA:短干扰RNA)、与TRPV4特异性结合的适体、抑制导致TRPV4活化的物理或化学刺激因子(physical or chemical stimulators)的适体等的核酸药物。

[1962] 与TRPV4特异性结合的抗体能够通过公知的方法将TRPV4或其片段作为抗原来制造。对包括人的主要哺乳动物的TRPV4进行编码的核苷酸(Nucleotide)及氨基酸序列信息能够从公知的数据库(DDBJ/GenBank/EMBL等)获取。人TRPV4也称为瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员4，已知其相当于GenBank登录号:NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431或NM_001177428(序列号1,2,3,4或5)等核苷酸序列。使用这些遗传信息及公知的基因重组技术制造的重组TRPV4能够用作抗原。与TRPV4特异性结合的肽能够按照公知的一般肽合成方案(protocol)，借由固相合成法(Fmoc法、Boc法)或液相合成法来制造。可以包含药学上可接受的载体(carrier)、添加剂等。

[1963] 与TRPV4特异性结合的适体能够借由被称为SELEX(systemic evolution of ligands by exponential enrichment:指数富集的配系统统进化)的选择法来获取(Biomolecular Engineering 2007_v24_p381-403)。

[1964] 通过SELEX获得的原型适体通过链长的最小化、导入修饰的核酸、加入PEG等而制成药物(Folia Pharmacol Jpn,2016,147:362-367)。

[1965] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指药物的任何酸或碱、或其活性代谢物或残留物。如本领域技术人员所知，本发明的化合物的“盐”可以衍生自无机或有机酸和碱、氨基酸等。无机酸的例子包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、过氯酸、磷酸等，但不限于这些。有机酸的例子包括富马酸、马来酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。另外，当游离成分包含酸性基时，碱的例子包括碳酸钠等(钠、钾等碱金属盐)、碳酸钙、氢氧化钙、碳酸镁、硅酸镁、及铝酸镁等(钙、镁等碱土金属盐)。氨基酸的例子包括天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸等。

[1966] 在本发明中，作为预防或治疗对象的人或动物例如包括人或其他哺乳动物。哺乳动物包括小鼠、大鼠、兔子、仓鼠、绵羊、猴、猪、猫、狗、牛、马等。此外，接触、摄取或投与测试物质的测试生物(test organisms)包括人或动物个体、组织、细胞(包括培养细胞)等。细胞包括源自人、小鼠、大鼠等哺乳动物的细胞株(cell line)、从这些细胞株衍生的细胞株、源自各种组织的原代细胞、干细胞、ES细胞、及iPS细胞，但不限于这些。细胞优选为眼相关细胞，这种细胞包括视网膜细胞(感光细胞、神经细胞)、色素上皮/脉络膜细胞等。

[1967] 本文中使用的“治疗”这一术语是指逆转、减轻、抑制、或预防本说明书中所记载的眼疾病、障碍、症状或这些障碍或症状中的1种以上征兆的进展。还包括缓解症状、提高生活质量。“预防”这一术语是指抑制症状的发作。

[1968] 如本领域技术人员所理解，本文所用的“卤素”包括氟、氯、溴及碘。同样地，C_{1-6}中的1-6被定义为具有1、2、3、4、5或6的数。按照该定义，例如C_{1-6}烷基中的C_{1-6}被定义为是指具

有1、2、3、4、5或6个碳的烷基。同样地，C_{2-6}烯基被定义为是指具有2、3、4、5或6个碳的烯基。被定义为独立地被取代基取代的基团可以独立地被取代基取代多次。

[1969] 本文中使用的术语“烷基”是指1～6个碳原子的直链饱和一价烃基或3～6个碳原子的支链饱和一价烃基，例如包括甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基(包括所有异构体类型)、戊基(包括所有异构体类型)等。

[1970] 本文中使用的术语“烷氧基”是指-O-烷基，例如包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基(包括所有异构体)等，但并不限定于这些。

[1971] 本文中使用的术语“环烷基”是指单环或双环，例如包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基(降冰片基)、金刚烷基，但并不限定于这些。在本说明书中，优选环烷基为C_{3-7}单环烷基，更优选环烷基为C_{3-6}单环烷基，进一步优选环烷基为C_{3-5}单环烷基。

[1972] 本文中使用的术语“芳基”是指由碳原子形成的不饱和或部分饱和的单环或双环5～15员环。此类芳基的例子包括苯基、萘基、茚满基(indanyl)、茚基、1,2,3,4-四氢萘基、1、2-二氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、环己烯基、环戊烯基、(1S、4S)-双环[2.2.2]辛-2-烯基、及(1R、4S)-双环[2.2.1]庚-2-烯基等，但不限于这些。在本说明书中，优选芳基为6～10员不饱和芳基，更优选芳基为6～8员不饱和芳基。

[1973] 本文中使用的术语“杂芳基”是指具有1～4个独立地选自O、N及S中的杂原子的不饱和或部分饱和的单环或双环5～15员环，优选为不饱和或部分饱和的单环或双环5～10员环。在本发明中，优选的杂芳基为5～6员单杂芳基，更优选的杂芳基为5～6员含N的单杂芳基。

[1974] 这种杂芳基的例子包括苯硫基、噻唑基、异恶唑基、吡唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、恶唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡喃基、三嗪基，以及它们的N-氧化物及它们的S-氧化物等，但并不限定于这些。

[1975] 本文中使用的术语“杂环基”包含不饱和杂环部分及饱和杂环部分这两者，其中，不饱和杂环部分(即“杂芳基”)包括苯并呋喃基、苯并呋咱基(benzofurazanyl)、苯并咪唑酮基(benzimidazolonyl)、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并异恶唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并恶二唑基、苯并噁唑酮基(benzoxazolonyl)、苯并恶唑基(benzoxazolyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并三唑基、咔唑基、咔啉基、色满基(chromanyl)、噌啉基(cinnolinyl)、2,3-二氧代吲哚基(2,3-dioxoindolyl)、呋喃基、呋咱基(furazanyl)、呋喃并吡啶基、呋喃并吡咯基、咪唑基、咪唑并吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、咪唑并噻唑基、吲唑基、吲哚嗪基、吲哚啉基、吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基(isochromanyl)、异吲哚基、异喹啉基、异恶唑并吡啶基(isoxazolopyridy)、异恶唑啉基(isoxazolinyl)、异恶唑基、异噻唑基、萘啶基、恶唑啉基、恶二唑基、恶唑基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、2-氧代吲哚基、氧代异吲哚基、酞嗪基、吡唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四唑并吡啶基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、噻吩并吡嗪基、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，及它们的N-氧化物及它们的S-氧化物，但并不限定于这些。在本发明中，优选的杂环基为可以包含1～4个选自O、N及S中的杂原子的3～6员饱和单杂环基，更优选的杂环基为5～6员饱和单杂环基。

[1976] 本文中使用的术语“烯基”是指包括乙烯基、丙烯基、1-丙烯基、2-丁烯基等(但并

不限定于这些)的具有至少1个双键的烃基。

[1977] 本文中使用的术语“烷硫基”是指直链或支链烷硫基,例如包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、正己硫基、异己硫基、仲己硫基等。

[1978] 本文中使用的术语“卤代烷硫基”表示直链或支链烷硫基的至少一个氢原子被卤素原子取代的基团,例如包括单氟甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、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。

[1979] 在本发明的一实施方式中,为了诊断、预防或治疗视网膜疾病,与1种以上的第二活性剂组合使用。

[1980] 能够用作“第二活性剂”的例子包括抗VEGF药(例如,阿柏西普(EYLEA(注册商标);VEGF Trap)、雷珠单抗(LUCENTIS(注册商标);rhuFab V2)、贝伐珠单抗(Bevacizumab)(AVASTIN(注册商标);rhuMab-VEGF)、布洛赛珠单抗(brolucizumab)(BEOVU(注册商标);scFv)、核酸(例如,哌加他尼(pegaptanib)(MACUGEN(注册商标);PEG化RNA适体)及针对VEGF RNA的siRNA(siRNA against VEGF RNA))、VEGF抑制融合蛋白(VEGF-Trap;例如参照US7、087、411)、VEGF受体的小分子激酶抑制剂(例如,舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)或帕唑帕尼(pazopanib))、视网膜循环改善药(例如,血管舒缓素(kallidinogenase)、西洛他唑(cilostazol)或噻氯匹定盐酸盐(ticlopidine hydrochloride salts))、类固醇(例如,皮质类固醇、地塞米松(dexamethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、氟新诺龙(fluocinolone)或玻璃体内类固醇植入物)、非甾类抗炎药(例如,NSAIDs、双氯芬酸(diclofenac)、普拉洛芬(pranoprofen)、溴芬酸钠(bromfenac sodium)或奈帕芬胺(nepafenac))、前列腺素类(前列腺素F2α衍生物:例如,拉坦前列素(latanoprost)、曲伏前列素(travoprost)、他氟前列素(tafluprost)、比马前列素(bimatoprost)等prostoids;prostamides;prostanoids;及异丙基乌诺前列酮(isopropyl unoprostone)等prostones)、抗交感神经药(例如,马来酸噻吗洛尔(timolol maleate)、胶凝噻吗洛尔(gelling timolol)、盐酸卡替洛尔(carteolol hydrochloride)、胶凝卡替洛尔(gelling carteolol)等非选择性β阻滞剂;盐酸倍他洛尔(betaxolol hydrochloride)等交感神经β1选择性β受体阻滞剂;盐酸布那唑嗪(bunazosin hydrochloride)等交感神经α1阻滞剂;交感神经α2阻滞剂;及盐酸左布诺洛尔(levobunolol and hydrochloride)、尼普地洛(nipradilol)等交感神经αβ阻滞剂)、拟交感神经药(非选择性刺激药;α2刺激药,例如,重酒石酸肾上腺素(epinephrine bitartrate)、盐酸地匹福林(dipivefrine hydrochloride)、酒石酸溴莫尼定(brimonidine tartrate))、拟副交感神经药(胆碱能药(cholinergics);胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors),例如,盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride)、溴地斯的明(distigmine bromide))、碳酸酐酶抑制剂(例如,盐酸多佐胺(dorzolamide hydrochloride)、乙酰唑胺(acetazolamide)、布林佐胺(brinzolamide))、ROCK抑制剂(例如,盐酸法舒地尔(fasudil hydrochloride))、钙拮抗药(例如,盐酸洛美利嗪(lomerizine hydrochloride))、EP2激动剂(例如,奥米帕格异丙基(omidenepag Isopropyl))、腺苷A2a受体激动剂、血管强化/止血药(例如,抗坏血酸(ascorbic acid)、卡络磺钠(carbazochrome Sodium Sulfonate))、维生素B12(例如,甲钴

胺(mecobalamin))、暗适应改善药(例如,土木像素(helenien))、钙通道阻滞剂(例如,硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine))、眼底检查药(例如,托平卡胺(tropicamide)、盐酸去氧肾上腺素(phenylephrine hydrochloride))等,但不限定于这些。

[1981] 本发明提供一种TRPV4通道与伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病相关的新型疾病标志物。由于与正常状态(对照组)的眼组织相比,患有伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的眼组织中TRPV4基因的表达上升,因此这些基因及其表达产物〔蛋白质、(聚)(寡)肽〕或抗体能够有效地用于视网膜疾病的阐明、诊断等。

[1982] 又,本发明提供一种对预防或治疗伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病有效的药物的筛选方法。

[1983] 适用本发明的筛选方法的测试物质不受特别限定,例如包括:核酸、抗体、肽、蛋白、非肽化合物、合成化合物、发酵产物、细胞提取物、细胞培养上清液、植物提取物、哺乳动物的组织提取物、及血浆等。测试物质可以为新型物质,也可以为公知的物质。这些测试物质可以是盐的形式。该盐由测试物质及生理学上可接受(physiologically acceptable)的酸或碱构成。

[1984] 评价具有TRPV4抑制活性的测试物质对伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的抑制功能或恢复功能的方法:

[1985] 测试物质可以为新型物质,也可以为公知的物质。

[1986] 所述评估方法是下述方法:检测从接触、摄取或投与测试物质的被测生物采集的试样中存在的TRPV4基因表达或功能活性,借由将该检测结果与对照进行比较来评价测试物质对伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的状态、抑制功能或恢复功能。

[1987] 例如,对于从被测生物采集的试样中存在的TRPV4基因,将正常被测生物的基因表达水平或功能活性(对照、安慰药(placebo)、空白(blank)、仅溶剂等)与患有伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的被测生物的基因表达水平或功能活性进行对比,并借由确认其变动(增加或减少)或其有无变动,能够评价该被测生物的伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的状态。

[1988] 从被测生物采集的试样:

[1989] 在本发明中,从被测生物采集的试样是指从被测生物单离或取出的生物试样,该试样包括血液等体液、其他各组织或器官的一部分、裂解物(lysate)、细胞裂解物(cell lysate)或从它们取出的提取物。用于连续测定的试样,优选细胞裂解物、血液等体液。当直接测定伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的状态时,优选视网膜、视网膜色素上皮、脉络膜。

[1990] 测试物质可以以任何浓度添加或摄取,但优选所使用的浓度为测试物质不会导致测试生物中毒的浓度。

[1991] 在本发明中,当被测生物为细胞时,细胞的浓度不受限定,但优选为回收细胞时能够回收足够核酸浓度的浓度,最终浓度为1.0×10^5cells/well以上,最终浓度优选为5.0×10^5cells/well以上。

[1992] 当选择抑制TRPV4与其配体结合的物质时,例如能够使用包括下述步骤的筛选方法,即、使测试物质与TRPV4及其配体接触的步骤;确认TRPV4与其配体结合的步骤;及选择

抑制TRPV4与其配体结合的测试物质的步骤。TRPV4可以为天然蛋白质或重组蛋白质中的任一种。可以使用TRPV4表达细胞。作为内源性配体的大麻素及作为合成化合物的TRPV4激动剂可用作TRPV4配体。TRPV4的激活机制多种多样，借由通过温度、机械刺激、渗透压、氧化应激(Oxidative Stress)或刺激性化学物质等刺激被激活而Ca(2+)流入。

[1993] 使测试物质与其配体接触的方法不受特别限定。例如，准备包含TRPV4及其配体的反应系统并向其中添加测试物质。接触时间及接触温度不受特别限定，可以适当选择。确认TRPV4与其配体结合的方法不受特别限定，能够适当选择确认TRPV4与其配体的结合水平的公知的方法。例如，能够优选使用ELISA法、荧光偏振法、流式细胞术(Flow Cytometry)、表面等离子共振(surface plasmon resonance)等。当使用ELISA法时，将TRPV4及其配体中的任一者固相化，将另一者及测试物质加入其中而使其进行反应，并使用适当的第一抗体及第二抗体来确定TRPV4与其配体的结合水平。

[1994] 当与未接触测试物质的对照组相比，接触测试物质之后的TRPV4与其配体的结合水平降低，则能够确定该测试物质为所期望的物质。TRPV4与其配体结合水平的降低程度没有特别限制，例如所期望的物质为能够将TRPV4与其配体的结合水平降低至不与测试物质接触时的50％以下，或25％以下的物质。

[1995] 为了选择能够抑制由TRPV4与其配体的结合引起的细胞内信号转导(intracellular signal transduction)的物质，筛选方法可以包括例如下述步骤：

[1996] 向包含TRPV4表达细胞及其配体的培养系统中添加测试物质的步骤；确认TRPV4下游的信号转导状态的步骤；及选择能够抑制由TRPV4与其配体的结合引起的细胞内信号转导的物质的步骤。作为内源性配体的大麻素及作为合成化合物的TRPV4激动剂可用作TRPV4配体。TRPV4的激活机制多种多样，借由通过温度、机械刺激、渗透压、氧化应激(Oxidative Stress)或刺激性化学物质等刺激被激活而Ca(2+)流入。

[1997] TRPV4表达细胞可以为表达TRPV4的内源细胞，也可以为表达重组TRPV4的细胞。例如，可以使用共导入TRPV4表达载体和cAMP反应元件(CRE：cAMP-responsive element)下游的连接有报告基因的载体的HEK293细胞。当使用导入有这种报告基因的TRPV4表达细胞时，TRPV4下游的信号转导状态能够借由测定报告基因的表达水平来确认。报告基因只要是通常使用的报告基因，则不受特别限定，例如包括对荧光素酶、β-半乳糖苷酶、β-葡萄糖醛酸酶、氯霉素乙酰转移酶、碱性磷酸酶、过氧化酶、绿荧光蛋白(GFP)等进行编码的基因。

[1998] 当与未接触测试物质的对照组相比，接触测试物质之后的表达水平降低，则能够确定该测试物质为所期望的物质。报告基因表达水平的降低程度不受特别限定，例如所期望的物质为能够将表达水平降低至未接触测试物质时的50％以下或25％以下的物质。

[1999] 在本发明中，作为接触、摄取或投与的给药方式，可以举出经口给药、眼内局部给药(滴眼剂给药、结膜囊内给药、玻璃体内给药、结膜下给药、眼球筋膜下给药(sub-Tenon's administration)等)、静脉内给药、腹腔给药、经皮给药等，根据需要，能够通过适当地选择并使用药学上可接受的添加剂而将本发明的化合物或组合物配制成适于这种给药方式的制剂。若对象为细胞，则是指向培养液中添加测试物质。

[2000] 作为给药剂型，在口服剂的情况下，例如包括片剂(tablet)、胶囊、颗粒、粉末等，在非经胃肠道给药制剂的情况下，例如包括注射剂、滴眼剂、眼膏、插入剂等。

[2001] 组合物中使用的药学上可接受的载体的例子包括：作为制剂材料惯用的各种有机

或无机载体物质，例如用于固体制剂的赋形剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂等，以及用于液体制剂的溶剂、助溶剂、悬浮剂、等渗剂(isotonic agent)、缓冲剂、无痛剂等。根据需要，使用防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂等添加剂。

[2002] 例如，在片剂、胶囊、颗粒、粉末等的情况下，这种制剂能够通过根据需要适当地选择并使用下述等来制剂化：赋形剂，例如乳糖、葡萄糖、D-甘露醇、无水磷酸氢钙、淀粉、蔗糖等；崩解剂，例如羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(crosspovidone)、淀粉、部分胶凝的淀粉(partially gelatinized starch)、低取代羟丙基纤维素等；粘合剂，例如羟丙基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯树胶、淀粉、部分胶凝的淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、含水二氧化硅(hydrous silicon dioxide)、氢化油(hydrogenated oil)等；涂层剂，例如精制蔗糖、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等；防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯、氯丁醇(chlorobutanol)、苯甲醇、脱氢乙酸钠、山梨酸等；抗氧化剂，例如亚硫酸钠、抗坏血酸等；着色剂，例如食用色素(例如，食用红色2号和3号、食用黄色4号和5号等)、β-胡萝卜素等；甜味剂，例如糖精钠、甘草酸二钾(Dipotassium glycyrrhizate)等；调味剂，例如柠檬酸、阿斯巴甜(aspartame)、抗坏血酸、薄荷脑等。

[2003] 例如，在液体制剂的情况下，这种制剂能够通过根据需要适当地选择并使用下述等来制剂化：溶剂，例如纯净水、乙醇、丙二醇、聚乙烯二醇、芝麻油、玉米油、橄榄油等；助溶剂，例如丙二醇、D-甘露醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠等；悬浮剂，例如苯扎氯铵(benzalkoniumchloride)、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙二醇、聚维酮(povidone)、甲基纤维素、单硬脂酸甘油酯等；无痛剂，例如苯甲醇等。

[2004] 注射剂能够通过根据需要适当地选择并使用下述等来制剂化：氯化钠等渗透剂(tonicity agent)；磷酸钠等缓冲剂；聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯等表面活性剂；甲基纤维素等增粘剂。

[2005] 滴眼剂能够通过根据需要适当地选择并使用下述等来制剂化：渗透剂，例如氯化钠、浓缩甘油等；缓冲剂，例如磷酸钠、乙酸钠等；表面活性剂，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚乙二醇40硬脂酸酯(polyoxyl 40stearate)、聚氧乙烯氢化蓖麻油等；稳定剂，例如柠檬酸钠、EDTA四钠(sodium edetate)等；防腐剂，例如苯扎氯铵、对羟苯甲酸酯(paraben)等。滴眼剂的pH只要落在作为眼用制剂可接受的范围内即可，pH优选在4～8的范围，进一步优选在5～7的范围。作为pH调节剂，可以使用普通的pH调节剂，例如氢氧化钠及/或盐酸。

[2006] 眼膏能够使用白色凡士林、液体石蜡等通用的基质(base)来制剂化。

[2007] 插入剂能够使用羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧基乙烯基聚合物、聚丙烯酸等生物降解高分子来制剂化，根据需要能够适当地选择并使用赋形剂、粘合剂、稳定剂、pH调节剂等。

[2008] 眼内植入用制剂能够使用聚乳酸、聚乙醇酸、乳酸-乙醇酸共聚物、羟丙基纤维素等生物降解高分子来制剂化，根据需要能够适当地选择并使用赋形剂、粘合剂、稳定剂、pH调节剂等。

[2009] 优选树脂容器的材料基本上由聚乙烯形成。容器材料可以含有除聚乙烯以外的少量的其他材料，例如聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚氯乙烯、丙烯酸树脂、聚苯乙烯、聚

甲基丙烯酸甲酯及尼龙6。所述材料的量优选不超过总容器材料的约5～10％。聚乙烯根据其密度分为低密度聚乙烯(LDPE)、中密度聚乙烯(MDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)等几种类型。优选的聚乙烯为LDPE。

[2010] 用于装填并储存本发明的水性滴眼液(aqueous ophthalmic solution)的容器包括适合便于在局部滴眼递送中使用的所有容器形式。因此，容器可以选自由单一单位剂量(single unit dose)形式或多剂量形式的例如瓶、管、安瓿、移液管及流体分配器组成的组。根据本发明的优选实施方式，水性滴眼液是单一剂量(single dose)或单位(unit dose)剂量形式。

[2011] 本发明的滴眼液用容器优选为通过挤压吹塑成形法(Extrusion blow molding method)制造。例如，与通常用于制造聚乙烯多剂量瓶的注射吹塑成形(injection blow moulding)相比，挤压吹塑成形使得容器的内表面变得更光滑。与借由注射吹塑成形来制造的聚乙烯容器相比，更光滑的内表面使得聚乙烯容器内前列腺素类的化学稳定性变得更良好。而且，当使用单一剂量容器时，由于单一剂量容器在成形工艺(moulding process)中借由热被灭菌而无需对容器另外进行灭菌，这也提高了单一剂量容器内前列腺素类的稳定性(参照EP 1 825 855及EP 1 349 580)。通常，借由吹塑成形法制造的单位剂量滴眼容器具有约1mL的容积，填充约0.2～0.5mL的溶液。作为这种容器，已知多种形状。典型例可见于US 5,409,125及US 6,241,124。

[2012] 为了本发明的目的，优选单位剂量容器，但即使在用于分配微量无菌流体的流体分配器内、或者水性滴眼液与基本由聚乙烯形成的容器材料接触的任何其他容器类型内，本发明的水性滴眼液也可保持可溶性、稳定性及生物可利用性(bioavailable)。该流体分配器例如在US 5,614,172中有公开。

[2013] 本发明的不含防腐剂的水性滴眼液可以在室温储存于包括单位剂量移液管及分配器在内的上述适当的容器内。

[2014] 作为本发明的一优选实施方式的水性滴眼液，其在基本由聚乙烯形成的容器内包含作为有效成分的0.0001～0.01％(w/v)的化合物或其药理学上可接受的盐、0.05～0.5％(w/v)的非离子表面活性剂、及0.005～0.2％(w/v)的稳定剂，且实质上不包含防腐剂，且任选地包含常用于滴眼液的缓冲剂、pH调节剂及渗透剂。

[2015] 本发明化合物的剂量可以根据剂型、患者的症状、年龄、体重等适当选择。例如，在经口给药的情况下，能够以单剂量给药或多次给药的方式，每天给药0.01～5000mg，优选为0.1～2500mg，特别优选为0.5～1000mg。在注射剂的情况下，能够以单剂量给药或多次给药的方式，每天给药0.00001～2000mg，优选为0.0001～1500mg，特别优选为0.001～500mg。在滴眼剂的情况下，可以一天一次或多次将本发明化合物的浓度为0.00001～10％(w/v)，优选为0.0001～5％(w/v)，特别优选为0.001～1％(w/v)的包含本发明化合物的制剂滴入眼睛中。在眼膏的情况下，能够使用含有0.0001～2000mg量的本发明化合物的制剂。在插入剂或眼内植入物用制剂的情况下，能够插入或植入含有0.0001～2000mg量的本发明化合物的制剂。

[2016] 本发明还涉及将不同药剂组合物组合为套组形式。该套组包括例如分离式瓶或分离式箔包(foil packet)等用于容纳不同组合物的容器，但也可以将不同组合物容纳于单一的非分离式容器中。当各成分优选以不同的剂型(例如，经口和胃肠外)给药、以不同的剂

量间隔给药时、或者当处方医生需要对组合中的各成分进行滴定时，套组形式特别有利。

[2017] 这种套组的一例是所谓的泡罩包装(blister pack)。泡罩包装在包装行业中是众所周知的，在制药的单位剂型(片剂、胶囊等)的包装中广泛使用。泡罩包装一般由优选被透明的塑胶材料泊覆盖的相对较硬的材料片形成。在封装过程中，在该塑料箔中形成凹槽。该凹槽具有待包装的片剂或胶囊的尺寸及形状。接着，将片剂或胶囊放入凹槽中，且将相对较硬的材料片密封在塑胶箔的与形成有凹槽的方向相反一侧的箔面上。其结果，片剂或胶囊被密封于该塑胶箔与片材之间的凹槽中。优选片材的强度是通过对凹槽手动施加压力而能够从泡罩包装中取出片剂或胶囊的强度，由此在片材的凹槽处形成开口。然后可以通过所述开口取出片剂或胶囊。

[2018] 能够提供一种在注射器容器中预先填充有所期望的药物的套组产品(预充式注射器)。

[2019] 实施例

[2020] 下面参考比较例及实施例对本发明进一步进行详细的说明，但这些不应被限制性解释，而仅仅是典型的例子。

[2021] 通式(1)的化合物为US63017891(申请号)或PCT/JP2021/17277(申请号)中公开的TRPV4抑制剂。

[2022] 通式(1)的化合物能够借由公知的方法或本身已知的方法(method known per se)容易制备。例如，能够借由以下所示的制造方法来制备。(下述制备方法中的通式(I)对应于上述通式(1)。)

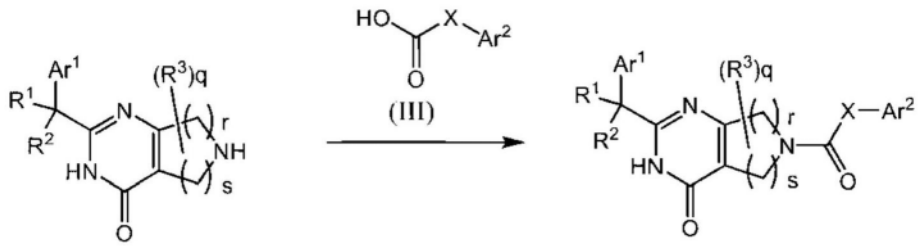
[2023] 通式(I)所表示的所有化合物能够借由以下所示的一般方法中所记载的步骤或其常规变更来制备。

[2024] 在以下一般方法中，除非另有说明，则描述符(R^1、R^2、R^3、q、r、s、Ar^1、Ar^2及X)如上述中在通式(I)的化合物中所定义。若在中间体合成中没有特别说明，则以下一般合成中的所有原料均可以为市售品或借由本领域技术人员已知的常规方法获得。

[2025] 一般合成

[2026] 方案1:经由通式(II)的化合物合成通式(I)的化合物

[2027] [化学式12]

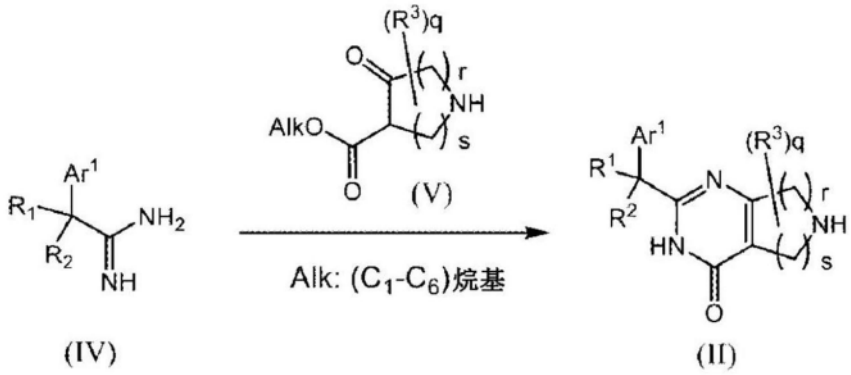
[2028] 

[2029] 在该方案1中，于惰性溶剂中，在偶合试剂的存在或不存在下，使通式(II)的胺化合物与通式(III)的酸化合物或酸氯化物进行偶合反应，由此能够制备通式(I)的酰胺化合物。该反应还能够通过活化的羧酸衍生物来进行。适当的偶合试剂(coupling reagent)是在肽合成中通常使用的偶合试剂，例如包括光气、三光气、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯、叠氮磷酸二苯酯(DPPA)、氰基磷酸二乙酯(DEPC)、碳二亚胺系缩合剂、咪唑系缩合剂、鏻系缩合

剂、脲(uronium)系及胍(guanidinium)系缩合剂、以及其他偶合试剂等，但不限于这些。该反应能够在1-羟基苯并三唑(HOBt)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)、N、N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉或三乙胺等碱的存在下进行。该反应通常且优选在溶剂的存在下进行。关于所使用的溶剂的性质，只要对反应或相关试剂没有不利影响且至少在一定程度上可以溶解试剂，则并没有特别限制。合适的溶剂的例子包括：丙酮；硝基甲烷；DMF；NMP；环丁砜；DMSO；2-丁酮；乙腈；卤代烃(halogenated)，例如DCM、二氯乙烷、氯仿；及醚，例如THF及1,4-二恶烷。该反应能够在宽范围的温度下进行。通常，在-20℃至100℃(℃为摄氏，下同)的温度下进行反应较方便。反应所需的时间还可以在较大范围内变化，这取决于诸多因素，尤其是反应温度及所使用的试剂和溶剂的性质。当在上述优选的条件下进行反应时，通常为5分钟～1周。然后，能够使所得到的酰卤衍生物与上述的通式(II)的胺化合物进行反应，得到通式(I)的化合物。使用手性管柱，将外消旋通式(I)的化合物分离成其光学活性形式。手性管柱例如包括Daicel Chiralpak AD-H、AS-H、IA、IB、IC、Daicel Chiralcel OJ-H、OD-H、OK、OG、OA、OC、OB-H，但不限于这些，洗脱剂例如包括正己烷、EtOAc、EtOH、异丙醇、乙腈、1,4-二恶烷、THF、MeOH、甲基叔丁基醚、DCM，但不限定于这些，添加剂例如包括乙醇胺、丁胺、二乙胺、甲酸、乙酸、三氟乙酸，但不限定于这些。

[2030] 方案2：经由通式(IV)的化合物合成通式(II)的化合物

[2031] [化学式13]

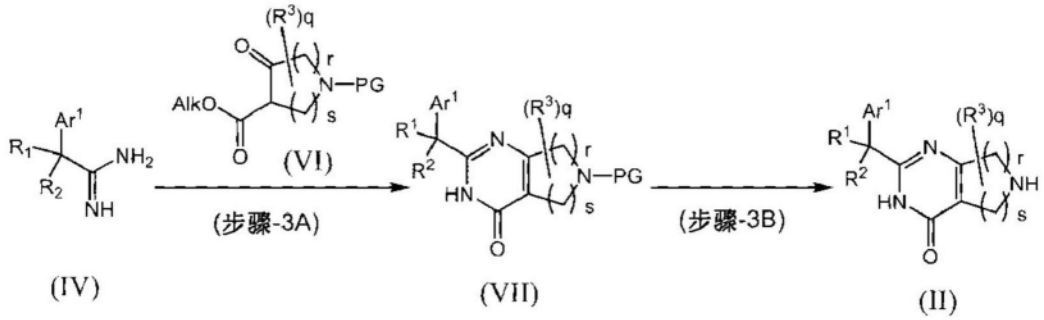
[2032] 

[2033] 在该方案2中，于惰性溶剂中，在碱的存在下，使通式(V)的化合物与通式(IV)的脒化合物进行环化反应，由此能够制备相应的通式(II)的胺衍生物。

[2034] 在该方案2中，例如于甲醇、乙醇、叔丁醇等有机溶剂中，在甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、碳酸钾等适当的碱的存在下，例如使通式(V)的化合物与通式(IV)的脒化合物进行反应，由此能够制备通式(II)的化合物。典型地，使1.0当量的脒(IV)与1.0～1.1当量的化合物(V)及1.0～4.5当量的甲醇钠在环境温度至回流条件的范围内且于甲醇中进行反应。

[2035] 方案3：经由通式(IV)的化合物合成通式(II)的化合物

[2036] [化学式14]

[2037] 

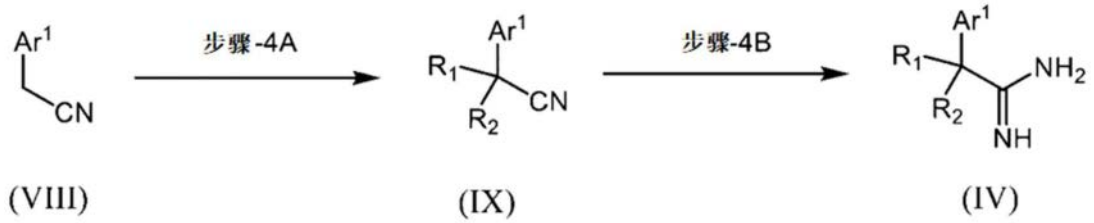
[2038] PG为苄基、叔丁基氨基甲酰基(Boc)、苄基氨基甲酰基(Cbz)、乙基氨基甲酰基等适当的保护基的简称。Alk是(C_{1-6})烷基。在该方案3中，于惰性溶剂中，在碱的存在下，使通式(VI)的N-保护的化合物与通式(IV)的脒化合物进行环化反应之后，使通式(VII)的N-保护的化合物脱保护，由此能够制备相应的通式(II)的胺衍生物。

[2039] 在步骤-3A中，能够利用方案2中所记载的方法，由通式(IV)的脒化合物和通式(VI)的N-保护化合物制备通式(VII)的化合物。

[2040] 在步骤-3B中，通过T.W.Greene及P.Wutz的“Protecting Groups in Organic Synthesis”中所记载的标准方法论，使通式(VII)的化合物脱保护，由此能够制备通式(II)的化合物。更具体而言，当PG为Boc时，通常，于二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二恶烷等适当的溶剂中，用4M至6M的盐酸或三氟乙酸等适当的酸在环境温度下将通式(VII)的化合物处理1～18小时。PG是苄基氨基甲酰基时，通式(VII)的化合物通常在氢环境下，在合适的溶剂(例如，乙醇)中，与合适的钯催化剂进行反应。通式(II)的化合物还能够在合适的金属催化剂(例如，10％钯碳)的存在下，在溶剂(例如，乙醇)中，借由通式(VII)的化合物与合适的氢转移剂(例如，1-甲基-1,4-环己二烯)来制备。或者，通式(VII)的化合物还能够在环境温度下，用48％溴化氢水溶液处理3小时。

[2041] 方案4:经由通式(VIII)的化合物合成通式(IV)的化合物

[2042] [化学式15]

[2043] 

[2044] 在该方案4中，于惰性溶剂中，在氢氧化钠等无机碱的存在下，使用卤代烷基(alkyl halide)进行烷基化，借此能够将通式(VIII)的腈衍生物转化为通式(IX)的化合物。此外，借由于适当的溶剂中，与由三甲基铝和氯化铵制备的甲基氯铝酰胺(Methylchloroaluminum amide)进行反应，能够在一步骤中将通式(IX)的化合物转化为通式(IV)的脒衍生物。

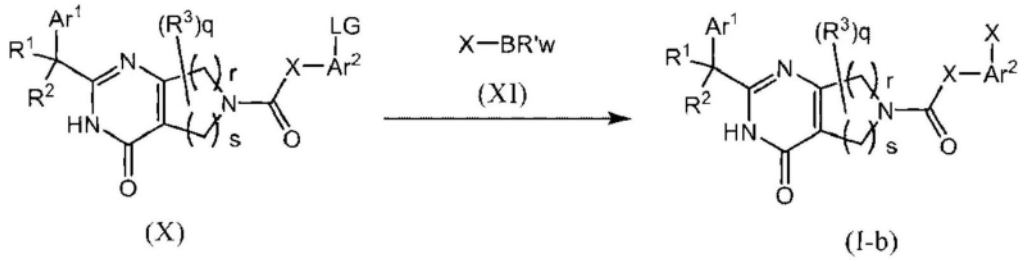
[2045] 在步骤-4A中，通式(IX)的化合物能够通过在已知的烷基化条件下，在碱的存在下，在惰性溶剂中，使通式(VIII)的化合物进行烷基化反应来制备。优选的碱例如选自氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、叔丁醇钾、氢化钠、二异丙基氨基锂(lithium diisopropylamide)或二(三甲基硅基)氨基钠(sodium bis(trimethylsilyl)amide)等碱土金属的氢氧化物、烷氧化物(alkoxide)、碳酸盐、卤化物或氢化物，但并不限定于这些。合适的惰性水性、非水

性有机溶剂的例子包括:水;醚,例如二乙基醚、THF或1,4-二恶烷;丙酮;DMF;DMSO;卤代烃,例如,DCM、1、2-二氯乙烷或氯仿;烃类,例如己烷、庚烷或甲苯;或它们的混合物。在水-有机共溶剂混合物(water-organic co-solvent mixture)的情况下,优选的相转移催化剂选自例如四丁基溴化铵等四烷基卤化铵及苄基三甲基氯化铵等苄基三烷基卤化铵。反应能够在-78℃～150℃的温度下进行。反应时间一般为5分钟至96小时。

[2046] 在步骤-4B中,通式(IV)的化合物能够通过在文献(例如,Eur.J.Med.Chem.1981,16,175或Tetrahedron Letters 1995,36,8761)中记载的方法,由通式(IX)的化合物制备。典型地,将通式(IX)的化合物在饱和氯化氢乙醇溶液中进行搅拌,并将所获得的混合物用饱和乙醇氨(ethanolic ammonia)溶液进行处理。或者,通式(IV)的化合物能够通过在由三甲基铝及氯化铵制备的试剂(甲基氯铝)的存在下,在合适的有机溶剂(例如,甲苯)中,使用通式(IX)的化合物在80℃下反应18小时来制备。

[2047] 方案5:经由通式(X)的化合物合成通式(I-b)的化合物

[2048] [化学式16]

[2049] 

(X) (I-b)

[2050] 在该方案5中,LG(离去基团(Leaving Group)的缩写)表示例如邻三氟甲磺酸酯、邻甲苯磺酸酯、邻甲磺酸酯、碘化物、溴化物或氯化物等合适的离去基团,并且金属试剂(XI)的X选自例如(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})烯基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_3-C_{10})环烯基、芳基及具有未经取代或经取代基团的杂芳基衍生物,但不限于这些。通式(I-b)的化合物能够通过在有机溶剂或水-有机共溶剂混合物中,在交叉偶合条件下,在合适的过渡金属催化剂的存在下,在存在或不存在碱的条件下,使通式(X)的化合物与通式(XI)的硼酸(或硼酸酯)化合物进行交叉偶合反应来制备。在R'_wB的表示中,R'是指OH、O-低级烷基或氟,w为2或3,B为硼原子。作为取代基的具体表示,记载有$B(OH)_2$、B(O-低级烷基)$_2$、B(低级烷基)$_2$、三氟硼酸钾(BF_3-)(BF_3K),但在B(O-低级烷基)$_2$的情况下,可以在低级烷基之间形成环状环(cyclic ring)。

[2051] 合适的过渡金属催化剂的例子包括:四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、铜(0)、乙酸铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、碘化铜(I)、氧化铜(I)、三氟甲磺酸盐铜(I)、乙酸铜(II)、铜(II)溴化物、氯化铜(II)、碘化铜(II)、氧化铜(II)、三氟甲磺酸盐铜(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、双(乙腈)二氯钯(II)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)。

[2052] 用于无水溶剂和水-有机共溶剂混合物的合适有机溶剂的例子包括:THF;1,4-二恶烷;DME;DMF;乙腈;醇类,例如甲醇或乙醇;卤代烃,例如DCM、1,2-二氯乙烷、氯仿或四氯化碳;及乙醚。反应能够在存在或不存在碱(例如,氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾及磷酸钾)的条件下进行。反应能够在合适的添加剂的存在下进行。

[2053] 作为这种添加剂的例子包括:三苯基膦、三叔丁基膦、1,1'-双(二苯基膦基)二茂

铁、三-2-呋喃基膦、三-邻甲苯基膦、2-(二氯己基膦基)联苯、三苯基胂、四丁基氯化铵、四丁基氟化铵、乙酸锂、氯化锂、三乙胺、甲醇钾、甲醇钠、氢氧化钠、碳酸铯、磷酸三钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碘化钠等。优选反应温度通常是0～200℃。优选反应时间通常是5分钟至96小时。在另一种情况下,反应能够在碱的存在下,在惰性溶剂中,在微波系统中进行。反应通常能够在100～200℃范围的温度下进行。反应时间通常为10分钟至3小时。

[2054] 制备化合物时的优选条件例如如下。

[2055] 1)原料(1.0eq.)、硼酸衍生物(1.0～3.0eq.)、乙酸钯(II)(0.2eq.)、三苯基膦(0.4eq.)、1,4-二恶烷-饱和碳酸氢钠水溶液(1:1v/v)、100～150℃、1～6小时,或微波(100～150℃,10分钟～1小时)

[2056] 2)原料(1.0eq.)、硼酸衍生物(1.0～3.0eq.)、Pd(amphos)Cl_2(0.1～0.5eq.)、碳酸钾(2.0～4.0eq.)、1,4-二恶烷-水(1:1～3:1v/v)、80～150℃、1-6小时,或微波(100～150℃,10分钟～1小时)

[2057] 3)原料(1.0eq.)、硼酸衍生物(1.0～3.0eq.)、Pd$(PPh_3)_4$(0.1～0.5eq.)、碳酸钾(2.0～4.0eq.)、DMF,80～150℃、1～6小时,或微波(100-150℃,10分钟～1小时)

[2058] 除了上述铃木-宫浦交叉偶合(Suzuki-Miyaura cross coupling)以外,还能够利用Still交叉偶合反应(使用三烷基锡来代替R'wB取代基)及根岸偶合反应(Negishi coupling reaction)(使用锌-卤素,其中作为卤素,使用氯、溴及碘来代替R'wB取代基)。

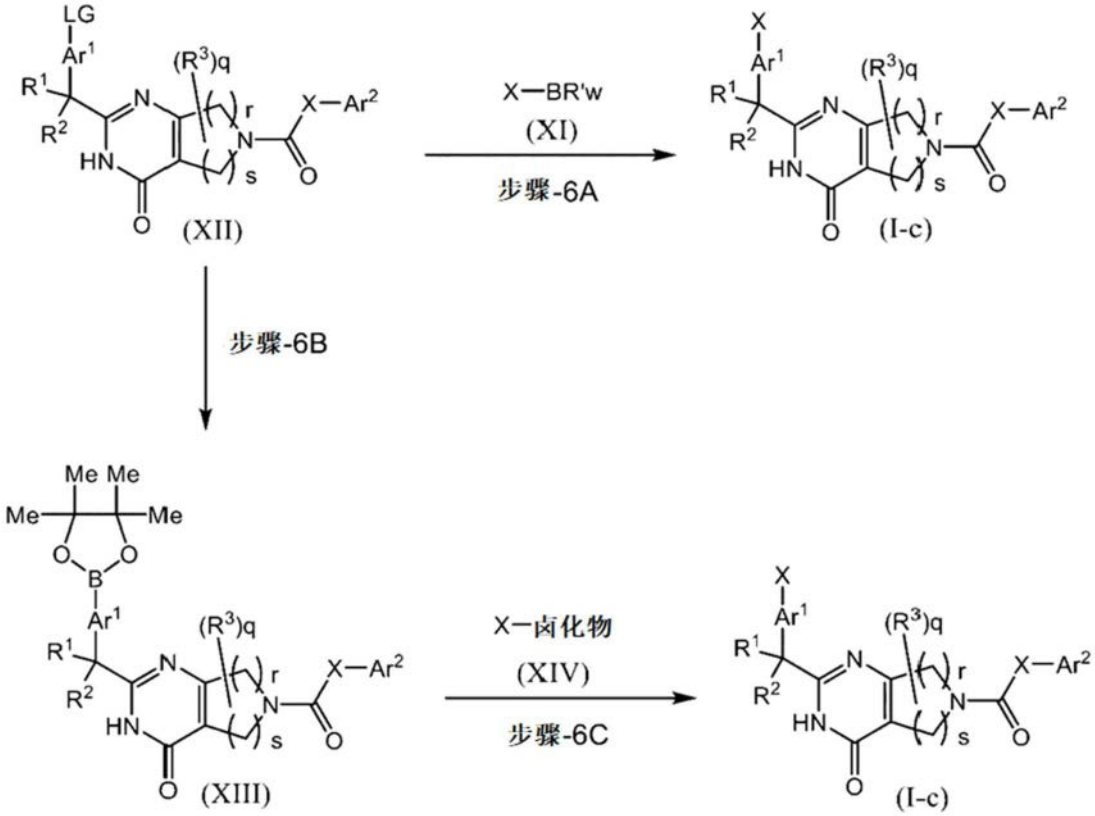
[2059] 通式(I-b)的乙炔基化合物能够通过在上述交叉偶合条件下,借由薗头偶合反应(Sonogashira reaction),使通式(XI)的化合物与代替通式(XI)的化合物的经取代的乙炔基衍生物进行反应来合成。

[2060] 通式(I-b)的氰基衍生物通过在上述交叉偶合条件下,用氰化锌代替通式(XI)的化合物来合成。

[2061] 方案6:经由通式(XII)的化合物合成通式(I-c)的化合物

[2062] [化学式17]

[2063]



[2064] 在方案6中,能够按照方案5的一般合成,借由通式(XII)的化合物与通式(XI)的硼酸(或硼酸酯)化合物的交叉偶合反应来制备通式(I-c)的化合物。此外,通式(I-c)的化合物也能够通过相同的交叉偶合反应,由通式(XIV)的卤化物化合物和从通式(XII)的卤化物化合物转化的通式(XIII)的硼酸(或硼酸酯)化合物来制备。典型地,能够借由通式(XII)的化合物与双(频哪醇基)二硼(bis(pinacolato)diboron)的交叉偶合反应,在乙酸钾的存在下,于1,4-二恶烷等适当的溶剂中,使[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)和二氯甲烷加成物在80℃下反应1～6小时来制备通式(XIII)的化合物。

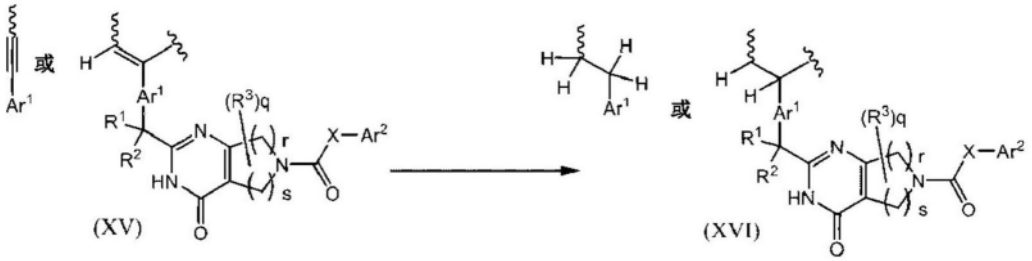
[2065] 在步骤-6A中,在上述交叉偶合条件下,借由薗头偶合反应,由通式(XI)的化合物和代替通式(XI)的化合物而经取代的乙炔基衍生物合成通式(I-b)的乙炔基化合物。

[2066] 通式(I-b)的氰基衍生物通过在上述交叉偶合条件下,用氰化锌代替通式(XI)的化合物来合成。

[2067] 方案7:经由通式(XV)的化合物合成通式(XVI)化合物

[2068] [化学式18]

[2069]

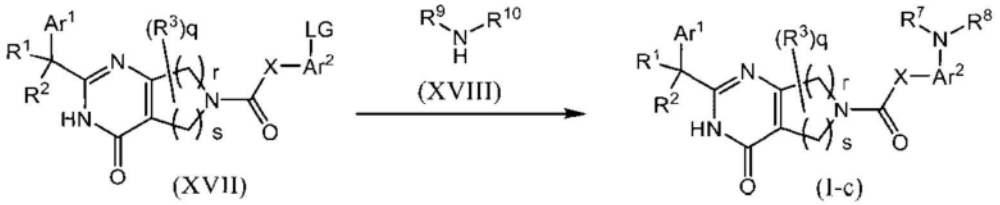


[2070] 当上述通式(I-b)中的X部位如通式(XV)那样包含不饱和或三键的一部分时,于甲醇、乙醇、THF等溶剂中,在氢气和5～10%的碳载钯、碳载氢氧化钯、氧化铂(IV)等适当的金属催化剂的存在下进行氢化反应,借此能够将通式(XV)的化合物转化为通式(XVI)的饱和

化合物。

[2071] 方案8:经由通式(XVII)的化合物合成通式(I-c)的化合物

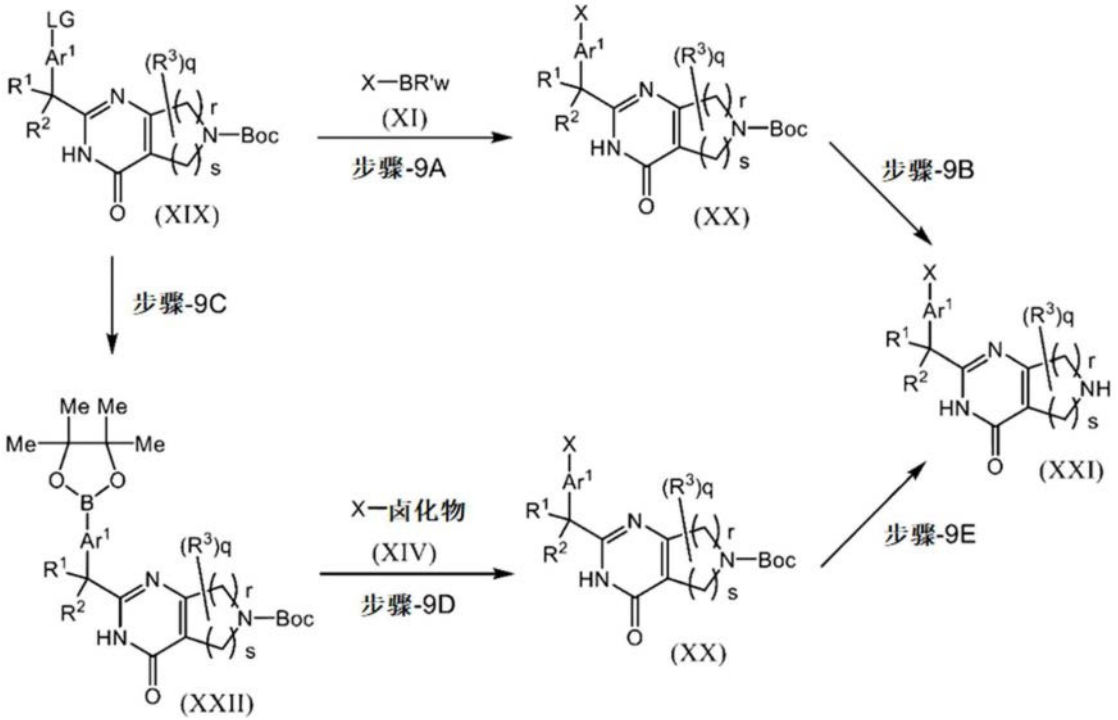
[2072] [化学式19]

[2073] 

[2074] 在该方案8中,能够借由通式(XVII)的化合物与胺(HNR^9R^{10})(XVIII)的取代反应,制备通式(I-c)的化合物。典型地,于四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺或1-甲基-2-吡咯烷酮等适当的溶剂中,在环境温度或高温下添加所需的伯胺或仲胺(HNR^9R^{10})(XVIII),借此能够制备通式(I-c)的化合物。可以使用微波炉,以提高反应速率。

[2075] 方案9:经由通式(XIX)的化合物合成通式(XXI)的化合物

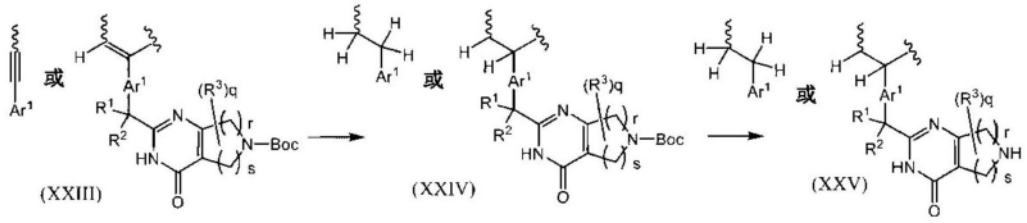
[2076] [化学式20]

[2077] 

[2078] 在该方案9中,能够按照与方案5中所说明的相同的一般合成法,制备通式(XX)的N-Boc衍生物。通式(XX)的化合物能够通过通式(XIX)的化合物与通式(XI)的硼酸(或硼酸酯)化合物的交叉偶合反应来制备。此外,通式(XX)的化合物还能够通过使通式(XIV)的卤化物化合物与由通式(XIX)的化合物转化而成的通式(XXII)的硼酸酯化合物进行相同的交叉偶合反应来制备。最后,按照方案3的N-Boc脱保护条件,通式(XX)的N-Boc化合物能够转化为通式(XXI)的N-H化合物。

[2079] 方案10:经由通式(X)的化合物合成通式(XII)的化合物

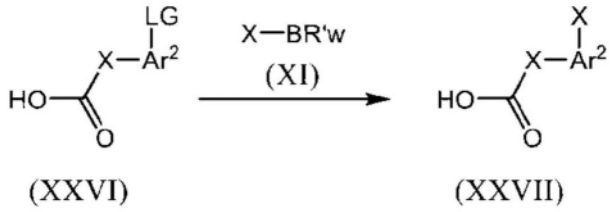
[2080] [化学式21]

[2081] 

[2082] 当上述通式(XX)中的X部位如通式(XXIII)那样包含不饱和或三键的一部分时,于甲醇,乙醇,THF等溶剂中,在氢气和5～10％的碳载钯,碳载氢氧化钯,氧化铂(IV)等适当的金属催化剂的存在下进行氢化反应,借此能够将通式(XXIII)的化合物转化为通式(XXIV)的饱和化合物。最后,按照方案3的N-Boc脱保护条件,通式(XXIV)的N-Boc化合物能够转化为通式(XXV)的N-H化合物。

[2083] 方案11:经由通式(XXVI)的化合物合成通式(XXVII)的化合物

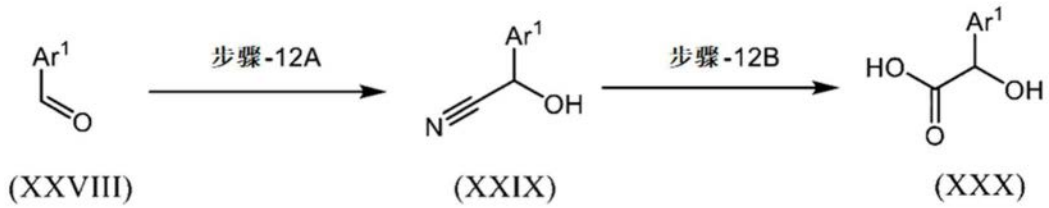
[2084] [化学式22]

[2085] 

[2086] 在该方案11中,能够按照与方案5中所说明的相同的一般合成法,制备通式(XXVII)的酸化合物。

[2087] 方案12:经由通式(XXVIII)的化合物合成通式(XXX)的化合物

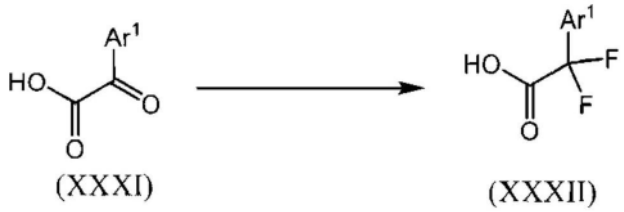
[2088] [化学式23]

[2089] 

[2090] 在该方案12中,在步骤-12A中,使通式(XXIX)的氰醇(cyanohydrin)化合物酸水解,借此能够制备通式(XXX)的化合物。在步骤-12B中,能够在合适的路易斯酸(例如,四异丙醇钛)的存在下,由通式(XXVIII)的化合物和氰化三甲基硅烷(trimethylsilyl cyanide)制备通式(XXIX)的氰醇化合物。

[2091] 方案13:经由通式(XXXI)的化合物合成通式(XXXII)的化合物

[2092] [化学式24]

[2093] 

[2094] 在该方案13中,在合适的氟化试剂(例如、N、N-二乙基氨基三氟化硫)的存在下,使通式(XXXXI)的化合物氟化反应,借此能够制备通式(XXXXII)的化合物。

[2095] 化合物的制备

[2096] 通式(I)的化合物以及其药学上可接受的衍生物及盐的合成能够按照上述方案1～13的概要同样地实现。只要没有特别表示,则取代基如在上述中对通式(I)的化合物所定义。起始材料有市售,或者借由本领域技术人员已知的方法由市售的起始材料制备。

[2097] 因此,按照方案1～13,并通过本身已知的方法或将它们适当组合,上述通式(1)的化合物能够容易制造。

[2098] 通式(2)、(3)或(4)的化合物能够使用本技术领域中公知的方法(例如,WO2013012500、WO2011119704、WO2013169396等)来制备。

[2099] 通式(2)、(3)或(4)的各化合物的优选例子,有时方便地表示为化合物B、C及D。

[2100] 化合物B(GSK2798745):1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[2101] 化合物C(GSK2193874):3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;及

[2102] 化合物D(HC-067047):N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺。

[2103] 将文献中公开的反义寡核苷酸、即5'-CATCACCAGGATCTGCCATACTG-3'(序列号6)方便地表示为化合物E(Behavioural Brain Research,2010,208:194-201)。将siRNA、即5'-UCUACCAGUACUAUGGCUUd(TT)-3'(序列号7);3'-d(TT)AGAUGGUCAUGAUACCGAA-5'(序列号8)方便地表示为化合物F(Gut,2010,59:481-488)。

[2104] [实施例1]

[2105] TRPV4抑制活性(体外(in vitro)):

[2106] 使用FDSS装置(Hamamatsu Photonics K.K.,日本),将细胞中的低渗诱导性激活的抑制作为细胞内钙的变化而测定了TRPV4通道的抑制活性,该细胞如下制备、即对表达人TRPV4通道的细胞中添加Ca(2+)敏感性荧光染料Fluo-4(Invitrogen,USA),添加测试化合物之后添加低渗缓冲液(90mM D-甘露醇及1.26mM $CaCl_2$的蒸馏水)。IC_{50}为3μM以下。

[2107] [实施例2]

[2108] 玻璃体内给药后的眼组织中的药物浓度:

[2109] 将TRPV4抑制剂或MaQaid(注册商标)投与到小鼠的玻璃体内,在给药1小时及/或24小时之后,在麻醉下从后腔静脉及腹主动脉放血而让小鼠安乐死,并摘除眼球。上述相同的方法也可用于测量兔子体内的药物浓度。

[2110] TRPV4抑制剂在给药1小时及/或24小时之后残留于眼组织中。优选地,与作为指标而给药的MaQaid(注册商标)在眼球组织中的浓度相比,以高浓度残留。

[2111] 作为眼中伴随血流障碍及细胞障碍的眼疾病模型的例子,可以举出以下测试。

[2112] [实施例3]

[2113] 小鼠视网膜静脉阻塞模型的发病机制:

[2114] 对8周龄雄性ddY小鼠在肌肉内投与氯胺酮(ketamine)(120mg/kg)与甲苯噻嗪(xylazine)(6mg/kg)的混合物来实施麻醉。其后,将0.15mL作为光敏剂的孟加拉玫瑰红(rose bengal)(20mg/kg)投与到尾静脉内,向小鼠右眼中距离视神经盘3个视神经盘直径的静脉照射激光(波长532nm)以使视网膜静脉阻塞,形成病理状态。使用眼底成像设备Micron4(Phoenix Research lab.、CA,USA)的附属装置进行了激光照射,在既定的激光照

射条件下(波长532nm,光斑尺寸50μm,照射时间5秒,激光功率50mW)。通过对每根静脉进行10～15次的激光照射而静脉被阻塞。

[2115] 血管阻塞0.5、1、3、7天后,借由颈椎脱位让小鼠安乐死之后,摘除眼球,分离视网膜,借由蛋白质印迹法对TRPV4通道表达的变化进行了评价。

[2116] 将结果示于图1。血管阻塞0.5、1、3、7天后的小鼠视网膜静脉阻塞模型中,与正常状态的小鼠相比,从0.5天后至7天后为止,TRPV4通道的表达持续增加2～3倍。

[2117] [实施例4]

[2118] 对视网膜静脉阻塞的组织学评价:

[2119] 借由与实施例3相同的方法,向小鼠眼睛的静脉照射激光(波长532nm)以使视网膜静脉阻塞。

[2120] 激光照射后,立即投与了TRPV4抑制剂,照射24小时后摘除眼球,制作了视网膜组织病理标本。进行苏木精-伊红(Hematoxylin-eosin:HE)染色以测定视网膜内核层(Inner nuclear layer:INL)的厚度。根据需要,可使用其他染色剂(TUNEL染色等)进行分析。

[2121] TRPV4抑制剂的投与以玻璃体内给药(局部给药)的方式进行。事先进行给药溶液的条件研究,并确定玻璃体内给药浓度。然而,当满足能够进行全身给药的条件时,全身给药可以包括在组组成(group composition)中。对于玻璃体内给药,单次剂量应为2μL/眼,关于全身给药,在另行研究之后确定给药次数和给药量。

[2122] 就组组成而言,

[2123] -正常(左眼)+载剂的玻璃体内给药组

[2124] -病理状态(右眼)+载剂的玻璃体内给药组

[2125] -病理状态(右眼)+TRPV4抑制剂的玻璃体内给药(高剂量)组

[2126] -病理状态(右眼)+TRPV4抑制剂的玻璃体内给药(中等剂量)组

[2127] -除了上述组组成以外,鉴于事先研究的结果,将以下(1)、(2)中的其中一组也列入在内。

[2128] -选项(1):

[2129] 病理状态(右眼)+TRPV4抑制剂的玻璃体内给药(低剂量)组

[2130] -选项(2):

[2131] 病理状态(右眼)+载剂的全身给药组

[2132] 病理状态(右眼)+TRPV4抑制剂的全身给药组

[2133] 在本说明书中,有时以抑制率表示效果。抑制率是表示实验组在多大程度上能够抑制相对于对照组的数值的变化量(增加量或减少量)的指标,以百分率(%)等表述。

[2134] 在以与实施例3相同的方法使视网膜静脉阻塞的小鼠视网膜静脉阻塞模型中,由于血管阻塞引起的水肿,视网膜内核层(Inner nuclear layer:INL)的厚度增加。对玻璃体内单次投与2μL的TRPV4抑制剂(25μM、250μM)或载剂之后,评价TRPV4抑制剂可否使该视网膜水肿恢复。

[2135] 与载剂组相比,TRPV4抑制剂对视网膜内核层(INL)厚度增加的抑制率通常为30%以上,优选为50%以上,更优选为70%以上,最优选为90%以上。

[2136] TRPV4抑制剂是化合物A时的结果:(R)-6-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰基)-2-(1-苯基环丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;向玻璃体内单次给药化合物A

(25μM、250μM)证实了能够显著抑制视网膜内核层(INL)的厚度增加。将25μM及250μM的化合物A投与到玻璃体内之后,视网膜内核层(INL)厚度增加的抑制率分别为40％及76％。通过投与化合物A,视网膜水肿明显得到了抑制。

[2137] 将TRPV4抑制剂为化合物B、C及D时的结果示于图4及图5。

[2138] 各化合物B、C及D为下述所示的化合物。

[2139] 化合物B(GSK2798745):1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈;

[2140] 化合物C(GSK2193874):3-(1,4'-二哌啶-1'-基甲基)-7-溴-N-(1-苯基环丙基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4-喹啉甲酰胺;及

[2141] 化合物D(HC-067047):N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-5-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺。

[2142] 在小鼠视网膜静脉阻塞模型中,将250μM的化合物B、C及D分别投与到玻璃体内。与载剂组相比,对于视网膜内核层(INL)厚度增加的抑制率分别为62％、59％及64％。通过投与TRPV4抑制剂,视网膜水肿明显得到抑制。

[2143] [实施例5]

[2144] 使用人视网膜微血管内皮细胞(Human retinal microvascular endothelial cells:HRMECs)的细胞渗透性的评价:

[2145] 将人视网膜微血管内皮细胞(HRMECs)以1.0×10^{5}cells/mL的密度接种到Transwell插入物上。每隔1天更换培养基,将细胞培养7天。使用测定装置及杯形电极(Endohm-6;World Precision Instruments,USA)测定了跨内皮电阻(Transendothelial electrical resistance;TEER)。向细胞中添加TRPV4抑制剂(最终浓度:1μM、10μM)或评价用缓冲液(buffer),经过1小时后,添加VEGF(最终浓度:10ng/mL)或作为TRPV4激动剂的GSK1016790A(最终浓度:10nM),测定了添加后经过24小时之后的跨内皮电阻值(TEER值)。跨内皮电阻值(TEER值)是评价细胞的紧密连接(tight junction)等屏障功能的指标。

[2146] 将TRPV4抑制剂为化合物A时的结果示于图6。在人视网膜毛细血管内皮细胞(human retinal capillary endothelial cells)中,借由添加VEGF或作为TRPV4激动剂的GSK1016790A,跨内皮电阻值(TEER值)降低。跨内皮电阻值(TEER值)的降低被认为是表示屏障功能的下降及细胞渗透性的增大。与VEGF添加组或TRPV4激动剂添加组各组的血管渗透性增加相比,TRPV4抑制剂添加组的血管渗透性增加的抑制率通常为30％以上,优选为50％以上,更优选为70％以上,最优选为90％以上。

[2147] 借由添加作为TRPV4抑制剂的化合物A(最终浓度:1μM、10μM),显著抑制跨上皮电阻降低。血管渗透性增加的抑制率为50％以上。因此,在人视网膜血管内皮细胞中,借由添加作为TRPV4抑制剂的化合物A,血管渗透性的增加明显得到了抑制。

[2148] 将TRPV4抑制剂为化合物B、C及D时的结果示于图7。在人视网膜毛细血管内皮细胞中,测定了跨内皮电阻(TEER)。与由VEGF添加组引起的血管渗透性增加相比,借由TRPV4抑制剂添加组的化合物B、C及D(最终浓度:10μM),血管渗透性增加明显得到抑制,抑制率为30％以上。借由TRPV4抑制剂,血管渗透性的增加明显得到了抑制。

[2149] [实施例6]

[2150] 作为炎症相关因子的TNFα(Tumor Necrosis Factor alpha:肿瘤坏死因子)的表

达：

[2151] 借由与实施例3相同的方法，向小鼠眼睛的静脉照射激光以使视网膜静脉阻塞。

[2152] 照射激光后，立即将2μL的TRPV4抑制剂(250μM)投与到玻璃体内。血管阻塞1天后，借由颈椎脱位使小鼠安乐死之后，借由蛋白质印迹法对从摘除的眼球分离出的视网膜进行评价。

[2153] 在视网膜静脉阻塞的小鼠视网膜静脉阻塞模型中，作为炎症相关因子(炎症细胞因子)的TNFα的表达增加。与载剂组相比，TRPV4抑制剂对TNFα表达增加的抑制率通常为30％以上，优选为50％以上，更优选为70％以上，最优选为90％以上。

[2154] 将TRPV4抑制剂为化合物A时的结果示于图8。在小鼠视网膜静脉阻塞模型中，当血管刚阻塞后将化合物A(250μM)立即投与到玻璃体内时，TNFα表达增加的抑制率为50％以上。借由投与TRPV4抑制剂，作为炎症相关因子的TNFα的表达增加明显得到了抑制。

[2155] [实施例7]

[2156] 血管阻塞7天后，视网膜受损，视网膜层结构变薄，血流量减少，存在视网膜非灌注区域。评价TRPV4抑制剂可否使上述情况恢复。

[2157] 小鼠视网膜静脉阻塞模型中的血管阻塞7天后晚期药物给药的研究：

[2158] 借由与实施例3相同的方法，向小鼠眼睛的静脉照射激光以使视网膜静脉阻塞。

[2159] 血管阻塞7天后将2μL的TRPV4抑制剂(250μM)或载剂投与到玻璃体内。给药1天后(血管阻塞8天后)，使用光学相干断层扫描仪(Optical coherence tomography:OCT)成像视网膜层，并使用激光散斑(laser speckle)测定了眼内血流。

[2160] 然后，将溶解在PBS中的分子量为2×10^6的FITC标记葡聚糖(fluorescein-conjugated dextran:FITC-dextran)溶液以20mg/只投与到尾静脉内。给药后，借由颈椎脱位使小鼠安乐死之后，摘除眼球并在含有4％多聚甲醛的0.1M磷酸盐(phosphate)缓冲液(pH7.4)中固定12小时。对固定的眼球分离视网膜，从巩膜完全剥离视网膜。然后，将视网膜切成象限并展平，用荧光封片剂(Fluoromount)密封，以制作平装(flat-mounted)视网膜标本。然后，使用HS一体式荧光显微镜(BZ-710;Keyence，日本)进行摄影。

[2161] 1)组织评价:对视网膜变薄的抑制(视网膜保护作用)

[2162] 相对于载剂组，视网膜变薄的抑制率通常为30％以上，优选为50％以上，更优选为70％以上，最优选为90％以上。

[2163] 将TRPV4抑制剂为化合物A时的结果示于图9。向玻璃体内投与化合物A(250μM)时的对视网膜变薄的抑制率为30％以上。借由投与TRPV4抑制剂，小鼠视网膜静脉阻塞模型的视网膜变薄明显得到了抑制。

[2164] 2)血流的评价

[2165] 与病理条件下的血流相比，TRPV4抑制剂对血流量的改善率相对于载剂组，通常为10％以上，优选为20％以上，更优选为30％以上。

[2166] 将TRPV4抑制剂为化合物A时的结果示于图10。化合物A的玻璃体内给药对眼睛血流下降的改善率为30％以上。借由投与TRPV4抑制剂，小鼠视网膜静脉阻塞模型中的眼睛血流下降明显得到了改善。

[2167] 3)非灌注区域的评价

[2168] 相对于载剂组，视网膜非灌注区域的抑制率通常为30％以上，优选为50％以上，更

优选为70％以上，最佳为90％以上。

[2169] 将TRPV4抑制剂为化合物A时的结果示于图11。化合物A的玻璃体内给药对视网膜非灌注区域的抑制率为50％以上。借由投与TRPV4抑制剂，小鼠视网膜静脉阻塞模型中的视网膜非灌注区域的比例明显得到了抑制。

[2170] [实施例8]

[2171] 激光诱导脉络膜血管新生(CNV)模型(湿性老年性黄斑变性模型)：

[2172] 将Mydrin P滴眼液(注册商标，Santen Pharmaceutical Co.、Ltd.)滴入动物(小鼠等)的右眼中来扩大瞳孔。例如，当使用雄性C57BL/6J小鼠时，在麻醉状态下，使用激光光凝固装置(MC500，NIDEK Co.、Ltd.，日本)，在规定的激光照射条件下(波长532nm，光斑尺寸50μm，照射时间100msec，激光输出120mW)向视神经盘的周围圆周上等间隔地照射8处激光束。

[2173] 光凝固后，通过经口/皮下/腹腔内给药将TRPV4抑制剂(2μL剂量)从玻璃体内投与到右眼。将0.5％的CRAVIT(注册商标，DAIICHI SANKYO COMPANY、LIMITED)滴眼液滴到右眼之后，使用眼底相机迅速拍摄荧光眼底(fluorescent fundus)。

[2174] 激光照射7天后及14天后麻醉小鼠，将10倍稀释的FLUORESCITE(注册商标，Alcon Japan Ltd.)静脉注射到尾静脉内，并使用眼底相机迅速拍摄荧光眼底。

[2175] 在激光照射15天后进行视网膜电图(ERG)测定，然后将小鼠麻醉，将FITC标记葡聚糖投与到尾静脉内。从小鼠中摘除眼球并进行固定之后，在显微镜下制作脉络膜平装(flat mount)标本。使用共聚焦激光扫描显微镜拍摄脉络膜平装标本，并使用分析软件(OLYMPUS FLUOVIEW FV1000，日本)分析所拍摄的图像，以计算脉络膜血管新生(CNV)面积。

[2176] 与未处置组相比，借由投与TRPV4抑制剂，CNV面积显著减少。

[2177] 另外，本发明并不限定于上述各实施方式及实施例，因此，通过适当组合分别在不同实施例中公开的技术手段而获得的实施例也包含在本发明的技术范围内。权利要求的范围应该被给予与说明书整体一致的最广泛的解释。

[2178] 工业实用性

[2179] 本发明的TRPV4抑制剂对伴随血流障碍或细胞障碍的视网膜疾病的预防或治疗有用。

<110> 拉夸里亚创药株式会社
<120> 作为眼病治疗剂的TRPV4抑制剂
<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(Homo sapiens)
<400> 1

attcaggaag cgcggatctc ccggccgccg gcgcccagcc gtcccggagg ctgagcagtg 60
cagacgggcc tggggcaggc atggcggatt ccagcgaagg cccccgcgcg gggccccggg 120
aggtggctga gctccccggg gatgagagtg gcaccccagg tggggaggct tttcctctct 180
cctccctggc caatctgttt gaggggggagg atggctccct ttcgccctca ccggctgatg 240
ccagtcgccc tgctggccca ggcgatgggc gaccaaatct gcgcatgaag ttccagggcg 300
ccttccgcaa gggggtgccc aaccccatcg atctgctgga gtccacccta tatgagtcct 360
cggtggtgcc tgggcccaag aaagcaccca tggactcact gtttgactac ggcacctatc 420
gtcaccactc cagtgacaac aagaggtgga ggaagaagat catagagaag cagccgcaga 480
gccccaaagc ccctgccccct cagccgcccc ccatcctcaa agtcttcaac cggcctatcc 540
tctttgacat cgtgtcccgg ggctccactg ctgacctgga cgggctgctc ccattcttgc 600
tgacccacaa gaaacgccta actgatgagg agtttcgaga gccatctacg gggaagacct 660
gcctgcccaa ggccttgctg aacctgagca atggccgcaa cgacaccatc cctgtgctgc 720
tggacatcgc ggagcgcacc ggcaacatga gggagttcat taactcgccc ttccgtgaca 780
tctactatcg aggtcagaca gccctgcaca tcgccattga gcgtcgctgc aaacactacg 840
tggaacttct cgtggcccag ggagctgatg tccacgccca ggcccgtggg cgcttcttcc 900
agcccaagga tgagggggggc tacttctact ttggggagct gcccctgtcg ctggctgcct 960
gcaccaacca gccccacatt gtcaactacc tgacggagaa cccccacaag aaggcggaca 1020
tgcggcgcca ggactcgcga ggcaacacag tgctgcatgc gctggtggcc attgctgaca 1080
acacccgtga gaacaccaag tttgttacca agatgtacga cctgctgctg ctcaagtgtg 1140
cccgcctctt ccccgacagc aacctggagg ccgtgctcaa caacgacggc ctctcgcccc 1200
tcatgatggc tgccaagacg ggcaagattg ggatctttca gcacatcatc cggcgggagg 1260
tgacggatga ggacacacgg cacctgtccc gcaagttcaa ggactgggcc tatgggccag 1320
tgtattcctc gctttatgac ctctcctccc tggacacgtg tggggaagag gcctccgtgc 1380
tggagatcct ggtgtacaac agcaagattg agaaccgcca cgagatgctg gctgtggagc 1440
ccatcaatga actgctgcgg gacaagtggc gcaagttcgg ggccgtctcc ttctacatca 1500
acgtggtctc ctacctgtgt gccatggtca tcttcactct caccgcctac taccagccgc 1560

tggagggcac accgccgtac ccttaccgca ccacggtgga ctacctgcgg ctggctggcg 1620
aggtcattac gctcttcact ggggtcctgt tcttcttcac caacatcaaa gacttgttca 1680
tgaagaaatg ccctggagtg aattctctct tcattgatgg ctccttccag ctgctctact 1740
tcatctactc tgtcctggtg atcgtctcag cagccctcta cctggcaggg atcgaggcct 1800
acctggccgt gatggtcttt gccctggtcc tgggctggat gaatgccctt tacttcaccc 1860
gtgggctgaa gctgacgggg acctatagca tcatgatcca gaagattctc ttcaaggacc 1920
ttttccgatt cctgctcgtc tacttgctct tcatgatcgg ctacgcttca gccctggtct 1980
ccctcctgaa cccgtgtgcc aacatgaagg tgtgcaatga ggaccagacc aactgcacag 2040
tgcccactta cccctcgtgc cgtgacagcg agaccttcag caccttcctc ctggacctgt 2100
ttaagctgac catcggcatg ggcgacctgg agatgctgag cagcaccaag taccccgtgg 2160
tcttcatcat cctgctggtg acctacatca tcctcacctt tgtgctgctc ctcaacatgc 2220
tcattgccct catgggcgag acagtgggcc aggtctccaa ggagagcaag cacatctgga 2280
agctgcagtg ggccaccacc atcctggaca ttgagcgctc cttccccgta ttcctgagga 2340
aggccttccg ctctggggag atggtcaccg tgggcaagag ctcggacggc actcctgacc 2400
gcaggtggtg cttcagggtg gatgaggtga actggtctca ctggaaccag aacttgggca 2460
tcatcaacga ggacccgggc aagaatgaga cctaccagta ttatggcttc tcgcataccg 2520
tgggccgcct ccgcagggat cgctggtcct cggtggtacc ccgcgtggtg gaactgaaca 2580
agaactcgaa cccggacgag gtggtggtgc ctctggacag catggggaac ccccgctgcg 2640
atggccacca gcagggttac ccccgcaagt ggaggactga tgacgccccg ctctagggac 2700
tgcagcccag ccccagcttc tctgcccact catttctagt ccagccgcat ttcagcagtg 2760
ccttctgggg tgtcccccca caccctgctt tggccccaga ggcgagggac cagtggaggt 2820
gccagggagg ccccaggacc ctgtggtccc ctggctctgc ctccccaccc tggggtgggg 2880
gctcccggcc acctgtcttg ctcctatgga gtcacataag ccaacgccag agcccctcca 2940
cctcaggccc cagcccctgc ctctccatta tttatttgct ctgctctcag gaagcgacgt 3000
gacccctgcc ccagctggaa cctggcagag gccttaggac cccgttccaa gtgcactgcc 3060
cggccaagcc ccagcctcag cctgcgcctg agctgcatgc gccaccattt ttggcagcgt 3120
ggcagctttg caaggggctg gggccctcgg cgtggggcca tgccttctgt gtgttctgta 3180
gtgtctggga tttgccggtg ctcaataaat gtttattcat tgacggtg 3228

<210> 2
<211> 3012
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 2

gctgagcagt gcagacgggc ctggggcagg catggcggat tccagcgaag gcccccgcgc 60
ggggcccggg gaggtggctg agctccccgg ggatgagagt ggcaccccag gtggggaggc 120
ttttcctctc tcctccctgg ccaatctgtt tgagggggag gatggctccc tttcgccctc 180
accggctgat gccagtcgcc ctgctggccc aggcgatggg cgaccaaatc tgcgcatgaa 240
gttccagggc gccttccgca agggggtgcc caaccccatc gatctgctgg agtccaccct 300
atatgagtcc tcggtggtgc ctgggcccaa gaaagcaccc atggactcac tgtttgacta 360

cggcacctat cgtcaccact ccagtgacaa caagaggtgg aggaagaaga tcatagagaa 420
gcagccgcag agccccaaag cccctgcccc tcagccgccc cccatcctca aagtcttcaa 480
ccggcctatc ctctttgaca tcgtgtcccg gggctccact gctgacctgg acgggctgct 540
cccattcttg ctgacccaca agaaacgcct aactgatgag gagtttcgag agccatctac 600
ggggaagacc tgcctgccca aggccttgct gaacctgagc aatggccgca acgacaccat 660
ccctgtgctg ctggacatcg cggagcgcac cggcaacatg agggagttca ttaactcgcc 720
cttccgtgac atctactatc gaggtcagac agccctgcac atcgccattg agcgtcgctg 780
caaacactac gtggaacttc tcgtggccca gggagctgat gtccacgccc aggcccgtgg 840
gcgcttcttc cagcccaagg atgaggggg ctacttctac tttggggagc tgcccctgtc 900
gctggctgcc tgcaccaacc agccccacat tgtcaactac ctgacggaga acccccacaa 960
gaaggcggac atgcggcgcc aggactcgcg aggcaacaca gtgctgcatg cgctggtggc 1020
cattgctgac aacacccgtg agaacaccaa gtttgttacc aagatgtacg acctgctgct 1080
gctcaagtgt gcccgcctct tccccgacag caacctggag gccgtgctca acaacgacgg 1140
cctctcgccc ctcatgatgg ctgccaagac gggcaagatt gggaaccgcc acgagatgct 1200
ggctgtggag cccatcaatg aactgctgcg ggacaagtgg cgcaagttcg gggccgtctc 1260
cttctacatc aacgtggtct cctacctgtg tgccatggtc atcttcactc tcaccgccta 1320
ctaccagccg ctggagggca caccgccgta cccttaccgc accacggtgg actacctgcg 1380
gctggctggc gaggtcatta cgctcttcac tggggtcctg ttcttcttca ccaacatcaa 1440
agacttgttc atgaagaaat gccctggagt gaattctctc ttcattgatg gctccttcca 1500
gctgctctac ttcatctact ctgtcctggt gatcgtctca gcagccctct acctggcagg 1560
gatcgaggcc tacctggccg tgatggtctt tgccctggtc ctgggctgga tgaatgccct 1620
ttacttcacc cgtgggctga agctgacggg gacctatagc atcatgatcc agaagattct 1680
cttcaaggac cttttccgat tcctgctcgt ctacttgctc ttcatgatcg gctacgcttc 1740
agccctggtc tccctcctga acccgtgtgc caacatgaag gtgtgcaatg aggaccagac 1800
caactgcaca gtgcccactt acccctcgtg ccgtgacagc gagaccttca gcaccttcct 1860
cctggacctg tttaagctga ccatcggcat gggcgacctg gagatgctga gcagcaccaa 1920
gtaccccgtg gtcttcatca tcctgctggt gacctacatc atcctcacct ttgtgctgct 1980
cctcaacatg ctcattgccc tcatgggcga gacagtgggc caggtctcca aggagagcaa 2040
gcacatctgg aagctgcagt gggccaccac catcctggac attgagcgct ccttccccgt 2100
attcctgagg aaggccttcc gctctgggga gatggtcacc gtgggcaaga gctcggacgg 2160
cactcctgac cgcaggtggt gcttcagggt ggatgaggtg aactggtctc actggaacca 2220
gaacttgggc atcatcaacg aggacccggg caagaatgag acctaccagt attatggctt 2280
ctcgcatacc gtgggccgcc tccgcaggga tcgctggtcc tcggtggtac cccgcgtggt 2340
ggaactgaac aagaactcga acccggacga ggtggtggtg cctctggaca gcatggggaa 2400
cccccgctgc gatggccacc agcagggtta cccccgcaag tggaggactg atgacgcccc 2460
gctctaggga ctgcagccca gccccagctt ctctgcccac tcatttctag tccagccgca 2520
tttcagcagt gccttctggg gtgtcccccc acaccctgct ttggccccag aggcgaggga 2580
ccagtggagg tgccagggag gccccaggac cctgtggtcc cctggctctg cctccccacc 2640
ctggggtggg ggctcccggc cacctgtctt gctcctatgg agtcacataa gccaacgcca 2700

gagcccctcc acctcaggcc ccagcccctg cctctccatt atttatttgc tctgctctca 2760
ggaagcgacg tgacccctgc cccagctgga acctggcaga ggccttagga ccccgttcca 2820
agtgcactgc ccggccaagc cccagcctca gcctgcgcct gagctgcatg cgccaccatt 2880
tttggcagcg tggcagcttt gcaaggggct ggggccctcg gcgtggggcc atgccttctg 2940
tgtgttctgt agtgtctggg atttgccggt gctcaataaa tgtttattca ttgacggtgg 3000
aaaaaaaaaa aa 3012

<210> 3
<211> 2871
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3

gctgagcagt gcagacgggc ctggggcagg catggcggat tccagcgaag gcccccgcgc 60
ggggcccggg gaggtggctg agctccccgg ggatgagagt ggcaccccag gtggggaggc 120
ttttcctctc tcctccctgg ccaatctgtt tgaggggggag gatggctccc tttcgccctc 180
accggctgat gccagtcgcc ctgctggccc aggcgatggg cgaccaaatc tgcgcatgaa 240
gttccagggc gccttccgca agggggtgcc caaccccatc gatctgctgg agtccaccct 300
atatgagtcc tcggtggtgc ctgggcccaa gaaagcaccc atggactcac tgtttgacta 360
cggcacctat cgtcaccact ccagtgacaa caagaggtgg aggaagaaga tcatagagaa 420
gcagccgcag agccccaaag cccctgcccc tcagccgccc cccatcctca aagtcttcaa 480
ccggcctatc ctctttgaca tcgtgtcccg gggctccact gctgacctgg acgggctgct 540
cccattcttg ctgacccaca agaaacgcct aactgatgag gagtttcgag agccatctac 600
ggggaagacc tgcctgccca aggccttgct gaacctgagc aatggccgca acgacaccat 660
ccctgtgctg ctggacatcg cggagcgcac cggcaacatg agggagttca ttaactcgcc 720
cttccgtgac atctactatc gaggggagct gcccctgtcg ctggctgcct gcaccaacca 780
gccccacatt gtcaactacc tgacggagaa cccccacaag aaggcggaca tgcggcgcca 840
ggactcgcga ggcaacacag tgctgcatgc gctggtggcc attgctgaca acacccgtga 900
gaacaccaag tttgttacca agatgtacga cctgctgctg ctcaagtgtg cccgcctctt 960
ccccgacagc aacctggagg ccgtgctcaa caacgacggc ctctcgcccc tcatgatggc 1020
tgccaagacg ggcaagattg ggaaccgcca cgagatgctg gctgtggagc ccatcaatga 1080
actgctgcgg gacaagtggc gcaagttcgg ggccgtctcc ttctacatca acgtggtctc 1140
ctacctgtgt gccatggtca tcttcactct caccgcctac taccagccgc tggagggcac 1200
accgccgtac ccttaccgca ccacggtgga ctacctgcgg ctggctggcg aggtcattac 1260
gctcttcact ggggtcctgt tcttcttcac caacatcaaa gacttgttca tgaagaaatg 1320
ccctggagtg aattctctct tcattgatgg ctccttccag ctgctctact tcatctactc 1380
tgtcctggtg atcgtctcag cagccctcta cctggcaggg atcgaggcct acctggccgt 1440
gatggtcttt gccctggtcc tgggctggat gaatgcccct tacttcaccc gtgggctgaa 1500
gctgacgggg acctatagca tcatgatcca gaagattctc ttcaaggacc ttttccgatt 1560
cctgctcgtc tacttgctct tcatgatcgg ctacgcttca gccctggtct ccctcctgaa 1620
cccgtgtgcc aacatgaagg tgtgcaatga ggaccagacc aactgcacag tgcccactta 1680

cccctcgtgc cgtgacagcg agaccttcag caccttcctc ctggacctgt ttaagctgac 1740
catcggcatg ggcgacctgg agatgctgag cagcaccaag taccccgtgg tcttcatcat 1800
cctgctggtg acctacatca tcctcacctt tgtgctgctc ctcaacatgc tcattgccct 1860
catgggcgag acagtgggcc aggtctccaa ggagagcaag cacatctgga agctgcagtg 1920
ggccaccacc atcctggaca ttgagcgctc cttccccgta ttcctgagga aggccttccg 1980
ctctggggag atggtcaccg tgggcaagag ctcggacggc actcctgacc gcaggtggtg 2040
cttcagggtg gatgaggtga actggtctca ctggaaccag aacttgggca tcatcaacga 2100
ggacccgggc aagaatgaga cctaccagta ttatggcttc tcgcataccg tgggccgcct 2160
ccgcagggat cgctggtcct cggtggtacc ccgcgtggtg gaactgaaca agaactcgaa 2220
cccggacgag gtggtggtgc ctctggacag catggggaac ccccgctgcg atggccacca 2280
gcagggttac ccccgcaagt ggaggactga tgacgccccg ctctagggac tgcagcccag 2340
ccccagcttc tctgcccact catttctagt ccagccgcat ttcagcagtg ccttctgggg 2400
tgtcccccca caccctgctt tggccccaga ggcgagggac cagtggaggt gccagggagg 2460
ccccaggacc ctgtggtccc ctggctctgc ctccccaccc tggggtgggg gctcccggcc 2520
acctgtcttg ctcctatgga gtcacataag ccaacgccag agcccctcca cctcaggccc 2580
cagcccctgc ctctccatta tttatttgct ctgctctcag gaagcgacgt gacccctgcc 2640
ccagctggaa cctggcagag gccttaggac cccgttccaa gtgcactgcc cggccaagcc 2700
ccagcctcag cctgcgcctg agctgcatgc gccaccattt ttggcagcgt ggcagctttg 2760
caaggggctg gggccctcgg cgtggggcca tgccttctgt gtgttctgta gtgtctggga 2820
tttgccggtg ctcaataaat gtttattcat tgacggtgga aaaaaaaaaa a 2871

<210> 4
<211> 3059
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 4

atggcggatt ccagcgaagg cccccgcgcg gggcccgggg aggtggctga gctccccggg 60
gatgagagtg gcaccccagg cgatgggcga ccaaatctgc gcatgaagtt ccagggcgcc 120
ttccgcaagg gggtgcccaa ccccatcgat ctgctggagt ccaccctata tgagtcctcg 180
gtggtgcctg ggcccaagaa agcacccatg gactcactgt ttgactacgg cacctatcgt 240
caccactcca gtgacaacaa gaggtggagg aagaagatca tagagaagca gccgcagagc 300
cccaaagccc ctgcccctca gccgcccccc atcctcaaag tcttcaaccg gcctatcctc 360
tttgacatcg tgtcccgggg ctccactgct gacctggacg ggctgctccc attcttgctg 420
acccacaaga aacgcctaac tgatgaggag tttcgagagc catctacggg gaagacctgc 480
ctgcccaagg ccttgctgaa cctgagcaat ggccgcaacg acaccatccc tgtgctgctg 540
gacatcgcgg agcgcaccgg caacatgagg gagttcatta actcgccctt ccgtgacatc 600
tactatcgag gtcagacagc cctgcacatc gccattgagc gtcgctgcaa acactacgtg 660
gaacttctcg tggcccaggg agctgatgtc cacgcccagg cccgtgggcg cttcttccag 720
cccaaggatg agggggcta cttctacttt ggggagctgc ccctgtcgct ggctgcctgc 780
accaaccagc cccacattgt caactacctg acggagaacc cccacaagaa ggcggacatg 840

cggcgccagg actcgcgagg caacacagtg ctgcatgcgc tggtggccat tgctgacaac 900
acccgtgaga acaccaagtt tgttaccaag atgtacgacc tgctgctgct caagtgtgcc 960
cgcctcttcc ccgacagcaa cctggaggcc gtgctcaaca acgacggcct ctcgcccctc 1020
atgatggctg ccaagacggg caagattggg atctttcagc acatcatccg gcgggaggtg 1080
acggatgagg acacacggca cctgtcccgc aagttcaagg actgggccta tgggccagtg 1140
tattcctcgc tttatgacct ctcctccctg gacacgtgtg gggaagaggc ctccgtgctg 1200
gagatcctgg tgtacaacag caagattgag aaccgccacg agatgctggc tgtggagccc 1260
atcaatgaac tgctgcggga caagtggcgc aagttcgggg ccgtctcctt ctacatcaac 1320
gtggtctcct acctgtgtgc catggtcatc ttcactctca ccgcctacta ccagccgctg 1380
gagggcacac cgccgtaccc ttaccgcacc acggtggact acctgcggct ggctggcgag 1440
gtcattacgc tcttcactgg ggtcctgttc ttcttcacca acatcaaaga cttgttcatg 1500
aagaaatgcc ctggagtgaa ttctctcttc attgatggct ccttccagct gctctacttc 1560
atctactctg tcctggtgat cgtctcagca gccctctacc tggcagggat cgaggcctac 1620
ctggccgtga tggtctttgc cctggtcctg ggctggatga atgcccttta cttcacccgt 1680
gggctgaagc tgacggggac ctatagcatc atgatccaga agattctctt caaggacctt 1740
ttccgattcc tgctcgtcta cttgctcttc atgatcggct acgcttcagc cctggtctcc 1800
ctcctgaacc cgtgtgccaa catgaaggtg tgcaatgagg accagaccaa ctgcacagtg 1860
cccacttacc cctcgtgccg tgacagcgag accttcagca ccttcctcct ggacctgttt 1920
aagctgacca tcggcatggg cgacctggag atgctgagca gcaccaagta ccccgtggtc 1980
ttcatcatcc tgctggtgac ctacatcatc ctcacctttg tgctgctcct caacatgctc 2040
attgccctca tgggcgagac agtgggccag gtctccaagg agagcaagca catctggaag 2100
ctgcagtggg ccaccaccat cctggacatt gagcgctcct tccccgtatt cctgaggaag 2160
gccttccgct ctggggagat ggtcaccgtg ggcaagagct cggacggcac tcctgaccgc 2220
aggtggtgct tcagggtgga tgaggtgaac tggtctcact ggaaccagaa cttgggcatc 2280
atcaacgagg acccgggcaa gaatgagacc taccagtatt atggcttctc gcataccgtg 2340
ggccgcctcc gcagggatcg ctggtcctcg gtggtacccc gcgtggtgga actgaacaag 2400
aactcgaacc cggacgaggt ggtggtgcct ctggacagca tggggaaccc ccgctgcgat 2460
ggccaccagc agggttaccc ccgcaagtgg aggactgatg acgccccgct ctagggactg 2520
cagcccagcc ccagcttctc tgcccactca tttctagtcc agccgcattt cagcagtgcc 2580
ttctggggtg tccccccaca ccctgctttg gccccagagg cgagggacca gtggaggtgc 2640
cagggaggcc ccaggaccct gtggtcccct ggctctgcct ccccaccctg gggtgggggc 2700
tcccggccac ctgtcttgct cctatggagt cacataagcc aacgccagag cccctccacc 2760
tcaggcccca gcccctgcct ctccattatt tatttgctct gctctcagga agcgacgtga 2820
cccctgcccc agctggaacc tggcagaggc cttaggaccc cgttccaagt gcactgcccg 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(Homo sapiens)

<400> 5

gctgagcagt gcagacgggc ctggggcagg catggcggat tccagcgaag gcccccgcgc 60
ggggcccggg gaggtggctg agctccccgg ggatgagagt ggcaccccag gtggggaggc 120
ttttcctctc tcctccctgg ccaatctgtt tgagggggag gatggctccc tttcgccctc 180
accggctgat gccagtcgcc ctgctggccc aggcgatggg cgaccaaatc tgcgcatgaa 240
gttccagggc gccttccgca agggggtgcc caaccccatc gatctgctgg agtccaccct 300
atatgagtcc tcggtggtgc ctgggcccaa gaaagcaccc atggactcac tgtttgacta 360
cggcacctat cgtcaccact ccagtgacaa caagaggtgg aggaagaaga tcatagagaa 420
gcagccgcag agccccaaag cccctgcccc tcagccgccc cccatcctca aagtcttcaa 480
ccggcctatc ctctttgaca tcgtgtcccg gggctccact gctgacctgg acgggctgct 540
cccattcttg ctgacccaca agaaacgcct aactgatgag gagtttcgag agccatctac 600
ggggaagacc tgcctgccca aggccttgct gaacctgagc aatggccgca acgacaccat 660
ccctgtgctg ctggacatcg cggagcgcac cggcaacatg agggagttca ttaactcgcc 720
cttccgtgac atctactatc gaggggagct gcccctgtcg ctggctgcct gcaccaacca 780
gccccacatt gtcaactacc tgacggagaa cccccacaag aaggcggaca tgcggcgcca 840
ggactcgcga ggcaacacag tgctgcatgc gctggtggcc attgctgaca acacccgtga 900
gaacaccaag tttgttacca agatgtacga cctgctgctg ctcaagtgtg cccgcctctt 960
ccccgacagc aacctggagg ccgtgctcaa caacgacggc ctctcgcccc tcatgatggc 1020
tgccaagacg ggcaagattg ggatctttca gcacatcatc cggcgggagg tgacggatga 1080
ggacacacgg cacctgtccc gcaagttcaa 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 gccatggtca tcttcactct caccgcctac taccagccgc tggagggcac 1380
accgccgtac ccttaccgca ccacggtgga ctacctgcgg ctggctggcg aggtcattac 1440
gctcttcact ggggtcctgt tcttcttcac caacatcaaa gacttgttca tgaagaaatg 1500
ccctggagtg aattctctct tcattgatgg ctccttccag ctgctctact tcatctactc 1560
tgtcctggtg atcgtctcag cagccctcta cctggcaggg atcgaggcct acctggccgt 1620
gatggtcttt gccctggtcc tgggctggat gaatgccctt tacttcaccc gtgggctgaa 1680
gctgacgggg acctatagca tcatgatcca gaagattctc ttcaaggacc ttttccgatt 1740
cctgctcgtc tacttgctct tcatgatcgg ctacgcttca gccctggtct ccctcctgaa 1800
cccgtgtgcc aacatgaagg tgtgcaatga ggaccagacc aactgcacag tgcccactta 1860
cccctcgtgc cgtgacagcg agaccttcag caccttcctc ctggacctgt ttaagctgac 1920
catcggcatg ggcgacctgg agatgctgag cagcaccaag taccccgtgg tcttcatcat 1980
cctgctggtg acctacatca tcctcacctt tgtgctgctc ctcaacatgc tcattgccct 2040
catgggcgag acagtgggcc aggtctccaa ggagagcaag cacatctgga agctgcagtg 2100
ggccaccacc atcctggaca ttgagcgctc cttccccgta ttcctgagga aggccttccg 2160

ctctggggag atggtcaccg tgggcaagag ctcggacggc actcctgacc gcaggtggtg 2220
cttcagggtg gatgaggtga actggtctca ctggaaccag aacttgggca tcatcaacga 2280
ggacccgggc aagaatgaga cctaccagta ttatggcttc tcgcataccg tgggccgcct 2340
ccgcagggat cgctggtcct cggtggtacc ccgcgtggtg gaactgaaca agaactcgaa 2400
cccggacgag gtggtggtgc ctctggacag catggggaac ccccgctgcg atggccacca 2460
gcagggttac ccccgcaagt ggaggactga tgacgccccg ctctagggac tgcagcccag 2520
ccccagcttc tctgcccact catttctagt ccagccgcat ttcagcagtg ccttctgggg 2580
tgtcccccca caccctgctt tggccccaga ggcgagggac cagtggaggt gccagggagg 2640
ccccaggacc ctgtggtccc ctggctctgc ctccccaccc tggggtgggg gctcccggcc 2700
acctgtcttg ctcctatgga gtcacataag ccaacgccag agcccctcca cctcaggccc 2760
cagcccctgc ctctccatta tttatttgct 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> 反义寡核苷酸
<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

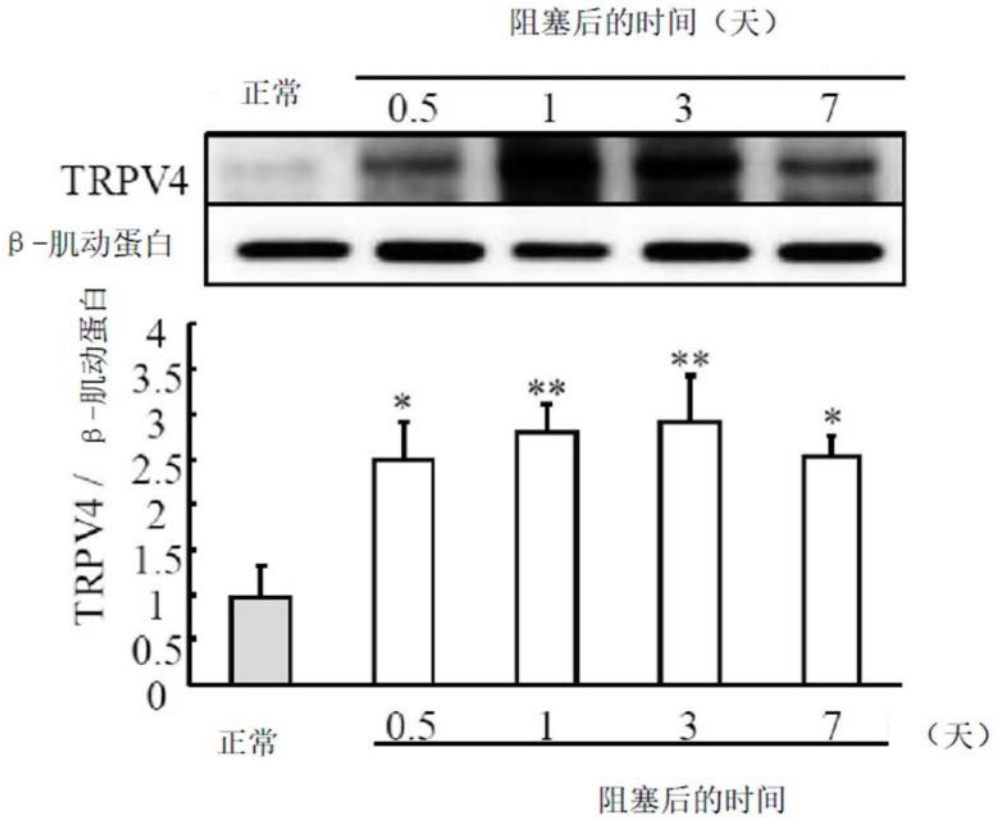

阻塞后的时间（天）
正常
0.5
1
3
7
TRPV4
β-肌动蛋白
TRPV4 / β-肌动蛋白
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
*
**
**
*
正常
0.5
1
3
7
（天）
阻塞后的时间

图1

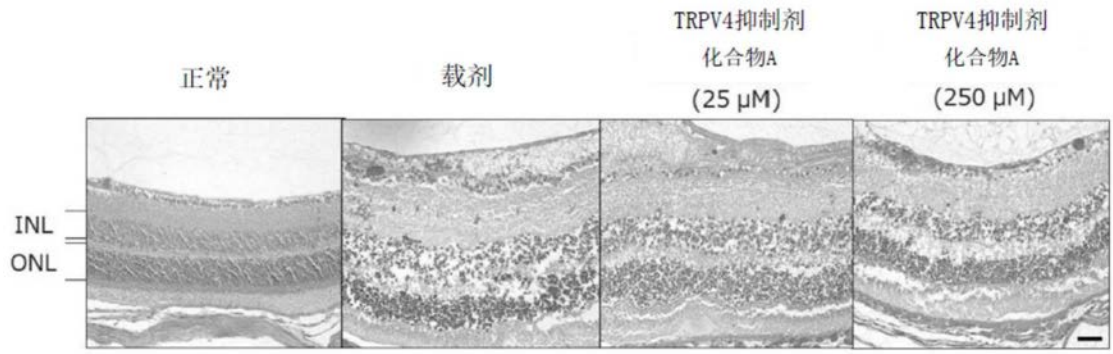

正常
载剂
TRPV4抑制剂
化合物A
(25 μM)
TRPV4抑制剂
化合物A
(250 μM)
INL
ONL

图2

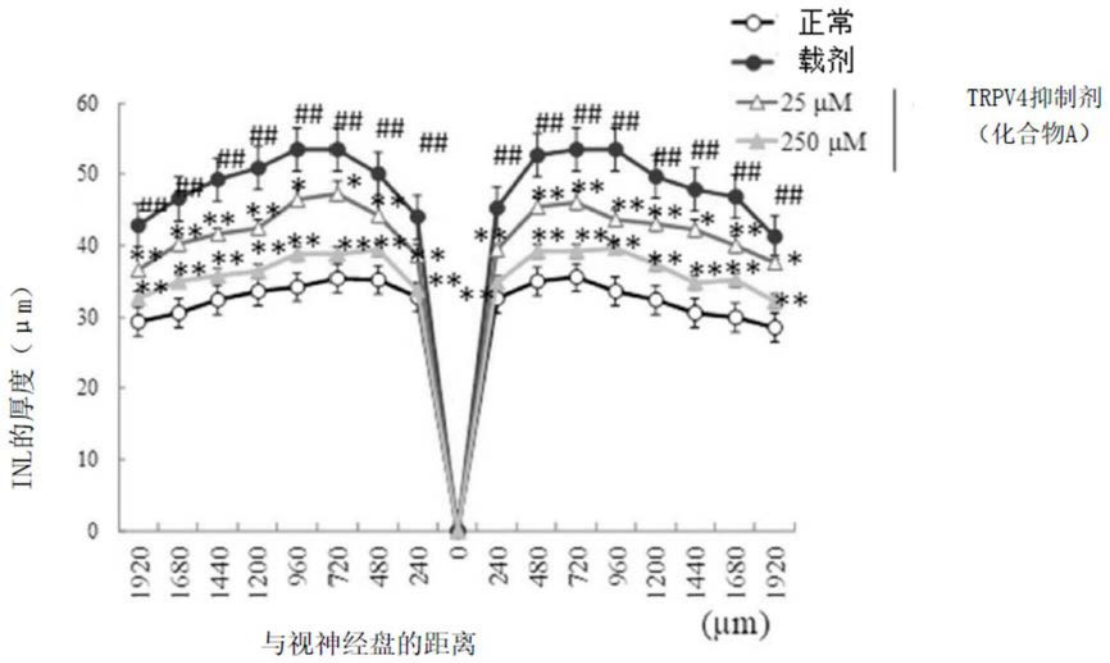

正常
载剂
25 μM
250 μM
TRPV4抑制剂
（化合物A）
INL的厚度（μm）
60
50
40
30
20
10
0
1920
1680
1440
1200
960
720
480
240
0
240
480
720
960
1200
1440
1680
1920
(μm)
与视神经盘的距离

图3

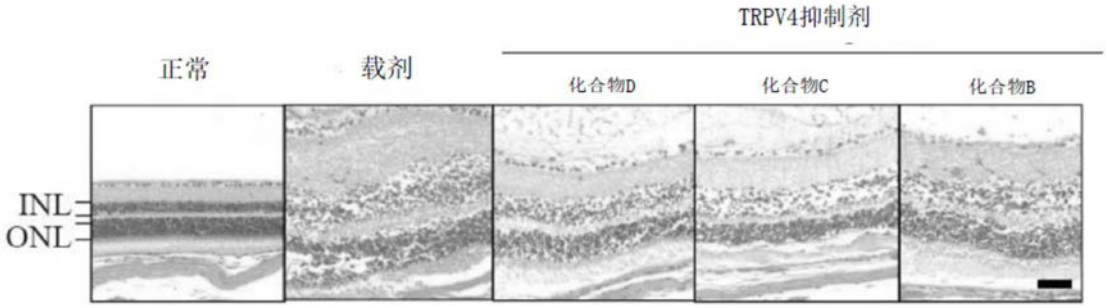

TRPV4抑制剂
正常
载剂
化合物D
化合物C
化合物B
INL
ONL

图4

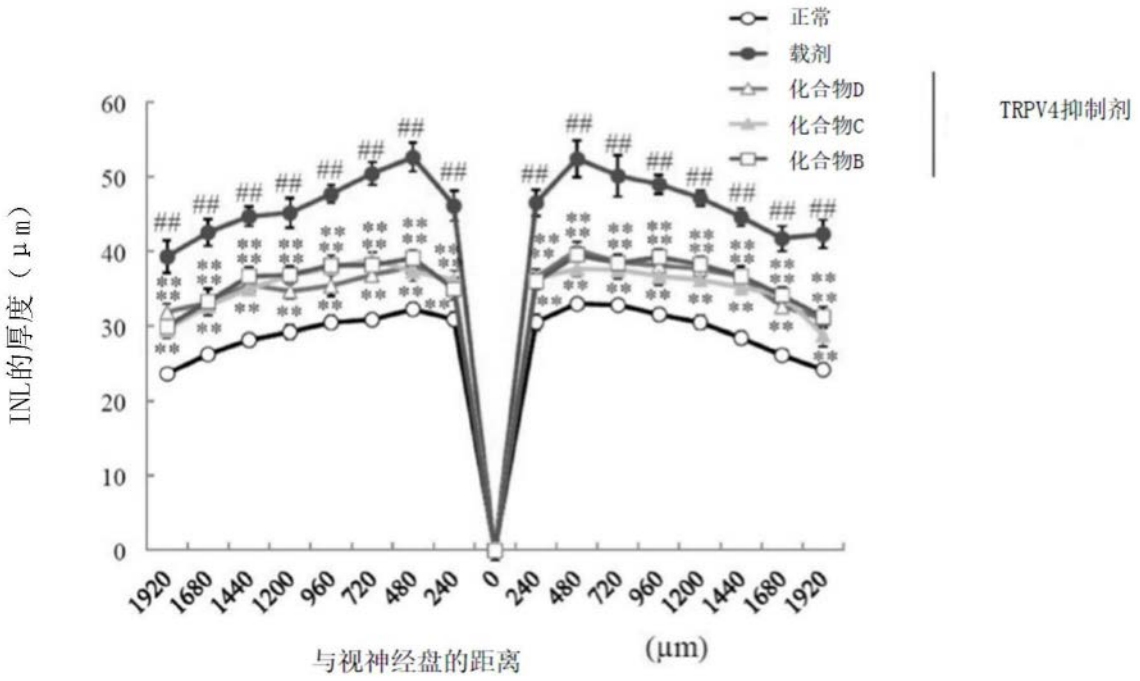

正常
载剂
化合物D
化合物C
化合物B
TRPV4抑制剂
INL的厚度（μm）
60
50
40
30
20
10
0
1920
1680
1440
1200
960
720
480
240
0
240
480
720
960
1200
1440
1680
1920
与视神经盘的距离
(μm)

图5

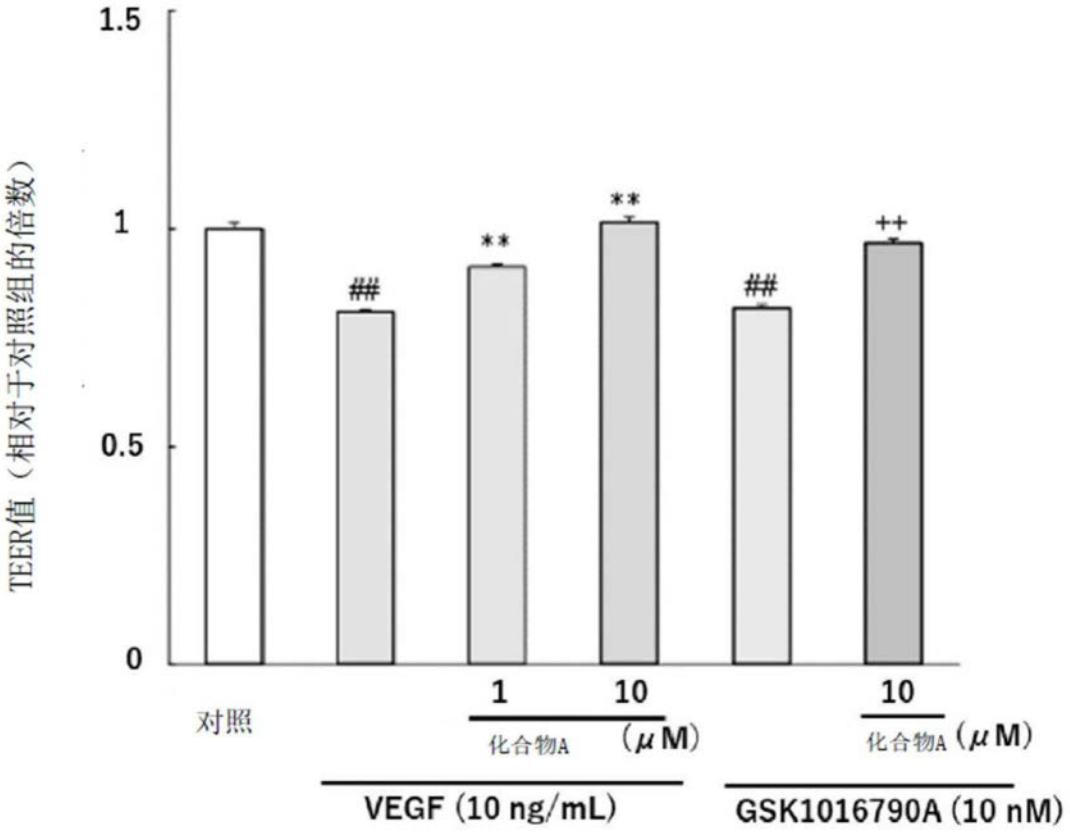

TEER值（相对于对照组的倍数）
1.5
1
0.5
0
对照
1
10
化合物A (μM)
10
化合物A (μM)
VEGF (10 ng/mL)
GSK1016790A (10 nM)

图6

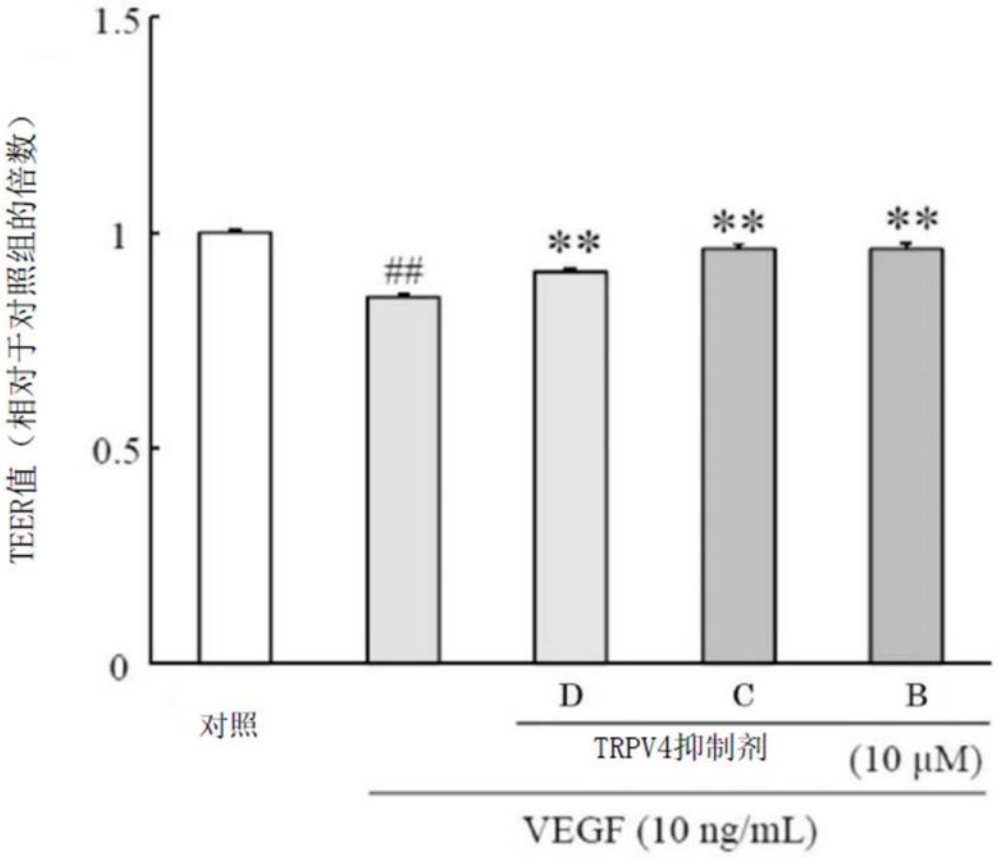


图7

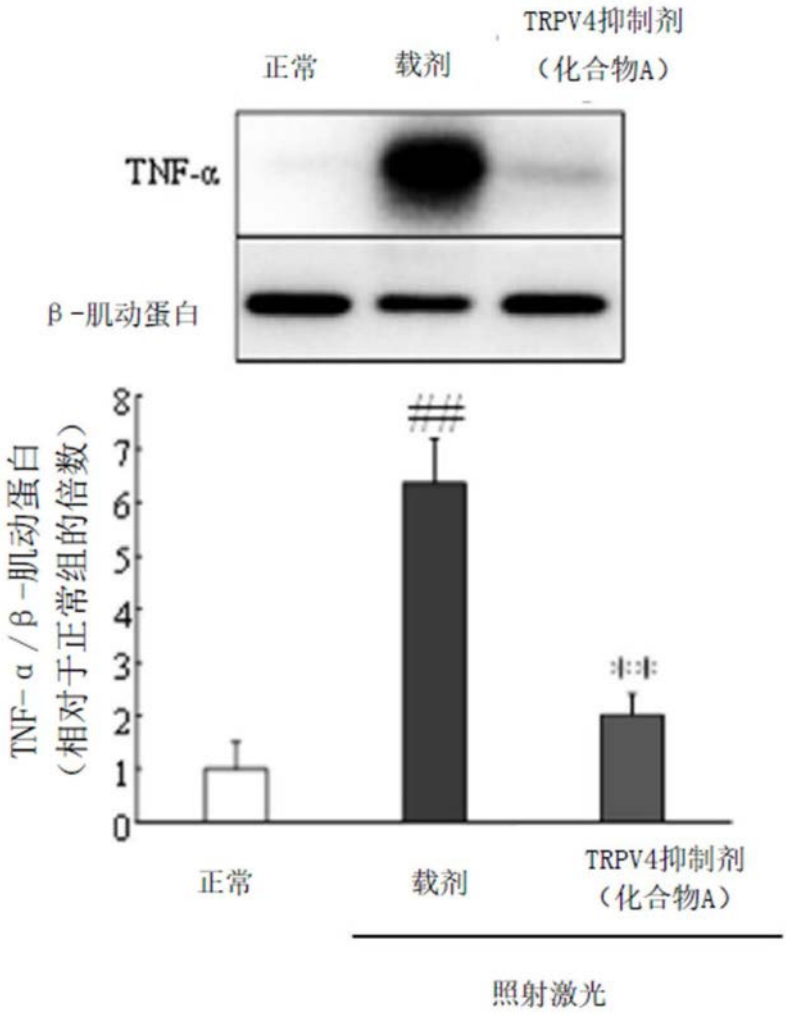

正常
载剂
TRPV4抑制剂
（化合物A）
TNF-α
β-肌动蛋白
TNF-α/β-肌动蛋白
（相对于正常组的倍数）
0
1
2
3
4
5
6
7
8
正常
载剂
TRPV4抑制剂
（化合物A）
照射激光

图8

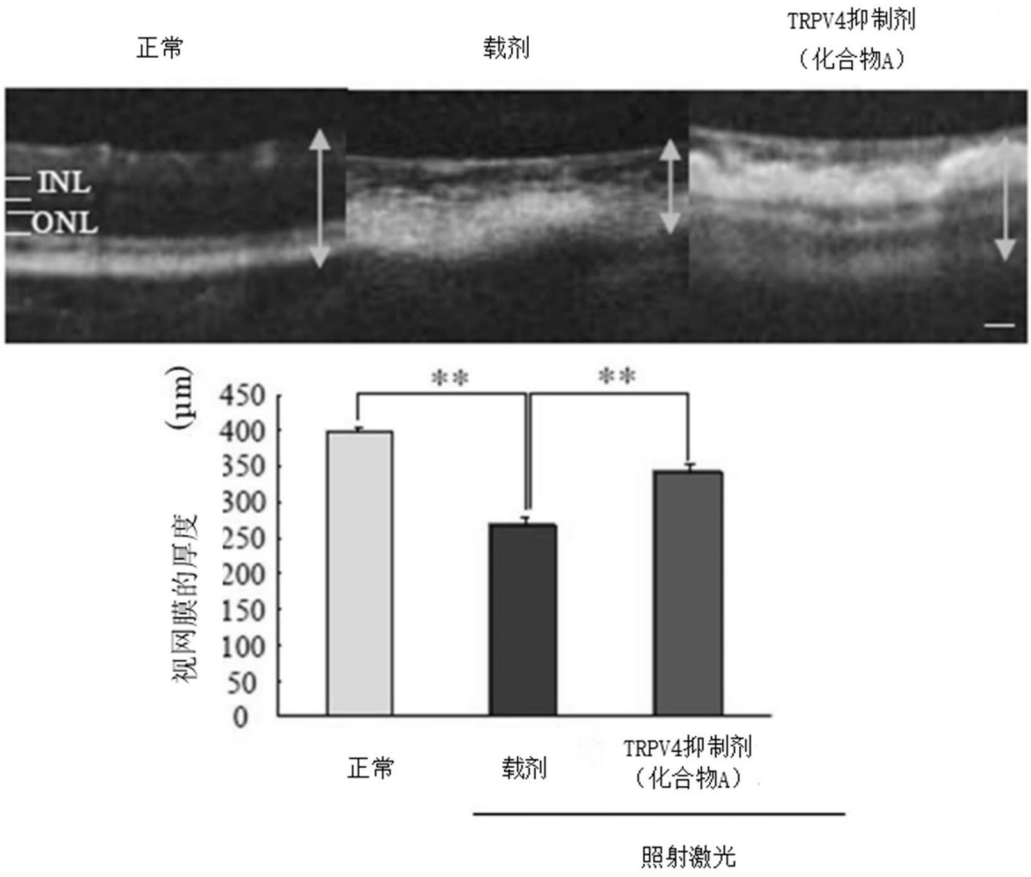

正常
载剂
TRPV4抑制剂
（化合物A）
INL
ONL
视网膜的厚度 (μm)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
**
**
正常
载剂
TRPV4抑制剂
（化合物A）
照射激光

图9

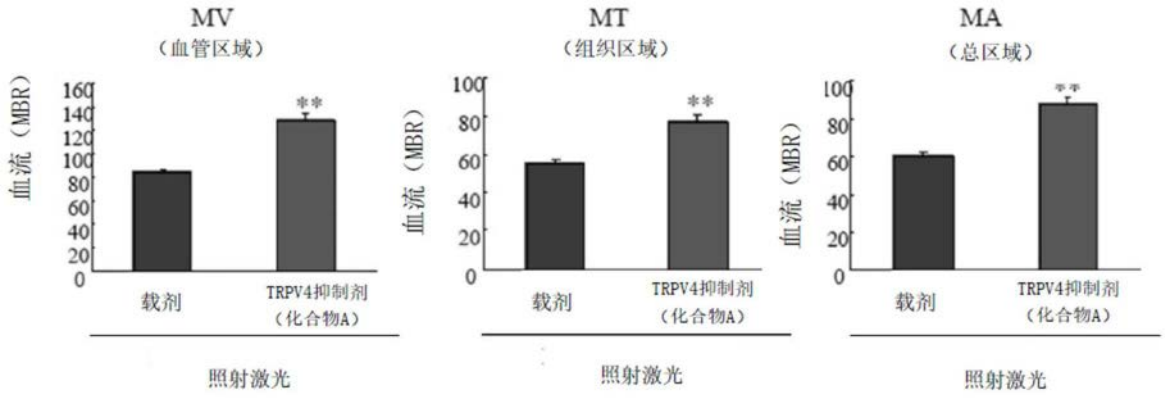

MV
（血管区域）
MT
（组织区域）
MA
（总区域）
血流（MBR）
160
140
120
100
80
60
40
20
0
**
载剂
TRPV4抑制剂
（化合物A）
照射激光

图10

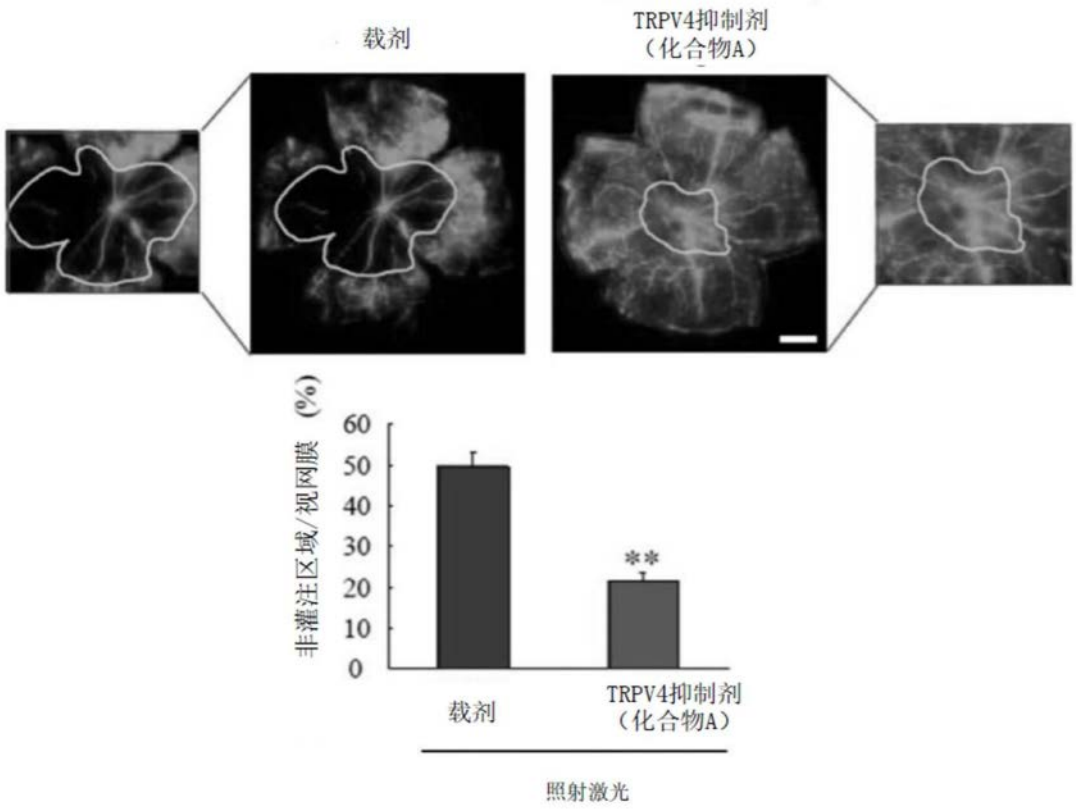

载剂
TRPV4抑制剂
（化合物A）
非灌注区域/视网膜（%）
60
50
40
30
20
10
0
**
载剂
TRPV4抑制剂
（化合物A）
照射激光

图11