202122395

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202122395 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：109129047　(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 26 日

(51)Int. Cl.：*C07D471/04 (2006.01)*　*A61K31/519 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)　*A61P31/12 (2006.01)*

(30)優先權：2019/08/28　美國　62/892,799

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

(72)發明人：維拉帕斯　阿潘德 VELAPARTHI, UPENDER (US)；歐森　理查　E OLSON, RICHARD E. (US)；達尼　奇坦　帕達美克 DARNE, CHETAN PADMAKAR (IN)；達斯古塔　畢瑞斯渥 DASGUPTA, BIRESHWAR (US)；沃利爾　賈亞庫瑪　聖卡拉 WARRIER, JAYAKUMAR SANKARA (IN)；瑞哈曼　哈斯拔 RAHAMAN, HASIBUR (IN)；傑拉格　帕薩達　瑞歐 JALAGAM, PRASADA RAO (IN)；羅伊　珊瑪雅 ROY, SAUMYA (IN)；格恩菲爾德　丹妮絲　C GRUNENFELDER, DENISE C. (US)

(74)代理人：陳長文

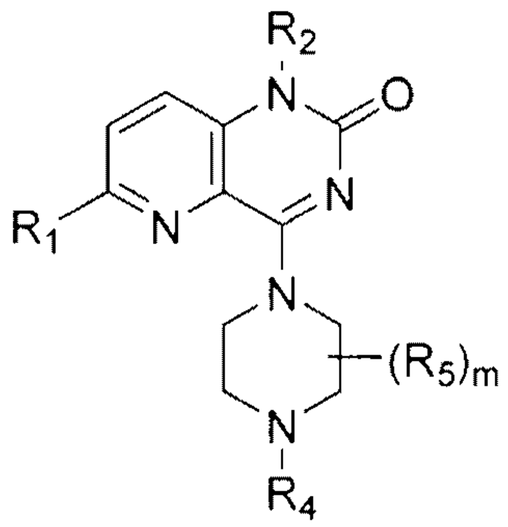
申請實體審查：無　申請專利範圍項數：28 項　圖式數：0　共 455 頁

(54)名稱

可作為 T 細胞活化劑之經取代吡啶并嘧啶酮基化合物

(57)摘要

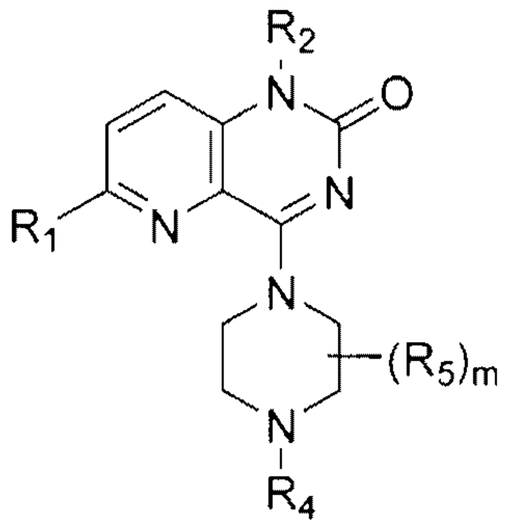
本發明揭示式(I)化合物：



(I)

或其鹽，其中：R_1、R_2、R_4、R_5 及 m 在本文中定義。亦揭示使用此類化合物抑制二醯基甘油激酶 α (DGKα)及二醯基甘油激酶 ζ (DGKζ)中之一或兩者之活性的方法，及包含此類化合物之醫藥組合物。此等化合物可用於治療病毒感染及增殖性病症，諸如癌症。

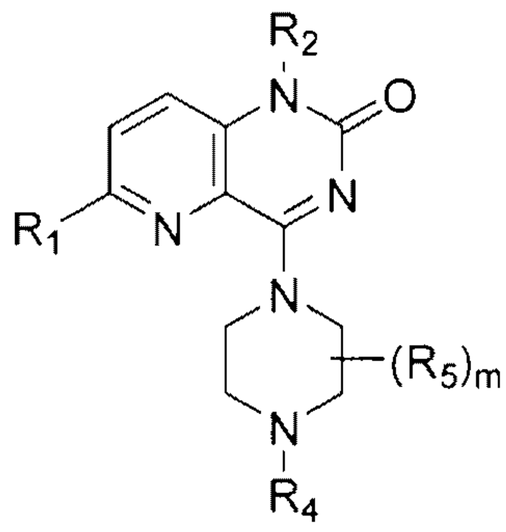
Disclosed are compounds of Formula (I):



(I)

or a salt thereof, wherein: R_1, R_2, R_4, R_5, and m are defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds to inhibit the activity of one or both of diacylglycerol kinase alpha (DGKα) and diacylglycerol kinase zeta (DGKζ), and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in the treatment of viral infections and proliferative disorders, such as cancer.

特徵化學式：



(I)

202122395

【發明摘要】

【中文發明名稱】

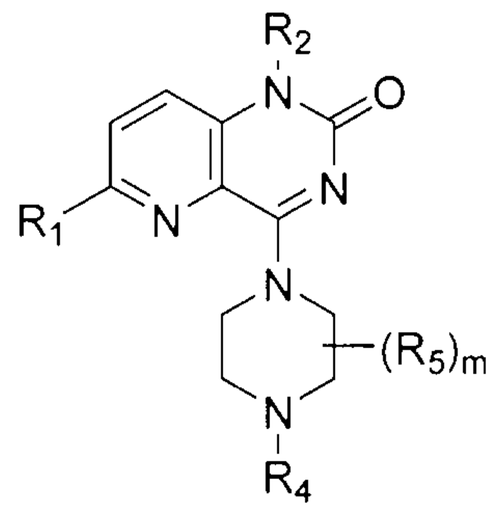
可作為T細胞活化劑之經取代吡啶并嘧啶酮基化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED PYRIDOPYRIMIDINONYL COMPOUNDS USEFUL AS T CELL ACTIVATORS

【中文】

本發明揭示式(I)化合物：

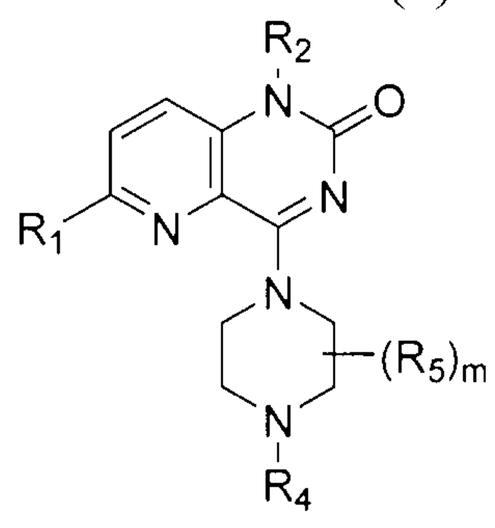


(I)

或其鹽，其中：R_1、R_2、R_4、R_5及m在本文中定義。亦揭示使用此類化合物抑制二醯基甘油激酶α (DGKα)及二醯基甘油激酶ζ (DGKζ)中之一或兩者之活性的方法，及包含此類化合物之醫藥組合物。此等化合物可用於治療病毒感染及增殖性病症，諸如癌症。

【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I):



(I)

or a salt thereof, wherein: R_1, R_2, R_4, R_5, and m are defined herein.

Also disclosed are methods of using such compounds to inhibit the activity of one or both of diacylglycerol kinase alpha (DGKα) and diacylglycerol kinase zeta (DGKζ), and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in the treatment of viral infections and proliferative disorders, such as cancer.

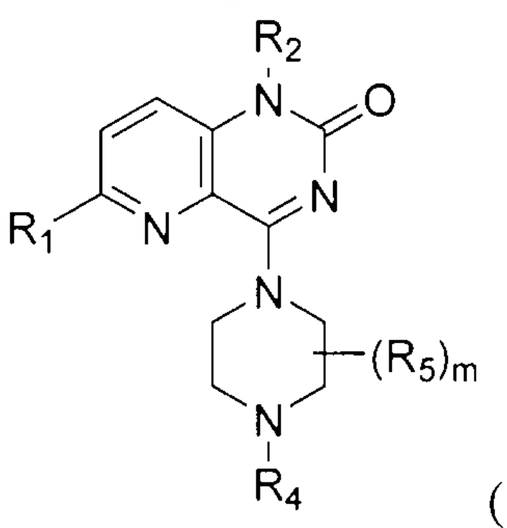
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

可作為T細胞活化劑之經取代吡啶并嘧啶酮基化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED PYRIDOPYRIMIDINONYL COMPOUNDS USEFUL AS T CELL ACTIVATORS

【技術領域】

【0001】本發明大體上係關於活化T細胞、促進T細胞增殖及/或展現抗腫瘤活性之經取代吡啶并嘧啶酮基化合物。本文提供經取代吡啶并嘧啶酮基化合物、包含此類化合物的組合物，及其使用方法。本發明進一步關於包含至少一種本發明化合物的醫藥組合物，其可用於治療諸如癌症之增殖性病症，及病毒感染。

【先前技術】

【0002】人類癌症隱藏許多基因及表觀遺傳變異，其產生可被免疫系統潛在識別之新抗原(Sjoblom等人, (2006) Science 314:268-74)。由T及B淋巴細胞構成之適應性免疫系統具有強大的抗癌潛能，廣泛能夠對不同腫瘤抗原起反應且具有敏銳特異性。另外，免疫系統展現相當大的可塑性及記憶分量。適應性免疫系統之所有此等特質之成功利用將使得免疫療法在所有癌症治療模態之間為獨特的。然而，儘管在臨床前模型及患者中觀測到針對癌症之內源免疫反應，但此反應的效率低，且已建立之癌症被免疫系統視為「自體」且被容忍。腫瘤可利用若干不同機制主動地破壞抗腫瘤免疫，促進此容忍狀態。此等機制包括功能異常T細胞信號傳導(Mizoguchi等人, (1992) Science 258:1795-98)、抑制性調控細胞

(Facciabene等人, (2012) Cancer Res. 72:2162-71)，及拉攏內源「免疫檢查點」，此用於下調適應性免疫反應強度且保護正常組織以防腫瘤躲避免疫摧毀而帶來的間接傷害(Topalian等人, (2012) Curr. Opin. Immunol. 24:1-6；Mellman等人(2011) Nature 480:480-489)。

【0003】二醯基甘油激酶(DGK)為脂質激酶，其介導二醯基甘油轉化為磷脂酸，藉此終止經由TCR信號傳導路徑傳播的T細胞功能。因此，DGK充當細胞內檢查點且預計抑制DGK可增強T細胞信號傳導途徑及T細胞活化。支持性證據包括基因剔除的DGKα或DGKζ小鼠模型，其展現出高反應T細胞表型及改善的抗腫瘤免疫活性(Riese M.J.等人，*Journal of Biological Chemistry*, (2011) 7: 5254-5265；Zha Y等人，*Nature Immunology*, (2006) 12:1343；Olenchock B.A.等人，(2006) 11: 1174-81)。另外，觀測到自人類腎細胞癌患者分離的腫瘤浸潤性淋巴球過度表現DGKα，導致T細胞功能被抑制(Prinz, P.U.等人，*J Immunology* (2012) 12:5990-6000)。因此，DGKα及DGKζ被視為癌症免疫療法之目標(Riese M.J.等人，*Front Cell Dev Biol.* (2016) 4: 108；Chen, S.S.等人，*Front Cell Dev Biol.* (2016) 4: 130；Avila-Flores, A.等人，*Immunology and Cell Biology* (2017) 95: 549-563；Noessner, E., *Front Cell Dev Biol.* (2017) 5: 16；Krishna, S.,等人，*Front Immunology* (2013) 4:178；Jing, W.等人，*Cancer Research* (2017) 77: 5676-5686。

【0004】仍需要可用作DGKα及DGKζ中之一或兩者之抑制劑的化合物。另外，仍需要可作為DGKα與DGKζ中之一或兩者之抑制劑的化合物，該等化合物對DGKα及DGKζ的選擇性超過其他二醯基甘油激酶、蛋白激酶及/或其他脂質激酶。

【0005】因此，在恢復T細胞活化、降低抗原臨限值、增強抗腫瘤功能及/或克服一或多種內源免疫檢查點(諸如PD-1、LAG-3及TGFβ)之抑制效應方面安全且有效的藥劑對於治療患有增殖性病症(諸如癌症)以及病毒感染之患者而言將具有重要的相加作用。

【發明內容】

【0006】申請人已發現具有DGKα及DGKζ中之一或兩者之抑制劑活性的化合物。另外，申請人已發現具有DGKα及DGKζ中之一或兩者之抑制劑活性且選擇性超過其他二醯基甘油激酶、蛋白激酶及/或其他脂質激酶的化合物。此等化合物適用作具有對於其可用藥性重要之所需穩定性、生物可用性、治療指數及毒性值之藥劑。

【0007】本發明提供式(I)之經取代吡啶并嘧啶酮基化合物，其適用作DGKα、DGKζ或DGKα及DGKζ之抑制劑，包括其鹽及前藥。

【0008】本發明亦提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑。

【0009】本發明亦提供一種治療與DGKα、DGKζ或DGKα及DGKζ活性有關之疾病或病症的方法，該方法包含向哺乳動物患者投與式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】本發明亦提供用於製備式(I)化合物及/或其鹽之方法及中間物。

【0011】本發明亦提供一種供療法中使用的式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0012】本發明亦提供式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療增殖性病症(諸如癌症)及病毒感染用的藥劑。

【0013】式(I)化合物及包含式(I)化合物的組合物可用於治療、預防或治癒病毒感染及各種增殖性病症，諸如癌症。包含此等化合物之醫藥組合物在多個治療領域中可用於治療、預防或減緩疾病或病症(諸如病毒感染及癌症)進展。

【0014】本發明之此等及其他特點隨著本發明繼續而將以擴展形式闡述。

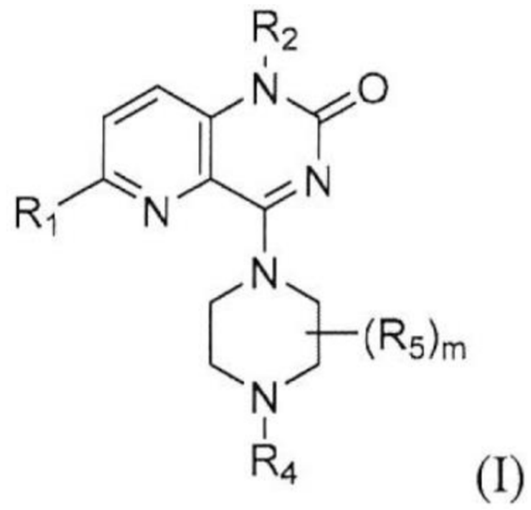
【實施方式】

【0015】

交叉參考

本申請案主張2019年8月28日申請之美國臨時申請案第62/892,799號之權利，其以全文引用之方式併入本文中。

【0016】本發明之第一態樣提供至少一種式(I)化合物：



(I)

或其鹽，其中：

R_1為H、F、Cl、Br、-CN、-OH、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷基、經零至4個R_{1a}取代之C_{3-4}環烷基、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_nR_e$或-$P(O)R_eR_e$；

各R_{1a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3或-NR_aR_a；

各R_a獨立地為H或C_{1-3}烷基；

各R_e獨立地為經零至4個R_{1a}取代之C_{3-4}環烷基或C_{1-3}烷基；

R_2為H、經零至4個R_{2a}取代之C_{1-3}烷基或經零至4個R_{2a}取代之C_{3-4}環烷基；

各R_{2a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、-O(C_{1-2}烷基)、C_{3-4}環烷基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基；

R_4為-CH_2R_{4a}、-$CH_2CH_2R_{4a}$、-$CH_2CHR_{4a}R_{4d}$、-$CHR_{4a}R_{4b}$或-$CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$；

R_{4a}及R_{4b}獨立地為：

(i) -CN或經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-6}烷基：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_2R_e$或-$NR_aS(O)_2R_e$；

(ii) C_{3-8}碳環基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羥基烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、-O(C_{1-4}羥基烷基)、-$O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、-$OCH_2CH{=}CH_2$、-$OCH_2C{\equiv}CH$、-C(O)($C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-C(O)O($C_{1-4}$烷　基)、-$NR_cR_c$、-$CH_2NR_aR_a$、-$NR_aS(O)_2$($C_{1-3}$烷　基)、-$NR_aC(O)$($C_{1-3}$烷　基)、-$(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷　基)、-P(O)($C_{1-3}$烷基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$環烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二甲基嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲基哌呾酮基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙醯基哌呾基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙醯基哌呾基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲氧基哌啶

基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(羥基哌啶基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(C_{3-6}環烷基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(甲基環丙基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$((乙氧基羰基)環丙基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(氧雜環丁烷基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(甲基氮雜環丁烷基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(四氫哌喃基)、-O(CR_xR_x)$_{1-2}$(嗎啉基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(噻唑基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基、二氧戊環基、吡咯啶酮基及R_d；或

(iii)經一個選自以下之環狀基團取代的C_{1-4}烷基：C_{3-6}環烷基、4員至10員雜環基、單環或雙環芳基或5員至10員雜芳基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)O$(C_{1-4}烷基)及C_{3-6}環烷基；

或R_{4a}與R_{4b}連同其所連接的碳原子一起形成各自經零至3個R_f取代的C_{3-6}環烷基或3員至6員雜環基；

各R_f獨立地為F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c或選自以下之環狀基團：C_{3-6}環烷基、3員至6員雜環基、苯基、單環雜芳基及雙環雜芳基，各環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基及-NR_cR_c；

R_{4c}為各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基：F、Cl、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN；

R_{4d}為-OCH_3；

各R_c獨立地為H或C_{1-2}烷基；

R_d為經零至1個選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、-CN、-CH_3及-OCH_3；

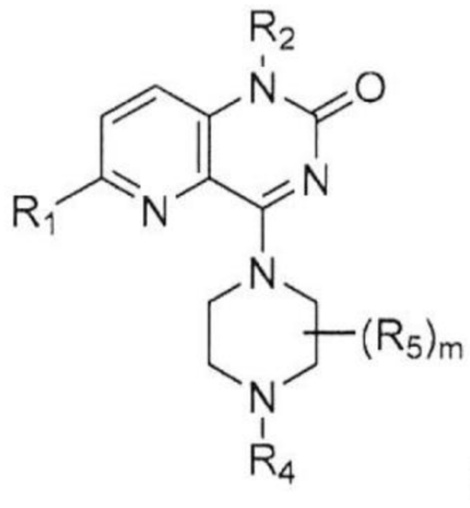
各R_5獨立地為-CN、經零至4個R_g取代之C_{1-6}烷基、經零至4個R_g取代之C_{2-4}烯基、經零至4個R_g取代之C_{2-4}炔基、經零至4個R_g取代之C_{3-4}環烷基、經零至4個R_g取代之苯基、經零至3個R_g取代之噁二唑基、經零至4個R_g取代之吡啶基、-$(CH_2)_{1-2}$(經零至4個R_g取代之4員至10員雜環基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$烷　基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$烷　基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、-C(O)($C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-C(O)O($C_{1-4}$烷基)、-C(O)O($C_{3-4}$環烷基)、-C(O)$NR_aR_a$或-C(O)$NR_a$($C_{3-4}$環烷基)；

各R_g獨立地為F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-O$(CH_2)_{1-2}$O(C_{1-2}烷基)或-NR_cR_c；

m為零、1、2或3；及

n為零、1或2。

【0017】本發明之第二態樣提供至少一種式(I)化合物：



(I)

或其鹽，其中：

R_1為H、F、Cl、Br、-CN、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷基、經零至4個R_{1a}取代之C_{3-4}環烷基、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-

$S(O)_nR_e$或-$P(O)R_eR_e$；

各R_{1a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3或-NR_aR_a；

各R_a獨立地為H或C_{1-3}烷基；

各R_e獨立地為經零至4個R_{1a}取代之C_{3-4}環烷基或C_{1-3}烷基；

R_2為H、經零至4個R_{2a}取代之C_{1-3}烷基或經零至4個R_{2a}取代之C_{3-4}環烷基；

各R_{2a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、-O(C_{1-2}烷基)、C_{3-4}環烷基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基；

R_4為-CH_2R_{4a}、-$CH_2CH_2R_{4a}$、-$CH_2CHR_{4a}R_{4d}$、-$CHR_{4a}R_{4b}$或-$CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$；

R_{4a}及R_{4b}獨立地為：

(i)經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-6}烷基：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_2R_e$或-$NR_aS(O)_2R_e$；

(ii) C_{3-6}環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羥基烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、-O(C_{1-4}羥基烷基)、-$O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、-$OCH_2CH{=}CH_2$、-$OCH_2C{\equiv}CH$、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$P(O)(C_{1-3}$烷基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$環烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷

基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d；或

(iii)經一個環狀基團取代的C_{1-4}烷基，該環狀基團選自C_{3-6}環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、$-NR_aC(O)$(C_{1-3}烷基)、$-NR_aC(O)O$(C_{1-4}烷基)及C_{3-6}環烷基；

或R_{4a}與R_{4b}連同其所連接的碳原子一起形成各自經零至3個R_f取代的C_{3-6}環烷基或3員至6員雜環基；

各R_f獨立地為F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$或選自以下之環狀基團：C_{3-6}環烷基、3員至6員雜環基、苯基、單環雜芳基及雙環雜芳基，各環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基及$-NR_cR_c$；

R_{4c}為各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基：F、Cl、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN；

R_{4d}為$-OCH_3$；

各R_c獨立地為H或C_{1-2}烷基；

R_d為經零至1個選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、-CN、$-CH_3$及$-OCH_3$；

各R_5獨立地為-CN、經零至4個R_g取代之C_{1-6}烷基、經零至4個R_g取代之C_{2-4}烯基、經零至4個R_g取代之C_{2-4}炔基、經零至4個R_g取代之C_{3-4}環烷基、經零至4個R_g取代之苯基、經零至3個R_g取代之噁二唑基、經零至4個

R_g取代之吡啶基、-$(CH_2)_{1-2}$(經零至4個R_g取代之4員至10員雜環基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$烷　基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$烷　基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$C(O)O(C_{3-4}$環烷基)、-$C(O)NR_aR_a$或-$C(O)NR_a(C_{3-4}$環烷基)；

各R_g獨立地為F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)或-NR_cR_c；

m為零、1、2或3；及

n為零、1或2。

【0018】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為H、F、Cl、Br、-CN、-OH、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷基、經零至3個R_{1a}取代之環丙基、經零至3個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_nCH_3$或-$P(O)(CH_3)_2$；R_2為H或經零至2個R_{2a}取代之C_{1-2}烷基；各R_{2a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、-O(C_{1-2}烷基)、環丙基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基；R_{4a}及R_{4b}獨立地為：(i) -CN或獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-4}烷基：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基及-NR_aR_a；(ii) C_{3-6}碳環基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-2}羥基烷基、-$CH_2NR_aR_a$、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷　基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)O(C_{1-2}$烷　基)、$C_{1-4}$烷　氧　基　、-$O(C_{1-4}$羥基烷基)、-$O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、$C_{1-3}$氰基烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、-$OCH_2CH{=}CH_2$、-$OCH_2C{\equiv}CH$、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷　基)、-$NR_cR_c$、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷　基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷　基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷　基)、-$P(O)(C_{1-2}$烷　基$)_2$、-

$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$環烷基)、-CR_xR_x(嗎啉基)、-CR_xR_x(二氟嗎啉基)、-CR_xR_x(二甲基嗎啉基)、-CR_xR_x(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、-CR_xR_x(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、-CR_xR_x(甲基哌咁酮基)、-CR_xR_x(乙醯基哌咁基)、-CR_xR_x(哌啶基)、-CR_xR_x(二氟哌啶基)、-CR_xR_x(甲氧基哌啶基)、-CR_xR_x(羥基哌啶基)、-$O(CH_2)_{0-2}(C_{3-4}$環烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基環丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$((乙氧基羰基)環丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(氧雜環丁烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基氮雜環丁烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(四氫哌喃基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(噻唑基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、二氧戊環基、吡咯啶酮基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d；或(iii)經一個環狀基團取代之C_{1-3}烷基，該環狀基團選自C_{3-6}環烷基、4員至10員雜環基、苯基及雜芳基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-4}環烷基；或R_{4a}與R_{4b}連同其所連接的碳原子一起形成各自經零至3個R_f取代的C_{3-6}環烷基或3員至6員雜環基；各R_f獨立地為F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$或選自以下之環狀基團：C_{3-6}環烷基、3員至6員雜環基、苯基、單環雜芳基及雙環雜芳基，各環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及$-NR_cR_c$；R_{4c}為各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基：F、Cl、-

OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN；各R_5獨立地為-CN、經零至4個R_g取代之C_{1-5}烷基、經零至4個R_g取代之C_{2-3}烯基、經零至4個R_g取代之C_{2-3}炔基、經零至4個R_g取代之C_{3-4}環烷基、經零至3個R_g取代之苯基、經零至3個R_g取代之噁二唑基、經零至3個R_g取代之吡啶基、-$(CH_2)_{1-2}$(經零至4個R_g取代之4員至10員雜環基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$C(O)O(C_{3-4}$環烷基)、-$C(O)NR_aR_a$或-$C(O)NR_a(C_{3-4}$環烷基)；

各R_x獨立地為H或-CH_3；及m為1、2或3。

【0019】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為H、F、Cl、Br、-CN、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷基、經零至3個R_{1a}取代之環丙基、經零至3個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_nCH_3$或-$P(O)(CH_3)_2$；各R_{1a}獨立地為F、Cl或-CN；各R_a獨立地為H或C_{1-3}烷基；R_2為H或經零至2個R_{2a}取代之C_{1-2}烷基；各R_{2a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、-$O(C_{1-2}$烷基)、環丙基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基；R_{4a}及R_{4b}獨立地為：(i)獨立地選自以下之零至4個取代基取代的C_{1-4}烷基：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基及-NR_aR_a；(ii) C_{3-6}環烷基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-CH_2OH、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、-$O(C_{1-4}$羥基烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-

$P(O)(C_{1-2}$烷基$)_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基$)$、$-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$環烷基$)$、$-O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d；或(iii)經一個選自C_{3-6}環烷基、雜環基、苯基及雜芳基之環狀基團取代的C_{1-3}烷基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基$)$、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基$)$、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基$)$及C_{3-4}環烷基；或R_{4a}與R_{4b}連同其所連接的碳原子一起形成各自經零至3個R_f取代的C_{3-6}環烷基或3員至6員雜環基；各R_f獨立地為F、Cl、Br、-OH、-CN、=O、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$或選自C_{3-6}環烷基、3員至6員雜環基、苯基、單環雜芳基及雙環雜芳基之環狀基團，各環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及$-NR_cR_c$；R_{4c}為各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基：F、Cl、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN；各R_5獨立地為-CN、經零至4個R_g取代之C_{1-5}烷基、經零至4個R_g取代之C_{2-3}烯基、經零至4個R_g取代之C_{2-3}炔基、經零至4個R_g取代之C_{3-4}環烷基、經零至3個R_g取代之苯基、經零至3個R_g取代之喔二唑基、經零至3個R_g取代之吡啶基、$-(CH_2)_{1-2}$(經零至4個R_g取代之雜環基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$烷基$)$、$-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$烷基$)$、$-C(O)(C_{1-4}$烷基$)$、$-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$烷基$)$、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基$)$、$-C(O)O(C_{3-4}$環烷基$)$、$-C(O)NR_aR_a$或$-C(O)NR_a(C_{3-4}$環

烷基)；及m為1、2或3。

【0020】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為Cl或-CN；R_2為-CH_3；R_4為-CH_2R_{4a}或-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為環丙基、環丁基、環己基、雙環[1.1.1]戊基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基或側氧基二氫苯并[d]噁唑基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、-OCH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2(環丙基)及環丙基；R_{4b}為：(i) -CH_3及-CH_2CH_3；或(ii)苯基、異噁唑基、噁二唑基或噻唑基，各自經零至3個獨立地選自F、Cl、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CF_3、-OCF_3及環丙基之取代基取代；各R_5獨立地為-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH或-CH_2OCH_3；且m為2。

【0021】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為Cl、-CN、-OH、-CHF_2、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCHF_2$、-$OCH_2CH_2OCH_3$或-$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$；R_2為H、-CH_3或-CD_3；R_4為-CH_2R_{4a}或-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為環己基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基或側氧基二氫苯并[d]噁唑基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-CH_2OH、-CHF_2、-CF_3、-CH_2Br、-CH_2NH_2、-$CH_2NHC(O)OCH_3$、-$C(CH_3)_2CN$、-OCH_3、-OCD_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$OCH_2CH_2CF_3$、-$OC(CH_3)_2CN$、-$OC(CH_3)_2CH_2OH$、-$OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)OCH_3$、環丙基、氰基環丙基、甲基環丙基、-O(環丙基)、-O((乙氧基羰基)環丙基)、嗎啉基、吡咯啶酮基、四氫哌喃基、二氧戊環基、-

CH_2(嗎啉基)、-CH_2(二氟嗎啉基)、-CH_2(二甲基嗎啉基)、-CH_2(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、-CH_2(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、-CH_2(甲基哌呾酮基)、-CH_2(乙醯基哌呾基)、-CH_2(哌啶基)、-CH_2(二氟哌啶基)、-CH_2(甲氧基哌啶基)、-CH_2(羥基哌啶基)、-$C(CH_3)_2$(嗎啉基)、-OCH_2(環丙基)、-OCH_2(甲基環丙基)、-OCH_2(甲基氮雜環丁烷基)、-OCH_2(氧雜環丁烷基)、-OCH_2(四氫哌喃基)、-OCH_2(噻唑基)或-OCH_2CH_2(環丙基)；R_{4b}為：(i) -CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$或-$CH(CH_3)_2$； 或(ii)苯基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基或三唑基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CF_3、-OCF_3及環丙基； 各R_5獨立地為-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2OCH_2CH_3$、-CH_2NH_2、-CH_2N_3或-$CH_2NHC(O)OCH_3$；且m為2。

【0022】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為H、F、Cl、Br、-CN、-OH、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷基、經零至3個R_{1a}取代之環丙基、經零至3個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_nCH_3$或-$P(O)(CH_3)_2$。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為Cl、-CN、-OH、-CHF_2、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCHF_2$、-$OCH_2CH_2OCH_3$或-$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$。

【0023】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為H、F、Cl、Br、-CN、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷基、經零至3個R_{1a}取代之環丙基、經零至3個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_nCH_3$或-$P(O)(CH_3)_2$。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為H、F、Cl、Br、-CN、-CH_3、環丙基、-OCH_3或-NH_2。此實施例中亦包括如下的化合物，

其中R_1為Cl或-CN。此外，此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN。

【0024】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_2為H、經零至4個R_{2a}取代之C_{1-2}烷基或經零至2個R_{2a}取代之C_{3-4}環烷基。此實施例包括如下的化合物，其中R_2為H或經零至2個R_{2a}取代之C_{1-2}烷基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中R_2為H或-CH_3。此外，此實施例中包括其中R_1為-CH_3的化合物。另外，此實施例包括其中R_2為H、-CH_3或-CD_3的化合物。

【0025】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_2為H。

【0026】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_2為-CH_3。

【0027】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_2為-CD_3。

【0028】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-CH_2R_{4a}或-$CH_2CH_2R_{4a}$。此實施例中包括如下的化合物，其中R_4為-CH_2R_{4a}或-CD_2R_{4a}。此實施例中亦包括如下的化合物，其中R_{4a}為苯基、吡啶基、四氫哌喃基、苯并噁嗪基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基、苯并噁嗪酮基、吲唑基、吲哚基或喹啉基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$C(O)CH_3$、-$C(O)OC(CH_3)_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基環丙基及苯基。此外，此實施例中包括如下的化合物，其

中R_{4a}為苯基、吡啶基或苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2$(環丙基)及環丙基。

【0029】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為$-CH_2R_{4a}$。此實施例中包括如下的化合物，其中R_{4a}為苯基、吡啶基、四氫哌喃基、苯并噁嗪基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基、苯并噁嗪酮基、吲唑基、吲哚基或喹啉基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-C(O)CH_3$、$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-N(CH_3)_2$、氰基環丙基及苯基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中R_{4a}為苯基、吡啶基或苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2$(環丙基)及環丙基。

【0030】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為$-CH_2R_{4a}$；且R_{4a}為C_{3-8}碳環基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羥基烷基、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、$-O(C_{1-4}$羥基烷基)、$-O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、$-OCH_2CH{=}CH_2$、$-OCH_2C{\equiv}CH$、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)OH$、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-NR_cR_c$、$-CH_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷

基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷 基)、-$(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷 基)、-$P(O)(C_{1-3}$烷 基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷 基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$環 烷 基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(嗎 啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二甲基嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧 雜 氮 雜 雙 環[2.2.1]庚 基)、$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧 雜 氮 雜 螺[3.3]庚 基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲基哌啡酮基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙醯基哌啡基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙醯 基 哌 啡 基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(哌 啶 基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二 氟 哌 啶 基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲氧基哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(羥基哌啶基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$環烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基環丙基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$((乙氧基羰基)環丙基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(氧雜環丁烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基氮雜環丁烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(四氫哌喃基)、-$O(CR_xR_x)_{1-2}$(嗎啉基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(噻唑基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基、二氧戊環基、吡咯啶酮基及R_d。

【0031】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-CH_2R_{4a}；及R_{4a}為C_{3-6}環烷基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-2}羥基烷 基 、-$CH_2NR_aR_a$、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷 基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)O(C_{1-2}$烷基)、$C_{1-4}$烷氧基、-$O(C_{1-4}$羥基烷基)、-$O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、$C_{1-3}$氰基烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、-$OCH_2CH{=}CH_2$、-$OCH_2C{\equiv}CH$、-$C(O)(C_{1-4}$烷 基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷 基)、-$NR_cR_c$、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷 基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷 基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷 基)、-$P(O)(C_{1-2}$烷基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$環烷基)、-$CR_xR_x$(嗎啉

基)、-CR_xR_x(二氟嗎啉基)、-CR_xR_x(二甲基嗎啉基)、-CR_xR_x(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、-CR_xR_x(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、-CR_xR_x(甲基哌呾酮基)、-CR_xR_x(乙醯基哌呾基)、-CR_xR_x(哌啶基)、-CR_xR_x(二氟哌啶基)、-CR_xR_x(甲氧基哌啶基)、-CR_xR_x(羥基哌啶基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(C_{3-4}環烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基環丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$((乙氧基羰基)環丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(氧雜環丁烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基氮雜環丁烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(四氫哌喃基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(噻唑基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、二氧戊環基、吡咯啶酮基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d。此實施例中包括如下的化合物，其中R_{4a}為環己基、苯基或苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基，各自經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、-OCH_2CH_3、-OCF_3、環丙基及-OCH_2(環丙基)。

【0032】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為：(i) C_{3-6}環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羥基烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、-$O(C_{1-4}$羥基烷基)、-$O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、-$OCH_2CH{=}CH_2$、-$OCH_2C{\equiv}CH$、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷　基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷　基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷　基)、-$P(O)(C_{1-3}$烷　基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷　基)、-$O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$環烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷

基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d；或(ii)經一個環狀基團取代的C_{1-4}烷基，該環狀基團選自C_{3-6}環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-6}環烷基；且R_{4b}為苯基或雜芳基，各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羥基烷基、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、$-O(C_{1-4}$羥基烷基)、$-O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-P(O)(C_{1-3}$烷基)$_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$環烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基及甲基哌啶基。此實施例中包括如下的化合物，其中R_{4a}為(i) C_{3-6}環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、$-CH_2OH$、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、$-O(C_{1-4}$羥基烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-P(O)(C_{1-2}$烷基)$_2$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$環烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、環丙

基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d；或(ii)經一個選自C_{3-6}環烷基、雜環基、苯基及雜芳基之環狀基團取代的C_{1-3}烷基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、$-NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、$-NR_aC(O)$(C_{1-3}烷基)、$-NR_aC(O)O$(C_{1-4}烷基)及C_{3-4}環烷基；及R_{4b}為苯基、異噁唑基、噁二唑基或噻唑基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及環丙基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中R_{4a}為苯基、吡啶基或苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2$(環丙基)及環丙基；及R_{4b}為苯基、異噁唑基、噁二唑基或噻唑基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及環丙基。

【0033】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為$-CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為：(i) C_{3-6}碳環基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羥基烷基、$-(CH_2)_{1-2}O$(C_{1-3}烷基)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、$-O$(C_{1-4}羥基烷基)、$-O(CR_xR_x)_{1-3}O$(C_{1-3}烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-C(O)$(C_{1-4}烷　基)、$-C(O)OH$、$-C(O)O$(C_{1-4}烷　基)、$-NR_cR_c$、$-CH_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷

基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$P(O)(C_{1-3}$烷基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$環烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二甲基嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲基哌吡酮基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙醯基哌吡基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙醯基哌吡基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲氧基哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(羥基哌啶基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$環烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基環丙基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$((乙氧基羰基)環丙基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(氧雜環丁烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基氮雜環丁烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(四氫哌喃基)、-$O(CR_xR_x)_{1-2}$(嗎啉基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(噻唑基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基、二氧戊環基、吡咯啶酮基及R_d；或(ii)經一個環狀基團取代的C_{1-4}烷基，該環狀基團選自C_{3-6}碳環基、4員至10員雜環基、6員至10員芳基或5員至10員雜芳基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-6}環烷基；和R_{4b}為苯基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基或三唑基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及環丙基。

【0034】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為$-CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為(i) C_{3-6}環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其各自經零

至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羥基烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、-$O(C_{1-4}$羥基烷基)、-$O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$P(O)(C_{1-3}$烷基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$環烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d；或(ii)經一個環狀基團取代的C_{1-4}烷基，該環狀基團選自C_{3-6}環烷基、雜環基、單環或雙環芳基及雜芳基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-6}環烷基；且R_{4b}為C_{1-6}烷基，其經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_2R_e$或-$NR_aS(O)_2R_e$。此實施例中包括如下的化合物，其中R_{4a}為C_{3-6}環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-CH_2OH、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、-$O(C_{1-4}$羥基烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$P(O)(C_{1-2}$烷

基)$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-3}烷基)、-O(CH_2)$_{1-2}$(C_{3-4}環烷基)、-O(CH_2)$_{1-2}$(嗎啉基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d；或(ii)經一個選自C_{3-6}環烷基、雜環基、苯基及雜芳基之環狀基團取代的C_{1-3}烷基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、-OCH_2CH=CH_2、-OCH_2C≡CH、-N$R_c$$R_c$、-N$R_a$S(O)$_2$($C_{1-3}$烷基)、-N$R_a$C(O)($C_{1-3}$烷基)、-N$R_a$C(O)O($C_{1-4}$烷基)及$C_{3-4}$環烷基；且$R_{4b}$為$C_{1-4}$烷基，其經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基及-N$R_a$$R_a$。此實施例中亦包括如下的化合物，其中$R_{4a}$為苯基、吡啶基或苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、-CH_3、-CH(CH_3)$_2$、-CF_3、-OCH_3、-OCH(CH_3)$_2$、-OCHF_2、-OCF_3、-OCH_2(環丙基)及環丙基；且R_{4b}為-CH_3及-CH_2CH_3。

【0035】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-C$HR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為(i) C_{3-8}碳環基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羥基烷基、-(CH_2)$_{1-2}$O(C_{1-3}烷基)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、-O(C_{1-4}羥基烷基)、-O(CR_xR_x)$_{1-3}$O(C_{1-3}烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-O(CH_2)$_{1-3}$N$R_c$$R_c$、-O$CH_2$CH=$CH_2$、-O$CH_2$C≡CH、-C(O)($C_{1-4}$烷　基)、-C(O)OH、-C(O)O($C_{1-4}$烷　基)、-N$R_c$$R_c$、-$CH_2NR_a$$R_a$、-N$R_a$S(O)$_2$($C_{1-3}$烷基)、-N$R_a$C(O)($C_{1-3}$烷基)、-($CR_xR_x$)$_{0-2}NR_a$C(O)O($C_{1-4}$烷基)、-P(O)($C_{1-3}$

烷基)$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-3}烷基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(C_{3-4}環烷基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(嗎啉基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(二氟嗎啉基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(二甲基嗎啉基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、(CR_xR_x)$_{1-2}$(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(甲基哌啡酮基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(乙醯基哌啡基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(乙醯基哌啡基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(哌啶基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(二氟哌啶基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(甲氧基哌啶基)、-(CR_xR_x)$_{1-2}$(羥基哌啶基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(C_{3-6}環烷基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(甲基環丙基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$((乙氧基羰基)環丙基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(氧雜環丁烷基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(甲基氮雜環丁烷基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(四氫哌喃基)、-O(CR_xR_x)$_{1-2}$(嗎啉基)、-O(CR_xR_x)$_{0-2}$(噻唑基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基、二氧戊環基、吡咯啶酮基及R_d；或(ii)經一個選自以下之環狀基團取代的C_{1-4}烷基：C_{3-6}環烷基、4員至10員雜環基、單環或雙環芳基或5員至10員雜芳基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)O$(C_{1-4}烷基)及C_{3-6}環烷基；且R_{4b}為-CN或C_{1-6}烷基，其經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_2R_e$或-$NR_aS(O)_2R_e$。此實施例中包括如下的化合物，其中R_{4a}為(i) C_{3-6}碳環基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-2}羥基烷基、-$CH_2NR_aR_a$、-$(CH_2)_{1-2}O$(C_{1-2}

烷基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)O(C_{1-2}$烷基)、$C_{1-4}$烷氧基、-$O(C_{1-4}$羥基烷基)、-$O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、$C_{1-3}$氰基烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$NR_cR_c$、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$P(O)(C_{1-2}$烷基$)_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$環烷基)、-$CR_xR_x$(嗎啉基)、-$CR_xR_x$(二氟嗎啉基)、-$CR_xR_x$(二甲基嗎啉基)、-$CR_xR_x$(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、-$CR_xR_x$(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、-$CR_xR_x$(甲基哌呾酮基)、-$CR_xR_x$(乙醯基哌呾基)、-$CR_xR_x$(哌啶基)、-$CR_xR_x$(二氟哌啶基)、-$CR_xR_x$(甲氧基哌啶基)、-$CR_xR_x$(羥基哌啶基)、-$O(CH_2)_{0-2}(C_{3-4}$環烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基環丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$((乙氧基羰基)環丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(氧雜環丁烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基氮雜環丁烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(四氫哌喃基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(噻唑基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、二氧戊環基、吡咯啶酮基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d；或(ii)經一個選自C_{3-6}環烷基、4員至10員雜環基、單環或雙環芳基或5員至10員雜芳基之環狀基團取代的C_{1-3}烷基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-4}環烷基；且R_{4b}為-CN或C_{1-4}烷基，其經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基及-NR_aR_a。

【0036】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4

為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$或-$CH(CH_3)_2$。

【0037】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-CN、-CH_3或-CH_2CH_3。

【0038】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-CN。

【0039】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-CH_3或-CH_2CH_3。

【0040】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-CH_3。

【0041】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-CH_2CH_3。

【0042】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：m為1、2或3；且各R_5獨立地為-CN、經零至4個R_g取代之C_{1-5}烷基、經零至4個R_g取代之C_{2-3}烯基、經零至4個R_g取代之C_{2-3}炔基、經零至4個R_g取代之C_{3-4}環烷基、經零至3個R_g取代之苯基、經零至3個R_g取代之喔二唑基、經零至3個R_g取代之吡啶基、-$(CH_2)_{1-2}$(經零至4個R_g取代之4員至10員雜環基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)$(C_{1-4}烷　基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O$(C_{1-4}烷　基)、-$(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2$(C_{1-4}烷 基)、-C(O)(C_{1-4}烷 基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)O(C_{3-4}環烷基)、-$C(O)NR_aR_a$或-$C(O)NR_a$(C_{3-4}環烷基)。此實施例中包括如下的化合物，其中各R_5獨立地為-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH或-CH_2OCH_3。

【0043】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：m

為零。

【0044】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：m為1、2或3。此實施例中包括如下的化合物，其中m為1或2。此實施例中亦包括如下的化合物，其中m為1。

【0045】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：m為2或3。此實施例中包括如下的化合物，其中m為2。

【0046】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：m為3。

【0047】在一個實施例中，提供一種具有式(II)結構之式(I)化合物或其鹽：

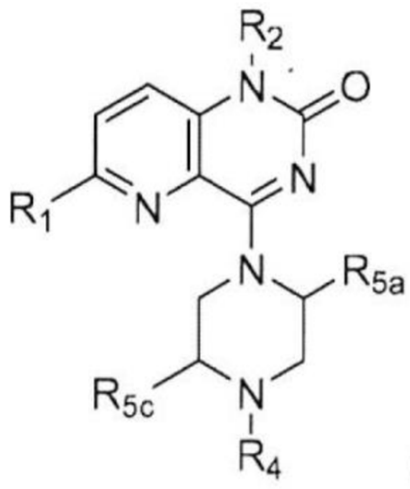


(II)

其中R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}中之一者、兩者或三者各自為R_5且R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}中之其餘部分各自為氫。此實施例中包括如下的化合物，其中各R_5獨立地為-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CHC(CH_3)_2$、-CH_2F、-$C(CH_3)_2F$、-$CF(CH_3)CH(CH_3)_2$、-CH_2OH、-$C(CH_3)_2OH$、-$C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$、-CH_2OCH_3、-$C(O)C(CH_3)_2$、-C(O)OH、-$C(O)OCH_3$、-$C(O)OC(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(環丙基)、-C(O)O(環丙基)、環丙基、苯基、甲基噁二唑基或甲基吡啶基。此實施例中亦包括如下的化合物，其中各R_5獨立地為-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2OCH_2CH_3$、-CH_2NH_2、-

CH_2N_3或-$CH_2NHC(O)OCH_3$。

【0048】在一個實施例中，提供一種具有式(III)結構之式(I)化合物或其鹽：



(III)

其中R_{5a}及R_{5c}各自為R_5且R_{5b}及R_{5d}各自為氫。此實施例中包括如下的化合物，其中(i) R_{5a}為-CH_3或-CH_2CH_3及R_{5c}為-CH_3或-CH_2CH_3；或(ii) R_{5a}為-CH_3及R_{5c}為-CH_2OH或-CH_2OCH_3。

【0049】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_3及R_{5c}為-CH_3。

【0050】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_3及R_{5c}為-CH_2CH_3。

【0051】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_2CH_3及R_{5c}為-CH_3。

【0052】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_2CH_3及R_{5c}為-CH_2CH_3。

【0053】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_3及R_{5c}為-CH_2OH。

【0054】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_3及R_{5c}為-CH_2OCH_3。

【0055】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}

為-CH_3及R_{5c}為-$CH_2OCH_2CH_3$。

【0056】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_3及R_{5c}為-$CH_2CH_2CH_3$。

【0057】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_3及R_{5c}為-CH_2N_3。

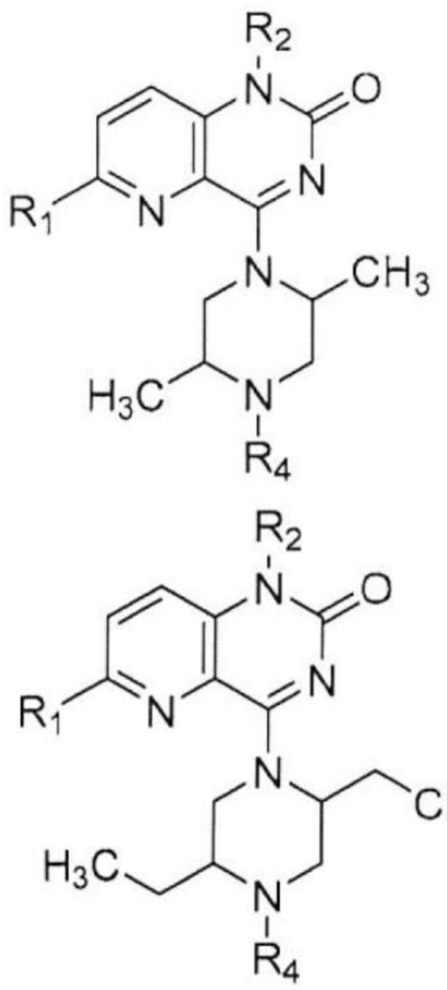
【0058】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_3及R_{5c}為-CH_2NH_2。

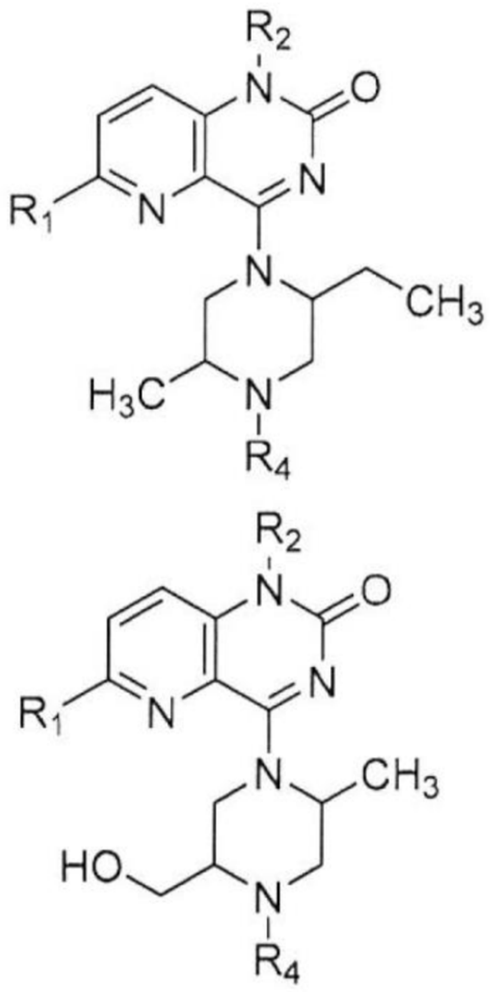
【0059】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_3及R_{5c}為-$CH_2NHC(O)OCH_3$。

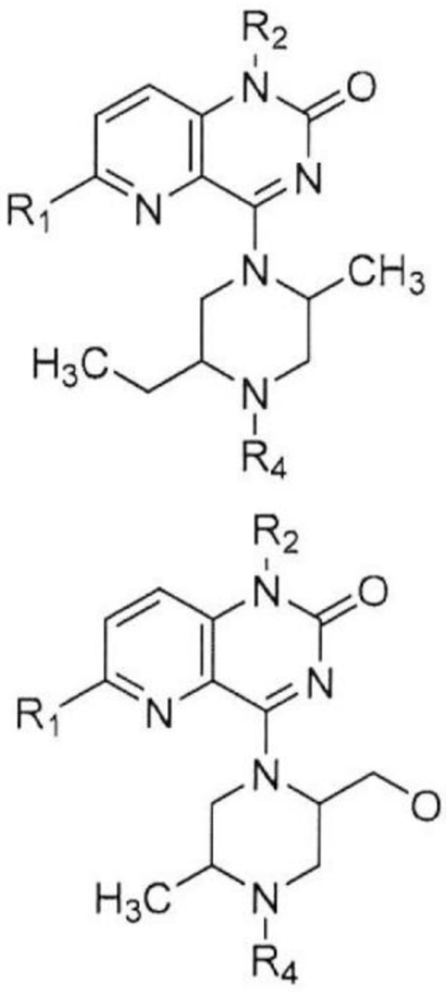
【0060】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_2OH及R_{5c}為-CH_3。

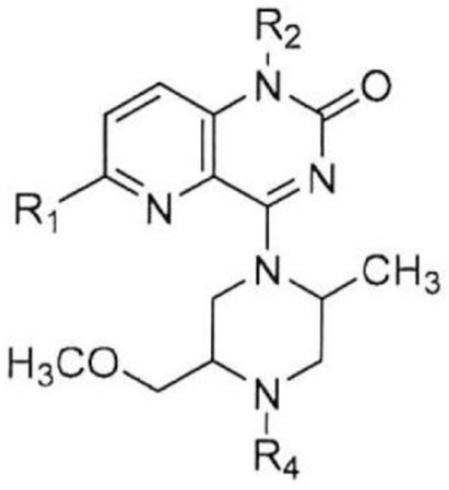
【0061】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_{5a}為-CH_2OCH_3及R_{5c}為-CH_3。

【0062】在一個實施例中，提供一種具有以下結構之式(I)化合物或其鹽：



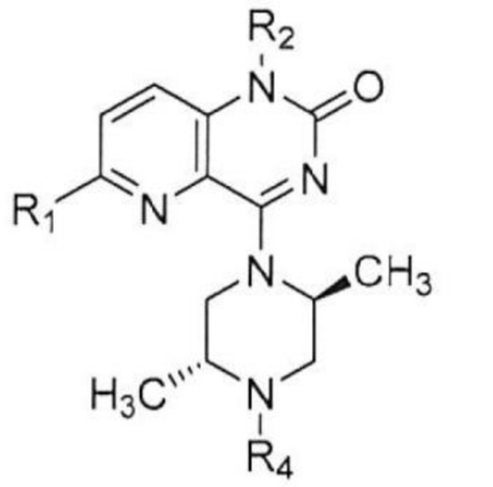
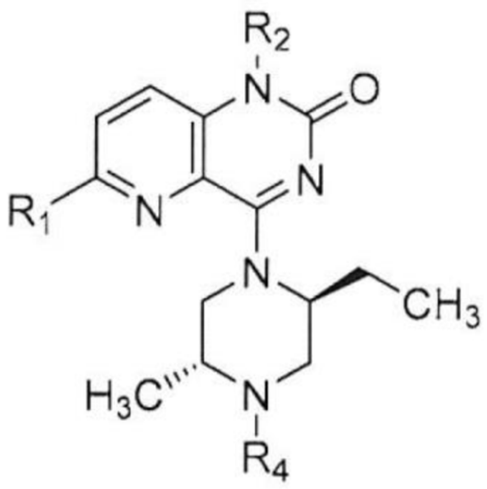
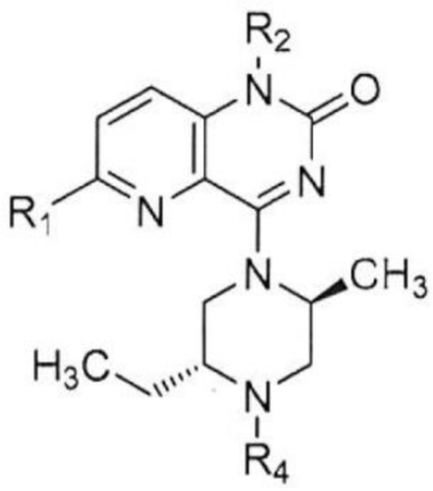
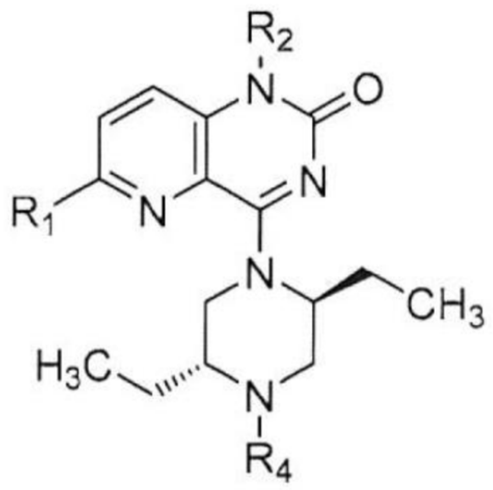
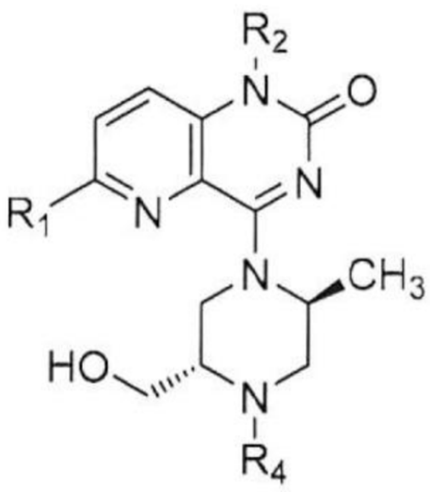
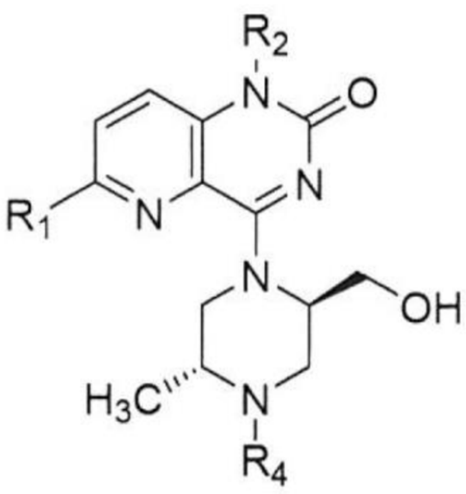
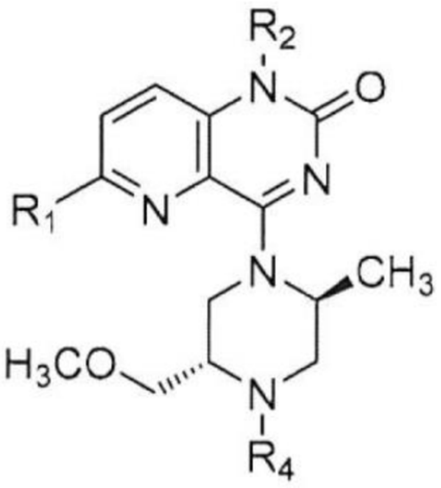






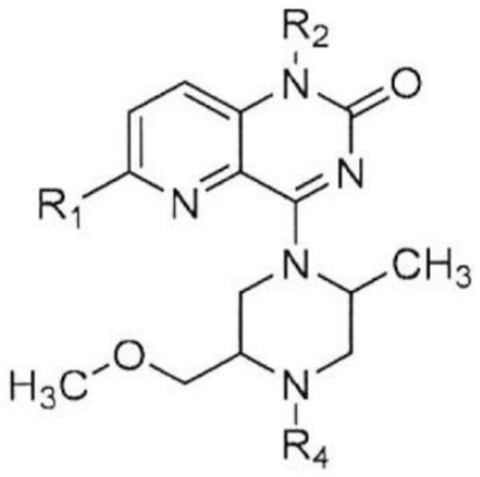
或 。

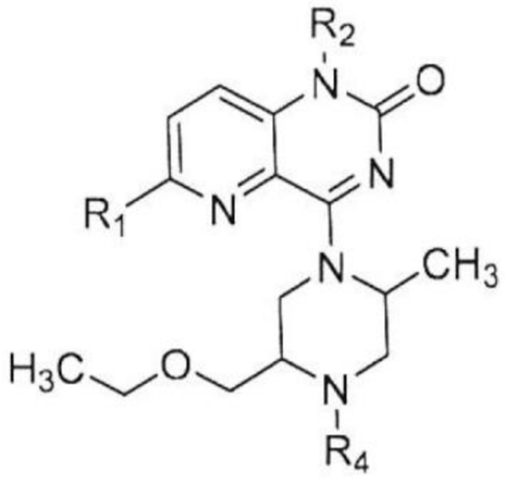
【0063】在一個實施例中，提供一種具有以下結構之式(I)化合物或其鹽：

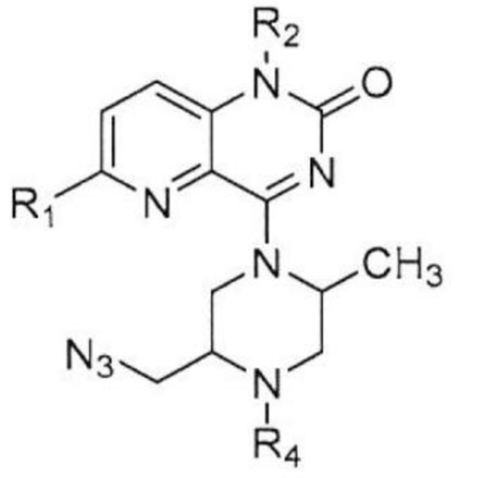








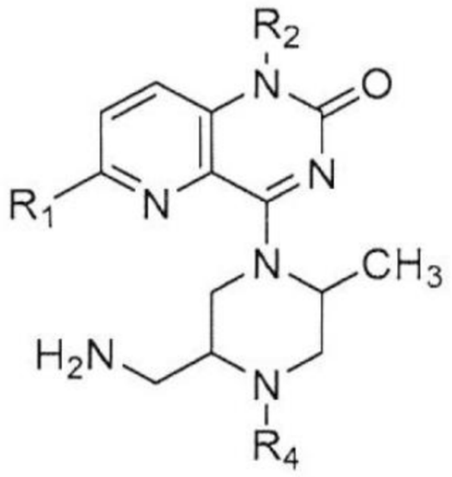
或 。

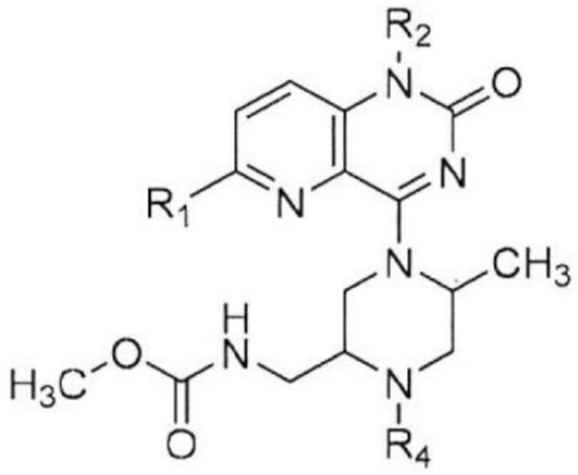
【0064】在一個實施例中，提供一種具有以下結構之式(I)化合物或其鹽：

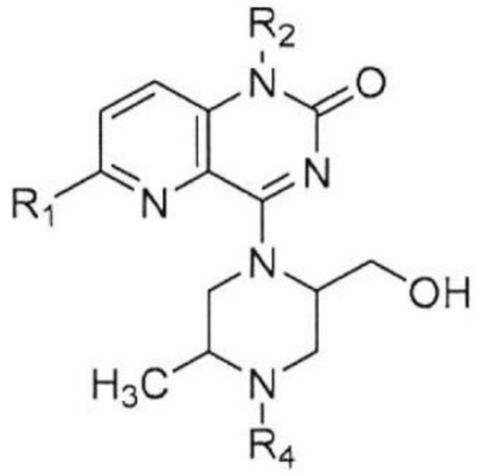


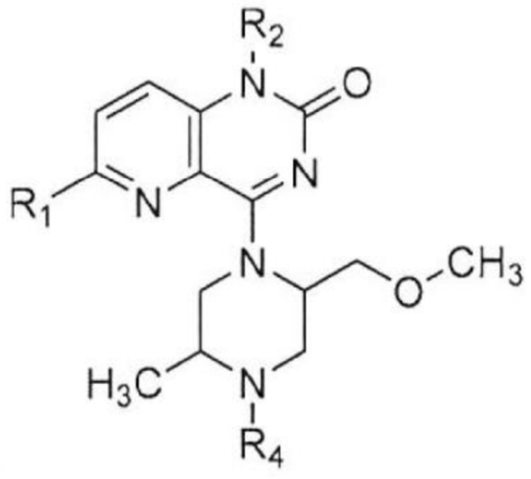






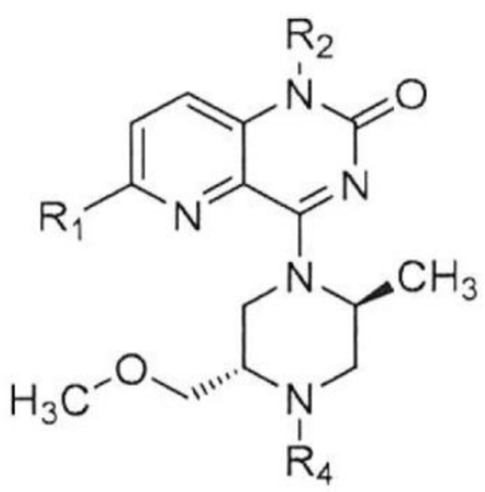


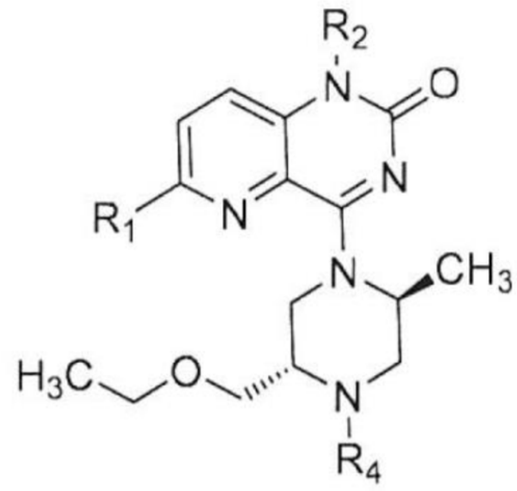


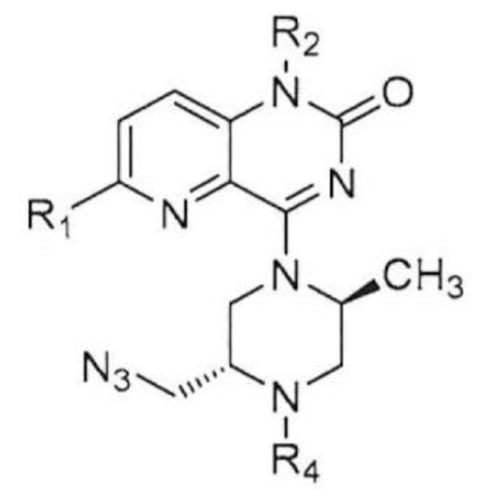


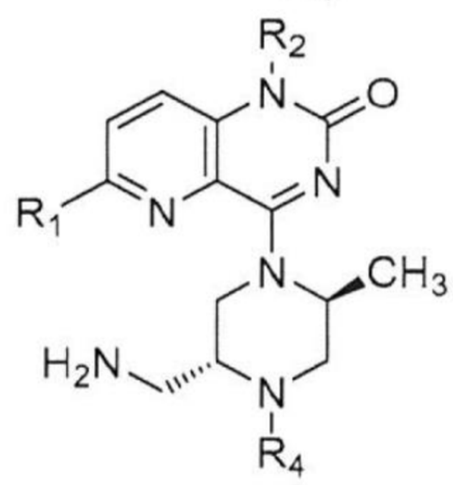
或 。

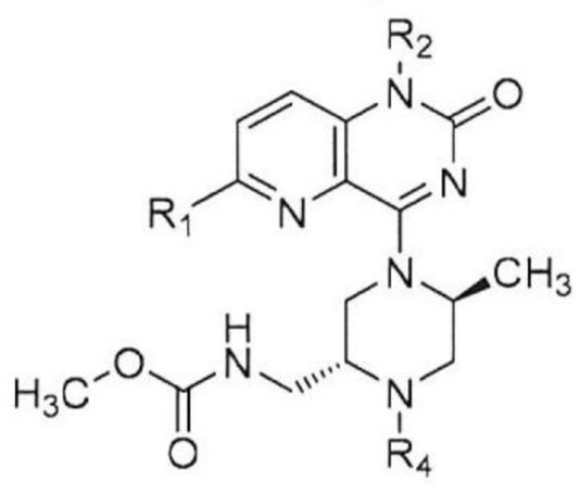
【0065】在一個實施例中，提供一種具有以下結構之式(I)化合物或其鹽：

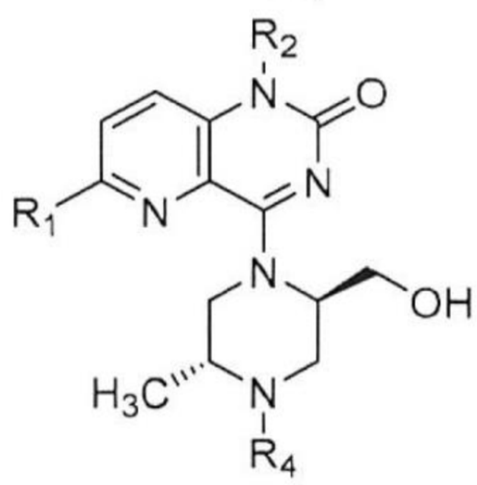


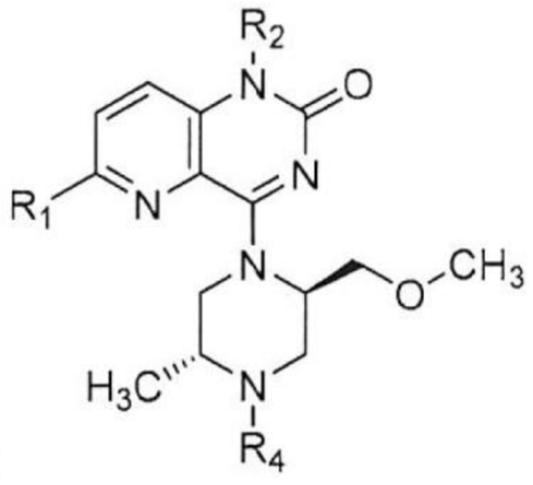










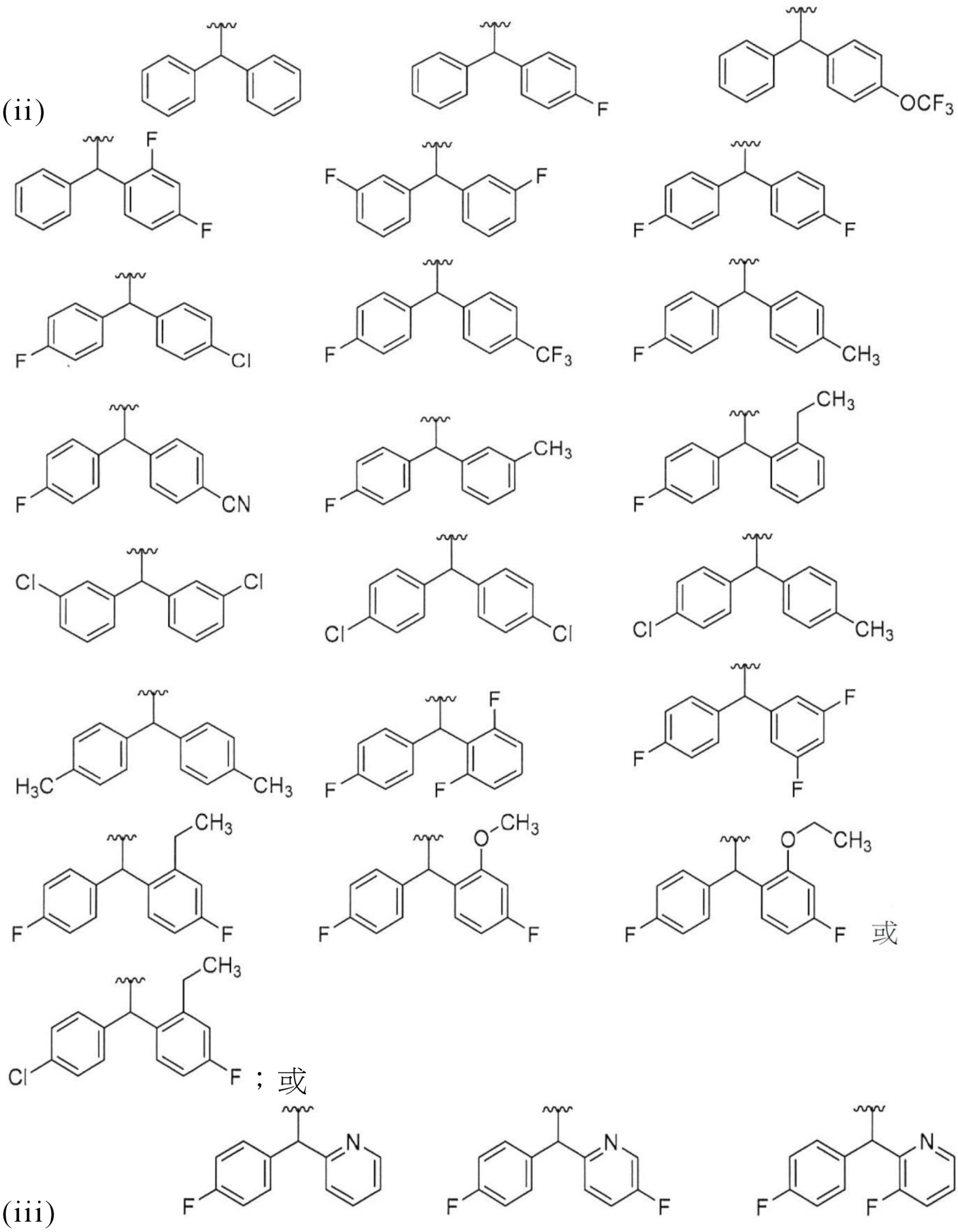
或  。

【0066】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中R_4為：

(i)

或 ；

(ii)

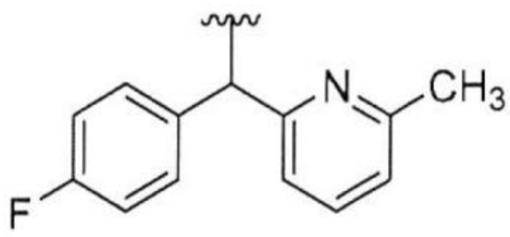
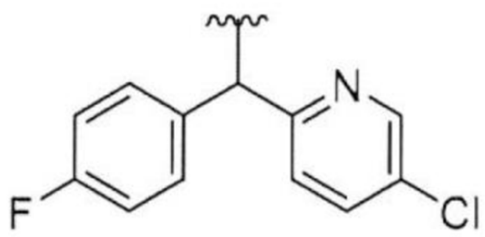
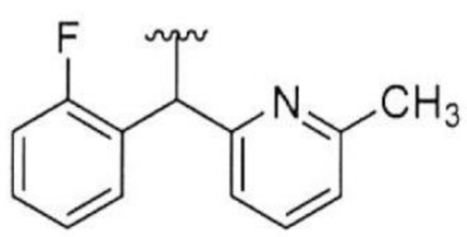
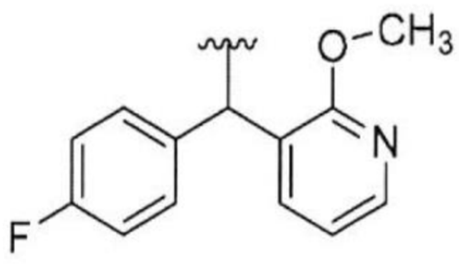
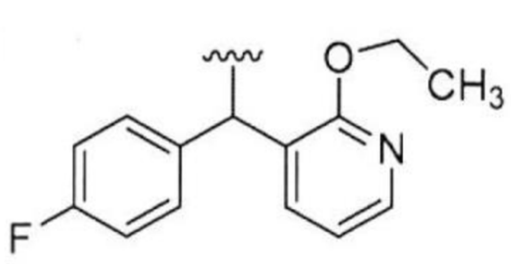
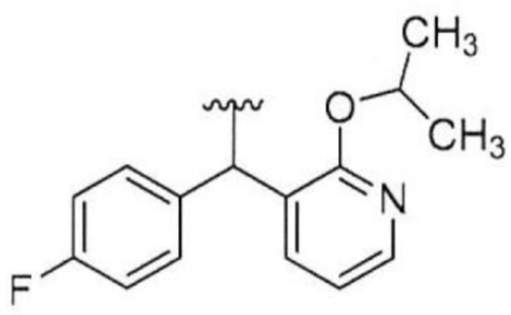
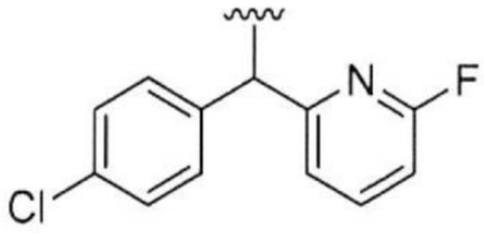
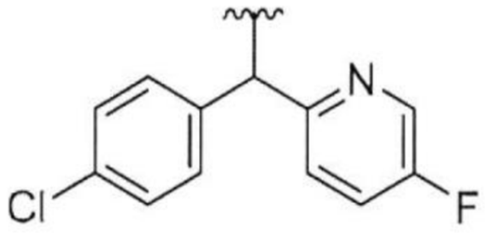
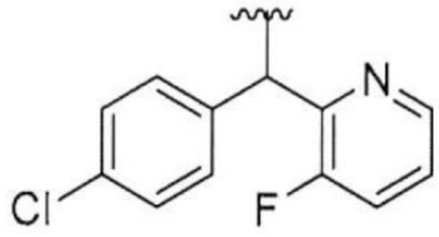
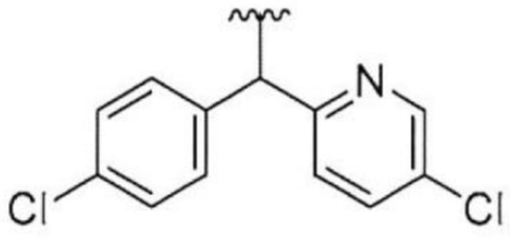
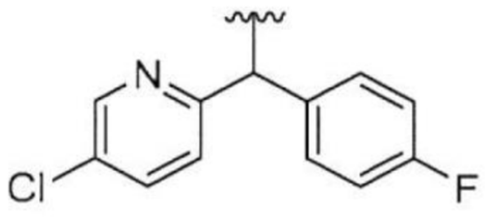
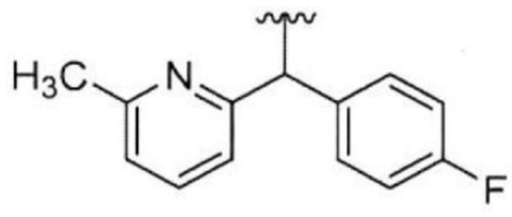
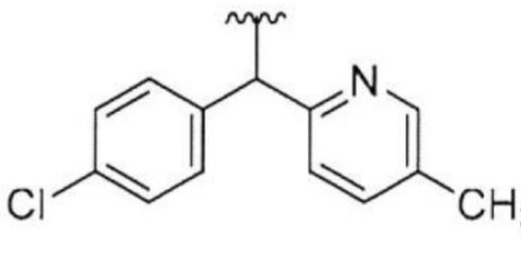
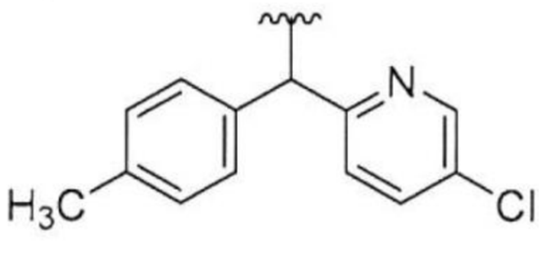

F
F
OCF3
F
F
F
F
F
Cl
F
CF3
F
CH3
F
CN
CH3
F
CH3
F
Cl
Cl
Cl
Cl
Cl
CH3
H3C
CH3
F
F
F
F
F
F
CH3
F
F
O
CH3
F
F
O
CH3
F
F
Cl
CH3
F

或

；或

(iii)

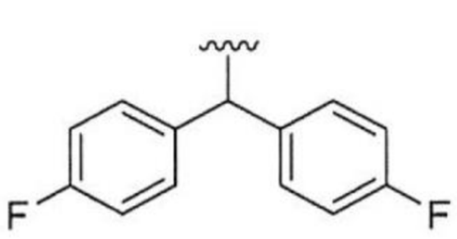
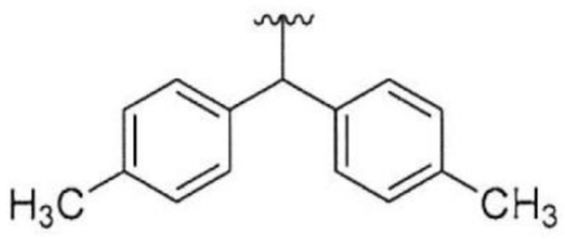
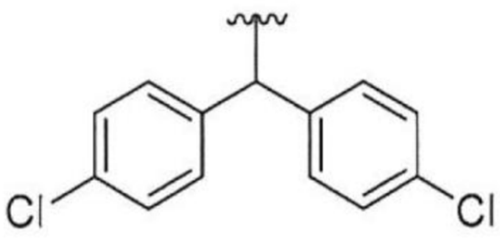
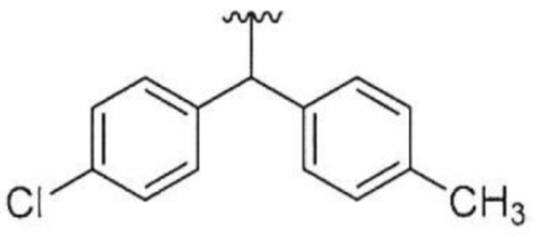
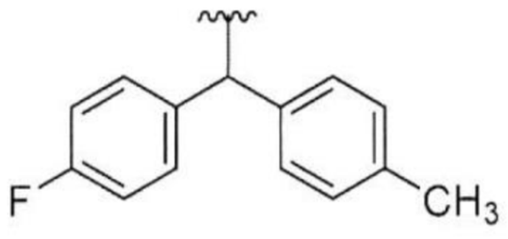
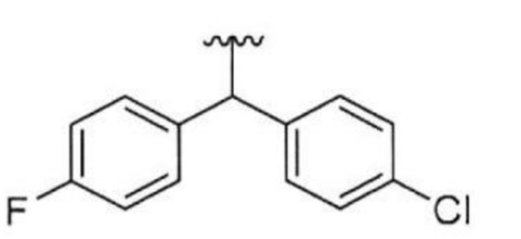
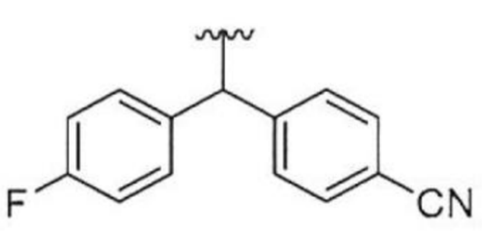
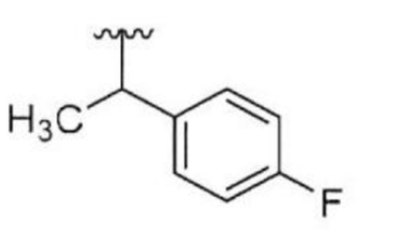
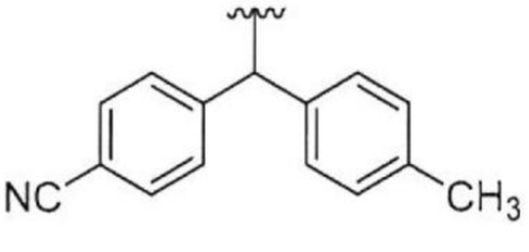
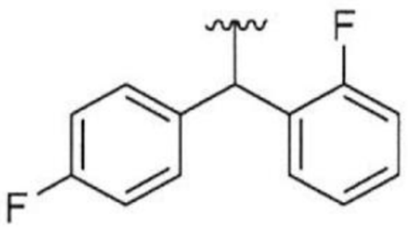
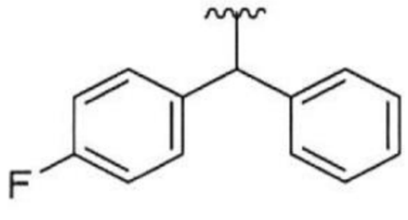
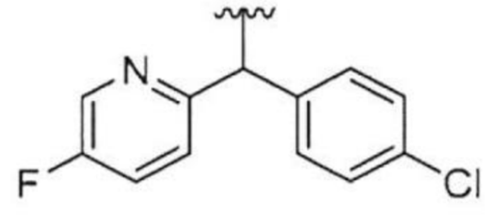
N
F
N
F
F
N
F
F

或 。

此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為H、Br、-CN或-OCH_3；且R_2為-CH_3。

【0067】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中R_4為：

或 。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為H、Br、-CN或-OCH_3；且R_2為-

CH_3。此實施例中亦包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0068】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0069】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0070】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_1為-CN；R_2為-CH_3；R_{5a}為-CH_3；且R_{5c}為-CH_3。

【0071】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_1為-CN；R_2為-CH_3；R_{5a}為-CH_3；且R_{5c}為-CH_2CH_3。

【0072】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_1為-CN；R_2為-CH_3；R_{5a}為-CH_3；且R_{5c}為-$CH_2CH_2CH_3$。

【0073】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_1為-CN；R_2為-CH_3；R_{5a}為-CH_2CH_3；且R_{5c}為-CH_2CH_3。

【0074】在一個實施例中，提供一種式(III)化合物或其鹽，其中R_1為-CN；R_2為-CH_3；R_{5a}為-CH_3；且R_{5c}為-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH_2CH_2CH_3$。

【0075】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為-CN；R_2為-CH_3；R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-CH_3。

【0076】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為-CN；R_2為-CH_3；R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-CH_2CH_3。

【0077】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1為-CN；R_2為-CH_3；R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-$CH_2CH_2CH_3$。

【0078】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_1

為-CN；R_2為-CH_3；R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4b}為-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH_2CH_2CH_3$。

【0079】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4a}為經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、-CF_3 -OCF_3或-OCH_2(環丙基)。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0080】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為經-CF_3或-OCF_3取代的苯基；且R_{4b}為-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH_2CH_2CH_3$。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0081】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為經苯基取代的-CF_3或-OCF_3；且R_{4b}為-CH_3。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0082】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為經苯基取代的-CF_3或-OCF_3；且R_{4b}為-CH_2CH_3。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0083】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為經苯基取代的-CF_3或-OCF_3；且R_{4b}為-$CH_2CH_2CH_3$。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0084】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、-CF_3 -OCF_3或-OCH_2(環丙基)；且R_{4b}為-CH_3、-CH_2CH_3或-$CH_2CH_2CH_3$。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-

CH_3。

【0085】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4a}為吡啶基。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0086】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；且R_{4a}為經-CF_3取代之吡啶基。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0087】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為吡啶基；且R_{4a}為經Cl取代之苯基。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0088】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}為經-CF_3取代之吡啶基；且R_{4b}為經F取代之苯基。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0089】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：R_4為-$CHR_{4a}R_{4b}$；R_{4a}及R_{4b}中之一者為經F取代之苯基；且R_{4a}及R_{4b}中之另一者為經環丙基取代之噁二唑基。此實施例中包括如下的化合物，其中R_1為-CN；且R_2為-CH_3。

【0090】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲基)-2,5-二乙基哌呾-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(13)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌呾-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(27)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌呾-1-基)-1-甲基-2-

側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(54)；4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(55)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(62)；4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3,4,5-三氟苯甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(130)；4-((2S,5R)-4-(3,4-二氟苯甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(133)；4-((2S,5R)-4-(2-氯-4,5-二氟苯甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(134)；4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(135)；4-((2S,5R)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(136)；4-((2S,5R)-4-(4-異丙基苯甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(137)；4-((2*S*,5*R*)-4-(4-(環丙基甲氧基)苯甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(185)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(204)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(205)；4-((2S,5R)-4-(4-環丙基-2-氟苯甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(242)；4-((2S,5R)-4-((4,4-二氟環己基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

(269)；或4-((2S,5R)-4-(4-乙氧基苯甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(310)。

【0091】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(1-2)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(異噁唑-3-基)甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(34-35)；4-((2S,5R)-4-((5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(42-43)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(46-47)；4-((2S,5R)-4-((4-環丙基噻唑-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(50-51)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(65-66)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(異噁唑-3-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(73-74)；4-((2S,5R)-4-((5-環丙基吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(75-76)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(87-88)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(吡啶-2-基(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(93-94)；4-((2S,5R)-4-((4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲

基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(95-96)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(97-98)；4-((2S,5R)-4-((5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(99-100)；4-((2S,5R)-4-((5-環丙基異噁唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(101-102)；4-((2S,5R)-4-((2-環丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(103-104)；6-氯-4-((2S,5R)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(105)；4-((2S,5R)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(106-107)；4-((2S,5R)-4-((3-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(108-109)；4-((2S,5R)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(110-111)；4-((2S,5R)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(112-113)；4-((2S,5R)-2-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(114-115)；4-((2S,5R)-2-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(120-121)；4-((2S,5R)-4-(雙(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(124-125)；4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(126-127)；4-((2S,5R)-4-((4-環丙基噻唑-2-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(158-159)；4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(異噁唑-3-基)甲基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(162-163)；4-((2S,5R)-4-((5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(164-165)；4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基) (2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(170-171)；4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基) (5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(178-179)；6-氯-4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌咁-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(180)；4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(181-182)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(210-211)；4-((2S,5R)-4-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(257-258)；4-((2*S*,5*R*)-4-((3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲

基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(293)；4-((2*S*,5*R*)-4-((3-環丙基-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(294-295)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(296-297)；4-((2S,5R)-4-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(315-316)；6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(370)；4-((2*S*,5*R*)-4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(371-372)；4-((2S,5R)-4-(雙(4-氯苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(373-374)；4-((2S,5R)-4-((4-氰基苯基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(375)；或4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(450-452)。

【0092】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)乙基)-2, 5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1, 2-二氫吡啶并[3, 2-d]嘧啶-6-甲腈(3-4)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(5-6)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并

[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(7-8)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(9-10)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(11-12)；4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(14-15)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(16-17)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(18-19)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(20-21)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(22)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(23-24)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(25-26)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(28-29)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(30-31)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(32-33)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-

1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(36-37)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(38-39)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(40-41)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(44-45)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(48-49)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)乙基)-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(52-53)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(56-57)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(58-59)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-氰基苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(60-61)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(63-64)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(67-68)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(69-70)；4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(71-72)；4-

((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(77-78)；4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(79-80)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(81-82)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(83-84)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(85-86)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(89-90)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(91-92)；4-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(116-117)；4-((2S,5R)-2-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(118-119)；4-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(122-123)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(128-129)；4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(131-132)；4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3,4,5-三氟苯基)乙基)哌

咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(138-139)；4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(140-141)；4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(142-143)；4-((2S,5R)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(144-145)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(146-147)；4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-二氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(148-149)；4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(150-151)；4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(152-153)；4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(154-155)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(156-157)；4-((2S,5R)-4-(1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(160-161)；4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(166-167)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(168-

169)；6-氯-4-((2S,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌 咔-1-基)-1-甲 基 吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-2(1H)-酮(172)；6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(173)；4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(174-175)；4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(176-177)；4-((2S,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(183-184)；6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧 啶-2(1*H*)-酮(186)；6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二 乙 基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(187)；6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(188-189)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲 基-2-側 氧 基-1,2-二 氫 吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-6-甲 腈(190-191)；4-((2S,5R)-4-(1-(6-環丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(192-193)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-嗎啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(194-195)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(196-197)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-

2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(198-199)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(200-201)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(202-203)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-嗎啉基嘧啶-5-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(206-207)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(208-209)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(212-213)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(214-215)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(216-217)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(1-甲基環丙基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(218-219)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-氰基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(220-221)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(222-223)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(224-225)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]

嘧啶-6-甲腈(226-227)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(228-229)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(230-231)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(232-233)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(234-235)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(對甲苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(236-237)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-氯-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(238-239)；4-((2S,5R)-4-(1-(6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙基)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(240-241)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(243-244)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(245-246)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(247-248)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(249-250)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(251-252)；4-((2S,5R)-4-(1-(2-環丙基苯并[d]噁唑-5-基)乙

基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(253-254)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙氧基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(255-256)；(1S,2S)-2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)乙基)苯氧基)環丙烷-1-羧酸乙酯(259-260)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(261-262)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-氰基環丙基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(263-264)；4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)乙基)苯甲酸甲酯(265-266)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(267-268)；4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)- 1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(270-271)；4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(272)；4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(273-274)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-嗎啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(275-276)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(277-278)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)甲基)苯

基)乙基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(279-280)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(281-282)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4-乙醯基哌咁-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(283-284)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(285-286)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲基-3-側氧基哌咁-1-基)甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(287-288)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(((R)-3-羥基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(289-290)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(291-292)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基)乙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(298-299)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(300-301)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(302-303)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)-2-甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(304-305)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-乙氧基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(306-307)；4-((2S,5R)-4-(1-

(4-(環丙基甲氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(308-309)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙氧基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(311-312)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(313-314)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(317-318)；4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-二氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(319-320)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-溴苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(321-322)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(323-324)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-氰基環丙基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(325-326)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-2,6-二氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(327-328)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(329-330)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(331-332)；4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)丙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(330-334)；4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(3,3,3-三氟丙

氧基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(335-336)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(337-338)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-環丙基乙氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(339-340)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(氧雜環丁-3-基甲氧基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(341-342)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(343-344)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((1-甲基環丙基)甲氧基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(345-346)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(347-348)；4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(349)；4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-((N-嗎啉基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(350-351)；4-((2S,5R)-4-(1-(3-((二甲基胺基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(352-353)；4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-(哌啶-1-基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(354-355)；4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-氰基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-

d]嘧啶-6-甲腈(356-357)；4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(胺基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(358)；(4-(1-((2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-基)乙基)苯甲基)胺基甲酸甲酯(359-360)；4-((2S,5R)-4-(1-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(361-362)；4-((2S,5R)-4-(1-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(363-364)；4-((2S,5R)-4-(1-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(365-366)；4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(367-368)；2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈(369)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氰基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(376-377)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)丙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(378-379)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)丙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(380-381)；6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(382)；4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(383)；4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)

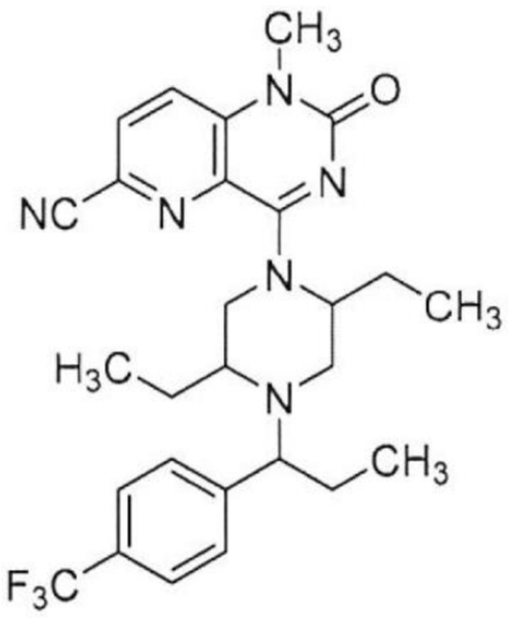
乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(384)；4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-嗎啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(385-386)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(387-388)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(389)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(390-391)；4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(392-393)；6-氯-1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(394)；1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(395-396)；6-氯-4-((*2S,5S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(397)；4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(398-399)；4-((2S,5S)-5-(乙氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(400-401)；4-((2*S*,5*S*)-5-(疊氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(402)；4-((2*S*,5*R*)-5-

(胺基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(403)；4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(404-405)；4-((2*R*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(406-407)；6-氯-4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(408)；4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(409-410)；4-((2*R*,5*R*)-5-乙基-2-(羥基甲基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(411-412)；4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(413-414)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(415-416)；6-氯-4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(417-418)；4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-(甲基-d_3)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(419-420)；6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(421-422)；4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-(羥基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(423)；4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-(甲氧基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮

(424-425)；6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(426)；4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(427-428)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-乙氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(429-430)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(431-432)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(433-434)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(435-436)；4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-6-乙氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(437-438)；4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(二氟甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(439-440)；6-(二氟甲基)-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(441-442)；4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-羥基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(443)；4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(二氟甲氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(444-445)；6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非對映異構混合物) (446)；4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

(447-449)；4-((2S,5R)-4-(1-環丙基丙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(453-455)；4-((2S,5R)-4-(1-(3,3-二氟環丁基)丙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(456-458)；或4-((2S,5R)-4-(1-(4,4-二氟環己基)丙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(459-460)。

【0093】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：



。

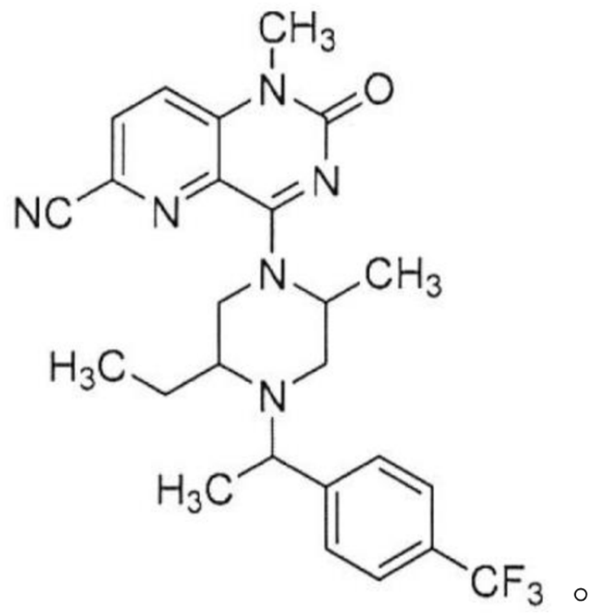
【0094】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(5-6)。

【0095】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0096】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0097】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該

化合物為：



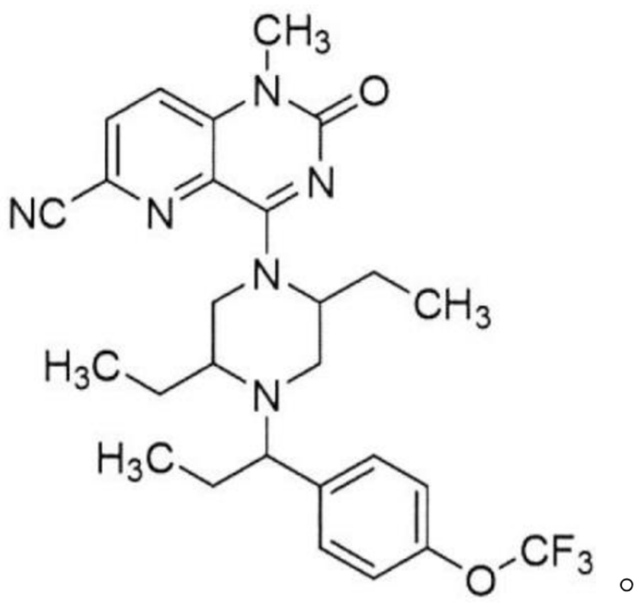
。

【0098】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(7-8)。

【0099】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0100】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0101】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：



。

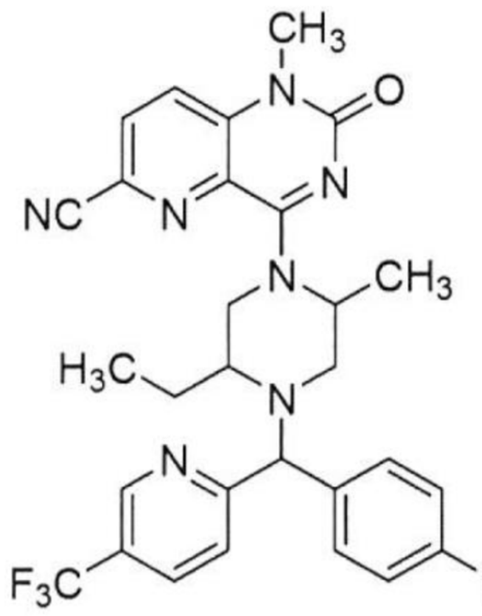
【0102】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-

基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(36-37)。

【0103】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0104】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0105】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：



。

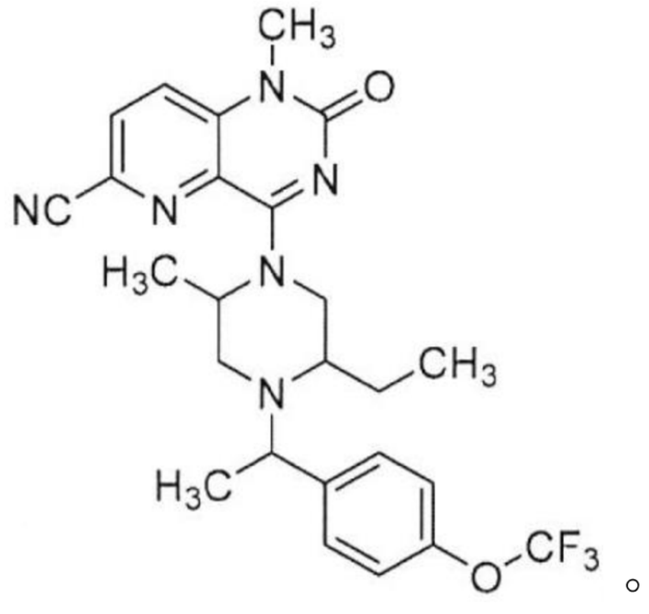
【0106】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(46-47)。

【0107】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-4-((S)-(4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0108】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該

化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-4-((R)-(4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0109】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：



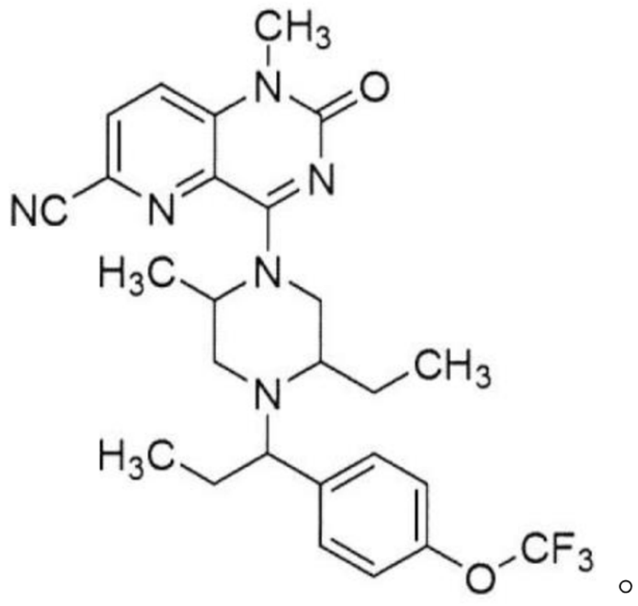
。

【0110】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(48-49)。

【0111】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0112】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((R)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0113】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：

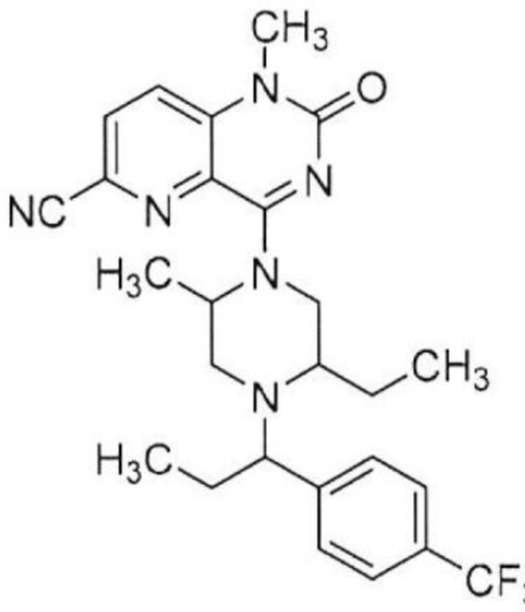


【0114】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(83-84)。

【0115】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0116】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((R)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0117】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：

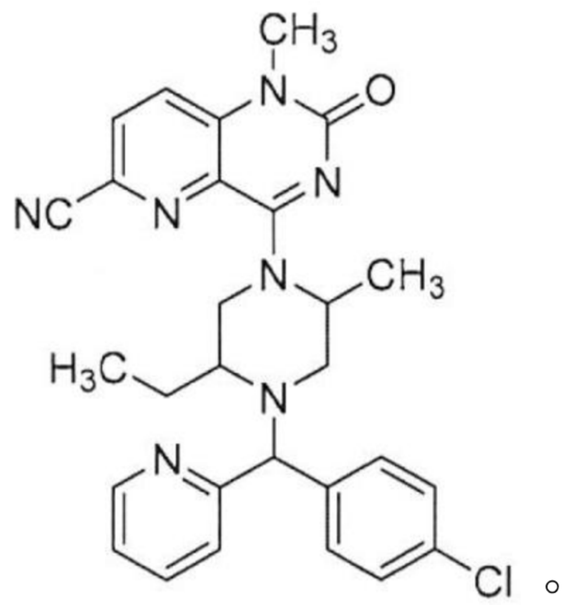


【0118】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(89-90)。

【0119】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0120】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0121】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：



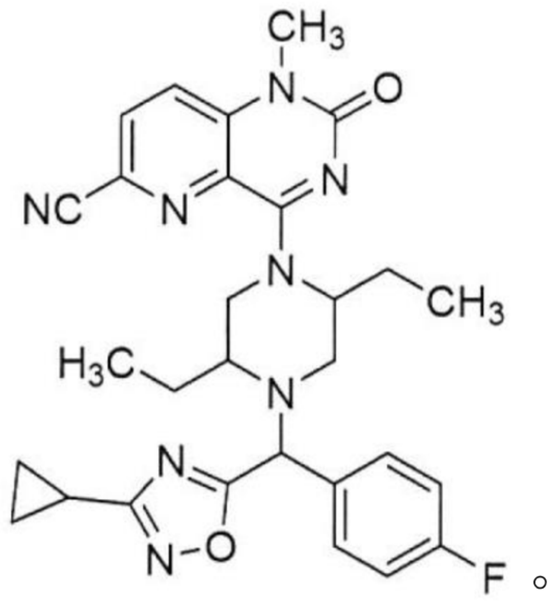
。

【0122】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(95-96)。

【0123】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((R)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0124】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((S)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0125】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：

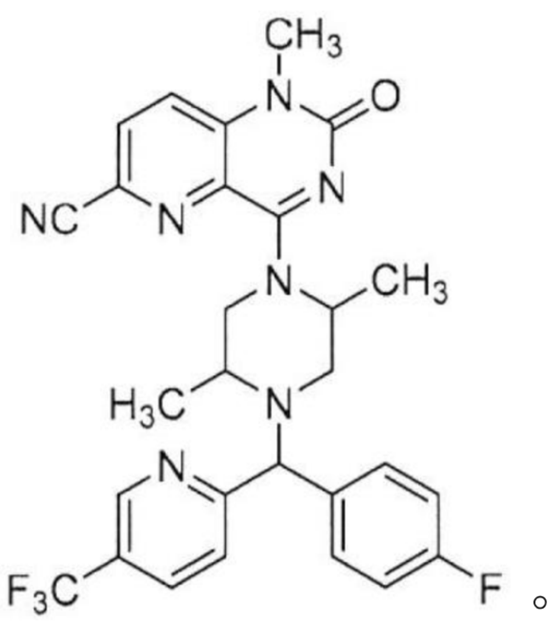


【0126】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2*S*,5*R*)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(110-111)。

【0127】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((R)-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0128】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((S)-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0129】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：

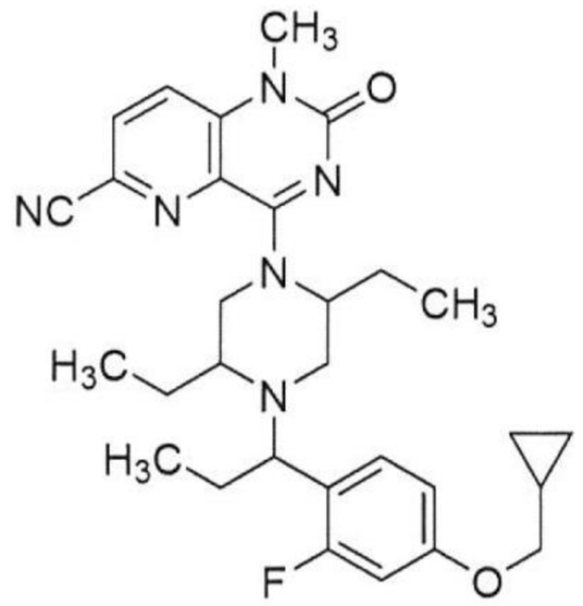


【0130】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(126-127)。

【0131】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((S)-(4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0132】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((R)-(4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0133】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：



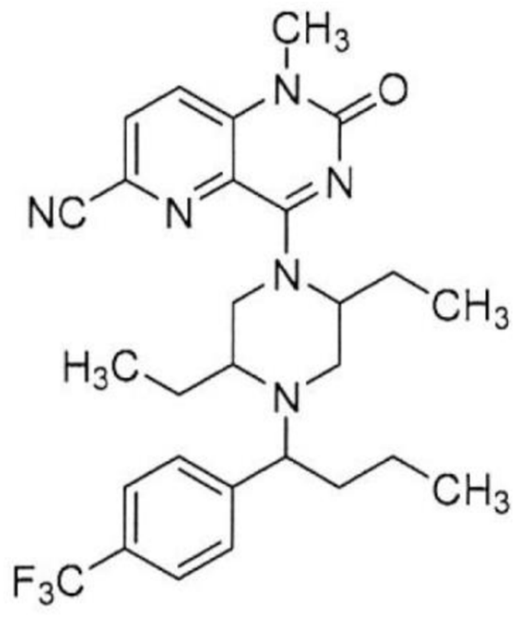
。

【0134】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(198-199)。

【0135】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((S)-1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0136】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-4-((R)-1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0137】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：



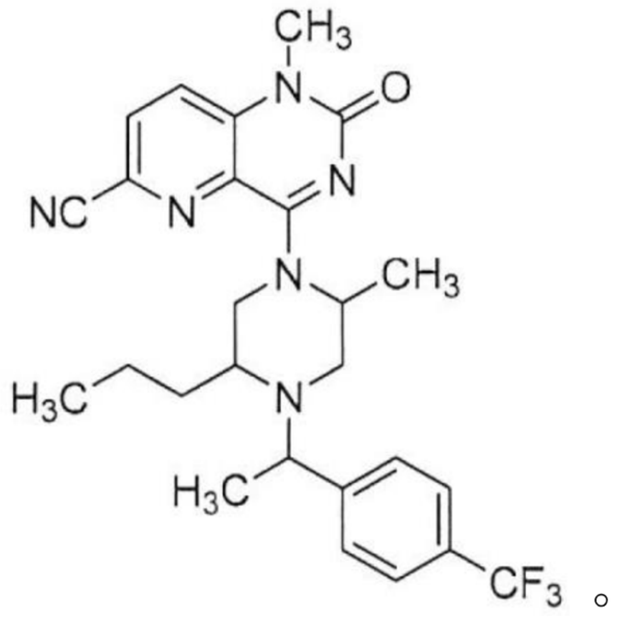
。

【0138】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(243-244)。

【0139】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0140】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0141】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為：



【0142】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(395-396)。

【0143】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0144】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其鹽，其中：該化合物為1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【0145】本發明可以不偏離其精神或本質屬性的其他特定形式來實施。本發明涵蓋本文中所提及之本發明之態樣及/或實施例的所有組合。應理解，本發明之任何及所有實施例可與任何其他實施例結合以描述額外實施例。亦應理解，實施例之各個別元素意欲與來自任何實施例之任何及所有其他元素組合以描述額外實施例。

【0146】

定義

一般熟習此項技術者在閱讀以下實施方式後可更容易地理解本發明之特性及優勢。應瞭解，在單獨實施例之情形下，為了清楚起見上文及下

文所描述之本發明之某些特徵亦可組合形成單一實施例。相反地，為簡潔起見描述於單一實施例之上下文中之本發明之各種特徵亦可組合形成其次組合。本文中標識為例示性或較佳的實施例意欲為說明性且非限制性的。

【0147】除非本文中另外具體說明，否則以單數形式之指代亦可包括複數形式。舉例而言，「一(a/an)」可指一個，或一或多個。

【0148】如本文所用，片語「化合物及/或其鹽」係指至少一種化合物、該等化合物之至少一種鹽，或其組合。舉例而言，式(I)化合物及/或其鹽包括式(I)化合物；兩種式(I)化合物；式(I)化合物之鹽；式(I)化合物及式(I)化合物之一或多種鹽；以及式(I)化合物之兩種或更多種鹽。

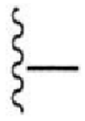
【0149】除非另外規定，否則具有不飽和價數之任何原子假定具有足以使價數飽和的氫原子。

【0150】本文所闡述之定義優先於以引用之方式併入本文中之任何專利、專利申請案及/或專利申請公開案中所闡述之定義。

【0151】下文列舉用於描述本發明之各種術語之定義。此等定義適用於術語，因為其單獨地或作為較大群組的一部分而用於整個本說明書中(除非在特定情況下以其他方式加以限制)。

【0152】在整個本說明書中，熟習此領域者可選擇基團及其取代基以提供穩定的部分及化合物。

【0153】根據此項技術中所使用之慣例，



在本文中結構式中用於描繪作為部分或取代基與核心或主鏈結構之附接點的鍵。

【0154】如本文所用，術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、Br及

I。

【0155】術語「氰基」係指基團-CN。

【0156】術語「胺基」係指基團-NH_2。

【0157】術語「疊氮基」係指基團-N_3。

【0158】術語「側氧基」係指基團=O。

【0159】如本文所用，術語「烷基」係指含有例如1至12個碳原子，1至6個碳原子及1至4個碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。當數字以下標形式出現在符號「C」後時，下標以較多特異性定義特定基團可含有之碳原子之數目。舉例而言，「C_{1-4}烷基」表示具有一至四個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。

【0160】如本文所用，術語「氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C_{1-4}氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之C_1、C_2、C_3及C_4烷基。氟烷基之代表性實例包括(但不限於)-CF_3及-CH_2CF_3。

【0161】如本文所用，術語「溴烷基」意欲包括經一或多個溴原子取代之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C_{1-4}溴烷基」意欲包括經一或多個溴原子取代之C_1、C_2、C_3及C_4烷基。氟烷基之代表性實例包括(但不限於)-CH_2Br及-CH_2CH_2Br。

【0162】術語「羥基烷基」包括經一或多個羥基取代之分支鏈及直鏈飽和烷基。舉例而言，「羥基烷基」包括-CH_2OH、-CH_2CH_2OH及C_{1-4}

羥基烷基。

【0163】術語「氰基烷基」包括經一或多個氰基取代之分支鏈及直鏈飽和烷基。舉例而言，「氰基烷基」包括-CH_2CN、-CH_2CH_2CN及C_{1-3}氰基烷基。

【0164】術語「烯基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基。例示性此類基團包括乙烯基或烯丙基。舉例而言，「C_{2-6}烯基」表示具有二至六個碳原子之直鏈及分支鏈烯基。

【0165】術語「炔基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基。例示性此類基團包括乙炔基。舉例而言，「C_{2-6}炔基」表示具有二至六個碳原子之直鏈及分支鏈炔基。

【0166】如本文所用，術語「環烷基」係指藉由自飽和環碳原子移除一個氫原子而衍生自非芳族單環烴分子之基團。環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環戊基及環己基。當數字以下標形式出現在符號「C」後時，下標以較多特異性定義特定環烷基可含有之碳原子之數目。舉例而言，「C_{3-6}環烷基」指示具有三至六個碳原子之環烷基。

【0167】如本文所用，術語「氟環烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之環烷基。

【0168】如本文所用，術語「碳環基」係指藉由自飽和環碳原子移除一個氫原子而衍生自非芳族單環或多環烴分子之基團。碳環基之代表性實例包括(但不限於)環烷基及二環烷基，諸如雙環[1.1.1]戊基、二環己烷、二環庚烷及二環辛烷。

【0169】如本文所用，術語「烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之烷基，例如甲氧基(-OCH_3)。舉例而言，「C_{1-3}烷氧基」表示具有

一至三個碳原子之烷氧基。

【0170】術語「氟烷氧基」及「-O(氟烷基)」表示經由氧鍵(-O-)連接之如上文所定義的氟烷基。舉例而言，「C_{1-4}氟烷氧基」意欲包括C_1、C_2、C_3及C_4氟烷氧基。

【0171】術語「氰基烷氧基」及「-O(氰基烷基)」表示經由氧鍵(-O-)連接之如上文所定義的氰基烷基。舉例而言，「C_{1-3}氰基烷氧基」意欲包括C_1、C_2及C_3氰基烷氧基。

【0172】術語「碳環(carbocyclo)」、「碳環(carbocyclic)」或「碳環基」可互換地使用且指具有至少一個飽和或部分飽和非芳族環之環狀基團，其中所有環之所有原子為碳。碳環基環可未經取代或可在價態允許時含有一或多個取代基。因此，該術語包括非芳族環，諸如環烷基、環烯基及環炔基環。例示性雙環碳環基包括二氫茚基、茚基、二氫萘基、四氫萘基、六氫萘基、八氫萘基、十氫萘基、雙環庚烷基、雙環辛烷基及雙環壬烷基。

【0173】如本文所用，術語「芳基」係指藉由移除一個鍵結至芳族環之氫而衍生自含有芳族碳環之分子的原子基團。雙環芳基包括具有兩個芳族碳環之芳基及具有一個芳族碳環及一個非芳族碳環之芳基。芳基之代表性實例包括單環芳基，諸如苯基；及雙環芳基，諸如萘基、二氫萘基、四氫萘基、茚基及二氫茚基。芳環可未經取代或可在價態允許時含有一或多個取代基。

【0174】如本文所用，術語「苯甲基」係指其中一個氫原子經苯基置換的甲基。苯環可未經取代或在價態允許時可含有一或多個取代基。

【0175】術語「雜原子」係指氧(O)、硫(S)及氮(N)。

【0176】術語「雜環(heterocyclo)」、「雜環(heterocyclic)」或「雜環基」可互換使用且係指具有飽和或部分飽和非芳族環之環狀基團，且其中一或多個環具有至少一個雜原子(O、S或N)，該含雜原子之環較佳具有1至4個獨立地選自O、S及/或N之雜原子。此類含有雜原子之基團的環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為各環中雜原子之總數為四或小於四，且另外其限制條件為環含有至少一個碳原子。氮及硫原子可視情況氧化且氮原子可視情況四級銨化。雜環基可在任一可用氮或碳原子處連接。芳環可未經取代或在價態允許時可含有一或多個取代基。

【0177】例示性單環雜環基包括氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啉基、噁唑啶基、異噁唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌吩基、哌吩酮基、哌啶酮基、吡咯啶酮基、氮雜卓基(azepinyl)、氮呯酮基(azepinonyl)、四氫哌喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞碸、噻嗎啉基碸、二氧戊環基及四氫-1,1-二側氧基噻吩基。

【0178】術語「雜芳基」係指經取代及未經取代之芳族5或6員單環基團及9或10員雙環基團，其在至少一個環中具有至少一個雜原子(O、S或N)，含該雜原子之環較佳具有1、2、3或4個獨立地選自O、S及/或N之雜原子。含雜原子雜芳基之各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為各環中雜原子之總數為四個或四個以下且各環具有至少一個碳原子。雙環雜芳基包括具有兩個芳環之雜芳基，其中環中之一者或兩者包括至少一個雜原子；及具有一個芳環及一個非芳環之雜芳基，其中環中之一者或兩者包括至少一個雜原子。氮及硫原子可視情況氧化且氮原子可視情況四級銨化。雜芳基可在任何環之任何可用的氮或碳原

子處經連接。雜芳基環系統可未經取代或可含有一或多個取代基。

【0179】例示性單環雜芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基及三嗪基。

【0180】例示性雙環雜芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、咔啉基、喹喏啉基、吲唑基及吡咯并吡啶基。

【0181】片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0182】式(I)化合物可形成亦屬於本發明範疇內之鹽。除非另外指示，否則提及本發明化合物應理解為包括提及一或多種其鹽。術語「鹽」表示與無機及/或有機酸及鹼形成之酸性及/或鹼性鹽。另外，術語「鹽」可包括兩性離子(內鹽)，例如當式(I)化合物含有鹼性部分(諸如胺或吡啶或咪唑環)與酸性部分(諸如羧酸)時。醫藥學上可接受之(亦即無毒生理學上可接受之)鹽為較佳，諸如可接受之金屬及胺鹽，其中陽離子並不會明顯促進鹽之毒性或生物活性。然而，其他鹽可適用於例如可在製備期間所用之分離或純化步驟中，且因此涵蓋在本發明之範疇內。式(I)化合物之鹽例如可藉由使式(I)化合物與一定量(諸如等量)之酸或鹼在介質(諸如使鹽沈澱之介質)中或在水性介質中反應，繼而凍乾來形成。

【0183】例示性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如用乙酸或三鹵乙酸(例如

三氟乙酸)形成之彼等鹽)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、酮酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽(用鹽酸形成)、氫溴酸鹽(用溴化氫形成)、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、順丁烯二酸鹽(用順丁烯二酸形成)、甲磺酸鹽(用甲磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽(諸如用硫酸形成之彼等鹽)、磺酸鹽(諸如本文中提及之彼等鹽)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(諸如甲苯磺酸鹽)、十一烷酸鹽及其類似鹽。

【0184】例示性鹼性鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉、鋰及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣及鎂鹽；鋇、鋅及鋁鹽；與有機鹼(例如有機胺)形成之鹽，有機鹼諸如三烷基胺(諸如三乙胺)、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-苯甲基-β-苯乙胺、1-二苯羥甲胺、N,N'-二苯甲基伸乙基二胺、去氫松香胺、N-乙基哌啶、苯甲胺、二環己胺，或醫藥學上可接受之類似胺，及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及類似物)形成之鹽。鹼性含氮基團可由試劑四級銨化，諸如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基及十八烷基氯化物、溴化物及碘化物)、芳基烷基鹵化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他試劑。較佳鹽包括單鹽酸鹽、硫酸氫鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽或硝酸鹽。

【0185】式(I)化合物可以非晶形固體或結晶固體形式提供。可採用凍乾，以得到呈固體狀之式(I)化合物。

【0186】應進一步理解，式(I)化合物之溶劑合物(例如水合物)亦在本發明之範疇內。術語「溶劑合物」意謂式(I)化合物與一或多種溶劑分子(有機或無機)之物理性締合。此物理性締合包括氫鍵結。在某些個例中，溶劑合物將能夠分離，例如在一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物兩者。例示性溶劑合物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、異丙醇化物、乙腈溶劑合物及乙酸乙酯溶劑合物。溶劑化方法在此項技術中已知。

【0187】前藥之各種形式在此項技術中已知且描述於：Rautio, J.等人，*Nature Review Drug Discovery,* 17, 559-587 (2018)。

【0188】另外，式(I)化合物在其製備後可經分離及純化以得到式(I)化合物含量等於或大於99重量%之組合物(「基本上純的」)，其隨後如本文所述使用或調配。本文中亦涵蓋此類「基本上純的」式(I)化合物作為本發明之一部分。

【0189】「穩定化合物」及「穩定結構」意指足夠穩固能經受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑的化合物。本發明希望包括穩定化合物。

【0190】「治療有效量」意欲包括單獨之本發明化合物之量，或所主張之化合物組合之量，或本發明化合物與有效充當DGKα及/或DGKζ抑制劑或有效治療或預防病毒感染及增殖性病症(諸如癌症)之其他活性成分組合之量。

【0191】如本文所用，「治療(treating)」或「治療(treatment)」涵蓋

治療哺乳動物，尤其人類之疾病狀態，且其包括：(a)預防哺乳動物出現該疾病狀態，尤其在此類哺乳動物易患該疾病狀態、但尚未診斷為患有該疾病狀態時；(b)抑制該疾病狀態，亦即遏制其發展；及/或(c)緩解該疾病狀態，亦即促使疾病狀態消退。

【0192】本發明化合物意欲包括本發明化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括原子數相同但質量數不同之彼等原子。作為一般實例且非限制性地，氫同位素包括氘(D)及氚(T)。碳同位素包括^{13}C及^{14}C。本發明之同位素標記化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法，使用經適當同位素標記之試劑代替原本使用之未標記試劑來製備。

【0193】根據式(I)之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可藉由適合於欲治療之病狀的任何方式投與，其可取決於位點特異性治療之需要或欲傳遞之式(I)化合物之量。

【0194】本發明內亦涵蓋醫藥組合物類別，該類醫藥組合物包含式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽；及一或多種醫藥學上可接受之無毒性載劑及/或稀釋劑及/或佐劑(在本文中統稱為「載劑」材料)及必要時的其他活性成分。式(I)之化合物可藉由任何適合途徑投與，較佳呈適於此類途徑之醫藥組合物形式且呈預期治療有效之劑量。本發明之化合物及組合物可例如以含有醫藥學上可接受之習知載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物形式，經口、黏膜或非經腸(包括血管內、靜脈內、腹膜內、皮下、肌內及胸骨內)投與。舉例而言，醫藥載劑可含有甘露糖醇或乳糖與微晶纖維素之混合物。混合物可含有額外組分，諸如潤滑劑，例如硬脂酸鎂；及崩解劑，諸如交聯聚維酮(crospovidone)。可載劑混合物填入明膠

膠囊中或壓縮為錠劑。醫藥組合物可以例如口服劑型或輸注形式投與。

【0195】對於經口投與，醫藥組合物可呈例如錠劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體形式。醫藥組合物較佳以含有特定量活性成分之劑量單位形式製得。舉例而言，醫藥組合物可包含約0.1至1000 mg，較佳約0.25至250 mg，且更佳約0.5至100 mg範圍內之一定量之活性成分之錠劑或膠囊形式提供。用於人類或其他哺乳動物之適合日劑量可能視患者之病況及其他因素而廣泛變化，但可使用常規方法確定。

【0196】本文中涵蓋之任何醫藥組合物均可例如經由任何可接受且適合的口服製劑經口遞送。例示性口服製劑包括但不限於，例如，錠劑、糖衣錠、口含錠、水性及油性懸浮液、可分散散劑或粒劑、乳液、硬及軟膠囊、液體膠囊、糖漿及酏劑。意欲經口投與之醫藥組合物可根據此項技術中已知之任何方法製備以便製造意欲經口投與之醫藥組合物。為了提供醫藥學上適口的製劑，根據本發明之醫藥組合物可含有至少一種選自甜味劑、調味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑之試劑。

【0197】錠劑可例如藉由混合至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之適於製備錠劑之無毒賦形劑來製備。例示性賦形劑包括(但不限於)例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣及磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，諸如微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉及褐藻酸；結合劑，諸如澱粉、明膠、聚乙烯-吡咯啶酮及阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。另外，錠劑可為未經塗佈的或藉由已知技術經塗佈以掩蔽口味較差藥物之不佳味道，或延緩活性成分在胃腸道中之崩解及吸收，從而使活性成分之作用維持較長時間段。例示性水可溶味覺掩蔽材料包括(但不限於)

羥丙基-甲基纖維素及羥丙基-纖維素。例示性延時材料包括但不限於乙基纖維素及乙酸丁酸纖維素。

【0198】硬明膠膠囊可例如藉由混合至少一種式(I)化合物及/或其至少一種鹽與至少一種惰性固體稀釋劑(諸如碳酸鈣；磷酸鈣；及高嶺土)製備。

【0199】軟明膠膠囊可例如藉由混合至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種水溶性載劑(諸如聚乙二醇)；及至少一種油介質(諸如花生油、液體石蠟及橄欖油)製備。

【0200】可例如藉由混合至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種適於製備水性懸浮液之賦形劑製備水性懸浮液。適用於製造水性懸浮液之例示性賦形劑包括(但不限於)例如懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、海藻酸鈉、褐藻酸、聚乙烯-吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂，例如卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，諸如聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，諸如十七伸乙基-氧基十六醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯之縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯；及環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之偏酯之縮合產物，諸如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯；至少一種著色劑；至少一種調味劑；及/或至少一種甜味劑，包括但不限於，例如，蔗糖、糖精及阿斯巴甜糖。

【0201】油性懸浮液可例如藉由使至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽懸浮於植物油(諸如花生油；橄欖油；芝麻油；

及椰子油)；或礦物油(諸如液體石蠟)中製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，諸如蜂蠟；硬石蠟；及鯨蠟醇。為了提供適口的油性懸浮液，可向油性懸浮液中添加上文已描述之至少一種甜味劑及/或至少一種調味劑。油性懸浮液可另外含有至少一種防腐劑，包括但不限於，例如，抗氧化劑，諸如丁基化羥基大茴香醚及α-生育酚。

【0202】分散性粉末及顆粒可例如藉由混合至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽與至少一種分散劑及/或濕潤劑、至少一種懸浮劑及/或至少一種防腐劑來製備。適合的分散劑、濕潤劑及懸浮劑已如上文所述。例示性防腐劑包括(但不限於)例如抗氧化劑，例如抗壞血酸。此外，可分散散劑及粒劑亦可含有至少一種賦形劑，包括(但不限於)例如甜味劑、調味劑及著色劑。

【0203】至少一種式(I)化合物及/或其至少一種醫藥學上可接受之鹽之乳液可以例如水包油乳液形式製備。包含式(I)化合物之乳劑之油相可以已知方式由已知成分構成。油相可由例如以下各者(但不限於)提供：植物油，諸如橄欖油及花生油；礦物油，諸如液體石蠟及其混合物。儘管該相可僅包含乳化劑，但其亦可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪與油之混合物。適合乳化劑包括(但不限於)例如天然存在之磷脂，例如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之酯或偏酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯；及偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。較佳地，包括親水性乳化劑以及充當穩定劑之親脂性乳化劑。較佳亦包括油與脂肪。總之，在存在或不存在穩定劑之情況下乳化劑構成所謂乳化蠟，且該蠟與油及脂肪一起構成所謂乳化軟膏基質，其形成乳膏調配物之油性分散相。乳液亦可含有甜味劑、調味劑、防腐劑及/或抗氧化劑。

適合用於本發明調配物中之乳化劑及乳液穩定劑包括例如Tween 60、Span 80、鯨蠟硬脂醇、肉豆寇醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、單獨或含蠟之二硬脂酸甘油酯，或此項技術中所熟知之其他物質。

【0204】式(I)化合物及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽亦可例如靜脈內、皮下及/或肌肉內經由任何醫藥學上可接受且適合之可注射形式傳遞。例示性可注射形式包括(但不限於)例如包含可接受之媒劑及溶劑之無菌水溶液，該等媒劑及溶劑，諸如水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液；無菌水包油微乳液；及水性或油性懸浮液。

【0205】用於非經腸投與之調配物可呈水性或非水性等張無菌注射溶液或懸浮液形式。此等溶液及懸浮液可自無菌散劑或顆粒劑，使用針對用於經口投與之調配物所提及之載劑或稀釋劑中之一或多者或藉由使用其他適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來製備。化合物可溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉、黃蓍膠及/或各種緩衝液中。其他佐劑及投藥模式在醫藥技術中已廣泛熟知。活性成分亦可藉由以具有適合載劑(包括生理食鹽水、右旋糖或水)或具有環糊精(亦即Captisol)、共溶劑增溶(亦即丙二醇)或膠束增溶(亦即Tween 80)之組合物形式注射來投與。

【0206】無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0207】無菌可注射水包油微乳劑可例如藉由以下製備：1)使至少一種式(I)化合物溶解於油相，諸如大豆油與卵磷脂之混合物中；2)將含有油相之式(I)與水及甘油混合物組合；及3)處理組合以形成微乳劑。

【0208】無菌水性或油性懸浮液可根據此項技術中已知之方法製備。舉例而言，無菌水性溶液或懸浮液可用非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑(諸如1,3-丁二醇)製備；且無菌油性懸浮液可用可接受之無菌無毒溶劑或懸浮介質(諸如無菌不揮發性油(例如合成單甘油酯或二甘油酯)；及脂肪酸(諸如油酸))製備。

【0209】可用於本發明之醫藥組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDS)，諸如d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯；用於醫藥劑型中之界面活性劑，諸如吐溫、聚乙氧基化蓖麻油(諸如CREMOPHOR界面活性劑(BASF))或其他類似聚合遞送基質；血清蛋白質，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解液，諸如魚精蛋白硫酸鹽；磷酸氫二鈉；磷酸氫鉀；氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(諸如α-環糊精、β-環糊精及γ-環糊精)或經化學改質之衍生物(諸如羥基烷基環糊精，包括2-羥丙基-環糊精及3-羥丙基-環糊精)或其他溶解的衍生物亦可有利地用於增強本文所描述之式之化合物的遞送。

【0210】本發明之醫藥學上活性化合物可根據藥劑學習知方法經處理以產生用於向包括人類及其他哺乳動物之患者投與之藥劑。醫藥組合物

可進行諸如滅菌之習知醫藥操作及/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、緩衝劑等。錠劑及丸劑可另外用腸溶衣來製備。此類組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0211】所投與之化合物之量及用本發明之化合物及/或組合物治療疾病病況之給藥方案視多種因素而定，該等因素包括個體之壽命、體重、性別、醫學病況；疾病類型；疾病嚴重程度；投與途徑及頻率；及所採用之特定化合物。因此，給藥方案可廣泛變化，但可使用標準方法常規地確定。約0.001至100 mg/kg體重，較佳約0.0025與約50 mg/kg體重之間且最佳約0.005至10 mg/kg體重之間的日劑量可為適當的。日劑量可每天一至四次劑量投與。其他給藥時程包括每週一次劑量及每兩天週期一次劑量。

【0212】出於治療目的，本發明之活性化合物通常與一或多種適合於指定投藥途徑的佐劑組合。若經口投與，則化合物可與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及/或聚乙烯醇摻和且隨後經製錠或囊封以便適宜投與。此類膠囊或錠劑可含有如活性化合物於羥丙基甲基纖維素中之分散液中可提供之控制釋放調配物。

【0213】本發明之醫藥組合物包含至少一種式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之至少一種鹽，及視情況存在之選自醫藥學上可接受之任何載劑、佐劑及媒劑的另一種藥劑。本發明之替代組合物包含本文所描述之式(I)化合物或其前藥及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0214】

實用性

式(I)化合物可用於治療癌症。

【0215】在另一個實施例中，本發明提供一種式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構體或其互變異構體與其他治療劑之組合製劑，其同時、分開或依序用於治療及/或預防與T細胞中之DGK目標抑制有關的多種疾病或病症。

【0216】在另一態樣中，本發明提供一種治療罹患或易患與T細胞中之DGK目標抑制有關之醫學病狀之患者的方法。可治療多種醫學病狀。該方法包含向該患者投與治療有效量之組合物，該組合物包含式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構體或其互變異構體。舉例而言，本文所述化合物可用於治療或預防病毒感染及增殖性疾病，諸如癌症。

【0217】式(I)化合物及包含至少一種式(I)化合物的醫藥組合物可用於治療或預防與T細胞中之DGK目標抑制有關的任何疾病或病狀。此等疾病包括病毒感染及其他感染(例如皮膚感染、GI感染、泌尿道感染、泌尿生殖器感染、全身感染)及增殖性疾病(例如癌症)。式(I)化合物及包含至少一種式(I)化合物的醫藥組合物可投與動物，較佳哺乳動物(例如馴養動物、貓、犬、小鼠、大鼠)，且更佳投與人類。任何投藥方法可用於向患者遞送化合物或醫藥組合物。在某些實施例中，式(I)化合物或至少包含式(I)化合物的醫藥組合物經口投與。在其他實施例中，式(I)或至少包含式(I)化合物的醫藥組合物係非經腸投與。

【0218】式(I)化合物可抑制二醯基甘油激酶α及ξ (DGKα/ζ)活性。舉例而言，式(I)化合物可用於抑制細胞或個體中之DGKα及DGKζ活性，該個體需要藉由投與抑制量之式(I)化合物或其鹽來調節DGKα及DGKζ。

【0219】本發明進一步提供治療與個體(例如患者)中之DGKα及DGKζ活性或表現(包括異常活性及/或過度表現)有關之疾病的方法，其藉由向需要此類治療之個體投與治療有效量或劑量的式(I)化合物或其醫藥組合物。實例疾病可包括與DGKα及DGKζ酶之表現或活性(諸如過度表現或異常活性)直接或間接有關的任何疾病、病症或病狀。DGKα及DGKζ相關疾病亦可包括藉由調節DGKα及DGKζ酶活性可預防、改善或治癒的任何疾病、病症或病狀。DGKα及DGKζ相關疾病之實例包括癌症及病毒感染，諸如HIV感染、B型肝炎及C型肝炎。

【0220】在一個態樣中，式(I)化合物依序地在免疫腫瘤學藥劑投與之前投與。在另一態樣中，式(I)化合物與免疫腫瘤學藥劑同時投與。在又另一態樣中，式(I)化合物依序地在投與免疫腫瘤學藥劑之後投與。

【0221】在另一態樣中，式(I)化合物可與免疫腫瘤學藥劑共調配。

【0222】免疫腫瘤學藥劑包括例如小分子藥物、抗體或其他生物製劑或小分子。生物免疫-腫瘤學藥劑之實例包括(但不限於)癌症疫苗、抗體及細胞激素。在一個態樣中，抗體為單株抗體。在另一態樣中，單株抗體為人類化抗體或人類抗體。

【0223】在一個態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為(i)刺激(包括共刺激)受體之促效劑或(ii)T細胞上抑制(包括共抑制)信號之拮抗劑，其兩者均導致抗原特異性T細胞反應擴大(常常稱為免疫檢查點調控子)。

【0224】刺激及抑制分子中之某些為免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配位體的一個重要家族為B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合於共刺激或

共抑制受體之另一膜結合配位體家族為結合於同源TNF受體家族成員之分子 之TNF家 族 ， 其 包 括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α 1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0225】在一個態樣中，T細胞反應可藉由式I化合物與以下中之一或多者之組合來刺激：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如免疫檢查點抑制劑)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4；及(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之促效劑，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

【0226】可與式(I)化合物組合以治療癌症之其他藥劑包括NK細胞上之抑制受體的拮抗劑或NK細胞上之活化受體的促效劑。舉例而言，式(I)化合物可與KIR拮抗劑(諸如利瑞路單抗(lirilumab))組合。

【0227】用於組合療法之其他藥劑包括抑制或耗盡巨噬細胞或單核細胞之藥劑，包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包 括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、

WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或FPA-008 (WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

【0228】在另一態樣中，式(I)化合物可聯合以下中之中之一或多者使用：連接陽性共刺激受體的促效劑；經由抑制受體減弱信號傳導的阻斷劑；拮抗劑；及全身性增加抗腫瘤T細胞頻率之一或多種藥劑；克服腫瘤微環境內之不同免疫抑制途徑(例如阻斷抑制性受體接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、耗乏或抑制Tregs (例如使用抗CD25單株抗體(例如達利珠單抗(daclizumab))或藉由離體抗CD25珠粒耗乏)、抑制代謝酶(諸如IDO)，或逆轉/阻止T細胞惰能或耗竭的藥劑，及在腫瘤位點觸發先天免疫活化及/或發炎的藥劑。

【0229】在一個態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為CTLA-4拮抗劑，諸如拮抗CTLA-4抗體。適合的CTLA-4抗體包括例如YERVOY (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美單抗(tremelimumab)。

【0230】在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為PD-1拮抗劑，諸如拮抗PD-1抗體。適合之PD-1抗體包括例如OPDIVO (尼沃單抗(nivolumab))、KEYTRUDA (派立珠單抗(pembrolizumab))或MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)。免疫-腫瘤學藥劑亦可包括皮立珠單抗(CT-011)，儘管已經質疑其對於PD-1結合之特異性。靶向PD-1受體之另一方法為由PD-L2之胞外域(B7-DC)與IgG1之Fc部分融合而構成的重組蛋白，稱作AMP-224。

【0231】在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為PD-L1拮抗劑，諸如拮抗PD-L1抗體。適合之PD-L1抗體包括例如MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-

936559 (WO2007/005874)及MSB0010718C (WO2013/79174)。

【0232】在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為LAG-3拮抗劑，諸如拮抗LAG-3抗體。適合之LAG3抗體包括例如BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601、WO09/44273)。

【0233】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為CD137 (4-1BB)促效劑，諸如促效CD137抗體。適合的CD137抗體包括例如優瑞路單抗(urelumab)及PF-05082566 (WO12/32433)。

【0234】在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為GITR促效劑，諸如促效GITR抗體。適合之GITR抗體包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021、WO09/009116)及MK-4166 (WO11/028683)。

【0235】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為IDO拮抗劑。適合之IDO拮抗劑包括例如INCB-024360 (WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、因多莫得(indoximod)或BMS-986205或NLG-919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

【0236】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為OX40促效劑，諸如促效OX40抗體。適合的OX40抗體包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

【0237】在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為OX40L拮抗劑，諸如拮抗OX40抗體。適合之OX40L拮抗劑包括例如RG-7888 (WO06/029879)。

【0238】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為CD40促效劑，諸如促效CD40抗體。在又另一個實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD40拮抗劑，諸如拮抗CD40抗體。適合之CD40抗體包括例如魯卡木單抗(lucatumumab)或達西珠單抗(dacetuzumab)。

【0239】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為CD27促效劑，諸如促效CD27抗體。適合的CD27抗體包括例如瓦里木單抗(varlilumab)。

【0240】在另一態樣中，免疫腫瘤學藥劑為MGA271 (針對B7H3) (WO11/109400)。

【0241】組合療法意欲包涵以依序方式投與此等治療劑，亦即其中各治療劑在不同時間投與，以及此等治療劑或至少兩種治療劑以基本上同時方式投與。基本上同時投藥可例如藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑的單一劑型或針對各治療劑之多種單一劑型來達成。依序或基本上同時投與各治療劑可藉由任何適當途徑實現，包括(但不限於)經口途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑，及經由黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。舉例而言，選定組合中之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合中之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包括如上文所述之治療劑另外與其他生物活性成分及非藥物療法(例如手術或輻射療法)組合投與。在組合療法進一步包含非藥物療法的情況下，非藥物療法可在任何適合之時間執行，只要治療劑與非藥物療法之組合之協同作用達成有益的效果。舉例而言，在適當情況下，當非藥物治療暫時自治療劑投與中移除(可能隔數日或甚至數週)時，仍達成有益效果。

【0242】如本文所用，術語「細胞」意謂指活體外、離體或活體內之細胞。在一些實施例中，離體細胞可為自有機體(諸如哺乳動物)切除之組織樣品的一部分。在一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，活體內細胞為存活於有機體(諸如哺乳動物)中之細胞。

【0243】如本文所用，術語「接觸」係指將所指示之部分彙集於活體外系統或活體內系統中。舉例而言，DGKα及DGKζ酶與式(I)化合物「接觸」包括將本發明化合物投與具有DGKα及DGKζ的個體或患者，諸如人類，以及例如將式(I)化合物引入包含含有DGKα及DGKζ酶之細胞或純化製劑的樣品。

【0244】術語「DGKα及DGKζ抑制劑」係指能夠抑制T細胞中之二醯基甘油激酶α及/或二醯基甘油激酶ξ (DGKα及DGKζ)活性、從而引起T細胞刺激的藥劑。DGKα及DGKζ抑制劑可為可逆或不可逆DGKα及DGKζ抑制劑。「可逆DGKα及DGKζ抑制劑」為在催化位點或在非催化位點可逆地抑制DGKα及DGKζ酶活性的化合物且「不可逆DGKα及DGKζ抑制劑」為藉由與酶形成共價鍵而不可逆地破壞DGKα及DGKζ酶活性的化合物。

【0245】可用式(I)化合物治療之癌症類型包括(但不限於)腦癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸癌、血液癌、肺癌及骨癌。此類癌症類型之實例包括神經母細胞瘤、腸癌(諸如直腸癌、結腸癌、家族性腺瘤多發性息肉癌及遺傳性非多發性息肉結腸直腸癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下嚥癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、髓質甲狀腺癌、乳頭狀甲狀腺癌、腎癌、腎實質癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨毛膜癌、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、乳癌、泌尿癌、黑色素瘤、腦瘤(諸如神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤及周邊神經外胚層腫瘤)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴白血病(ALL)、慢性淋巴白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T細胞白血病淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、肝

細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤、基底癌、畸胎瘤、視網膜母細胞瘤、脈絡膜黑色素瘤、精原細胞瘤、橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)及漿細胞瘤。

【0246】一或多種其他醫藥劑或治療方法，諸如抗病毒劑、化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、輻射、抗腫瘤及抗病毒疫苗、細胞介素療法(例如IL2及GM-CSF)及/或酪胺酸激酶抑制劑，可視情況與式(I)化合物組合使用以治療DGKα及DGKζ相關疾病、病症或病狀。該等藥劑可以單一劑型之形式與本發明化合物組合，或該等藥劑可以單獨劑型之形式同時或依序投與。

【0247】適合的化學治療劑或其他抗癌劑包括例如烷基化劑(包括(但不限於)氮芥(nitrogen mustard)、伸乙亞胺衍生物、磺酸烷酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(CYTOXAN®)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三伸乙蜜胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0248】治療黑色素瘤時，適合與式(I)化合物組合使用之藥劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況與其他化學療法藥物(諸如卡莫司汀(BCNU)及順鉑(cisplatin))一起；「達特茅斯療法(Dartmouth regimen)」，其由DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬(tamoxifen)組成；順鉑、長春鹼(vinblastine)及DTIC、替莫唑胺或YERVOY™之組合。式(I)化合物亦可

與免疫療法藥物(包括細胞介素，諸如干擾素α、介白素2及腫瘤壞死因子(TNF))組合，以用於治療黑色素瘤。

【0249】式(I)化合物亦可與疫苗療法組合使用，以治療黑色素瘤。抗黑色素瘤疫苗在一些方面類似於用於預防由病毒引起之疾病(諸如脊髓灰質炎、麻疹及腮腺炎)的抗病毒疫苗。可將弱化黑色素瘤細胞或稱為抗原之黑色素瘤細胞部分注射至患者中以刺激身體免疫系統來破壞黑色素瘤細胞。

【0250】侷限於臂或腿之黑色素瘤亦可使用高溫隔離肢體灌注技術、用包括一或多種式(I)化合物之藥劑組合來治療。此治療方案使所涉及肢體之循環與身體其餘部分暫時分離，且向供給肢體之動脈中注射高劑量之化學療法，因此在無可能以其他方式造成嚴重副作用之內臟向此等劑量之暴露之情況下向腫瘤區域提供高劑量。通常將流體升溫至38.9℃至40℃。美法侖係最常用於此化學療法程序中之藥物。其可與稱為腫瘤壞死因子(TNF)之另一種藥劑一起給與。

【0251】適合之化學治療劑或其他抗癌劑包括例如抗代謝物(包括(但不限於)葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑)，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、噴司他丁(pentostatine)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0252】適合的化學治療劑或其他抗癌劑進一步包括例如某些天然產物及其衍生物(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴因子及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin))，諸如長春鹼、長春新

鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素d (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、阿糖胞苷(ara-C)、太平洋紫杉醇(paclitaxel) (Taxol)、光神黴素(mithramycin)、脫氧柯福黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C (mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其IFN-a)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0253】其他細胞毒性劑包括諾維本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrazole)、來曲唑(letrazole)、卡培他濱(capecitabine)、瑞洛薩芬(reloxafine)及著洛薩芬(droloxafine)。

【0254】亦適合的為細胞毒性劑，諸如表葉毒素；抗瘤形成酶；拓樸異構酶抑制劑；丙卡巴肼(procarbazine)；米托蒽醌(mitoxantrone)；鉑配位複合物，諸如順鉑及卡鉑(carboplatin)；生物學反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；喃氟啶(tegafur)；及造血生長因子。

【0255】其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(HERCEPTIN®)、針對共刺激分子(諸如CTLA-4、4-1BB及PD-1)的抗體，或針對細胞介素(IL-1O或TGF-β)的抗體。

【0256】其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之彼等抗癌劑，諸如針對趨化因子受體(包括CCR2及CCR4)之拮抗劑。

【0257】其他抗癌劑亦包括增強免疫系統之彼等抗癌劑，諸如佐劑或授受性T細胞轉移。

【0258】抗癌疫苗包括樹突狀細胞、合成肽、DNA疫苗以及重組病毒。

【0259】本發明的醫藥組合物可視情況包括至少一種信號轉導抑制劑(STI)。「信號轉導抑制劑」為選擇性抑制癌細胞正常功能中之信號傳導路徑中的一或多個重要步驟，藉此引起細胞凋亡的藥劑。適合的STI包括(但不限於)：(i) bcr/abl激酶抑制劑，諸如STI 571 (GLEEVEC®)；(ii)表皮生長因子(EGF)受體抑制劑，諸如激酶抑制劑(IRESSA®，SSI-774)及抗體(Imclone：C225 [Goldstein等人, Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)]及Abgenix：ABX-EGF)；(iii) her-2/neu受體抑制劑，諸如法呢基轉移酶抑制劑(FTI)，諸如L-744,832 (Kohl等人, Nat. Med., 1(8):792-797 (1995))；(iv) Akt家族激酶或Akt路徑之抑制劑，諸如雷帕黴素(rapamycin) (參見例如Sekulic等人, Cancer Res., 60:3504-3513 (2000))；(v)細胞週期激酶抑制劑，諸如夫拉平度(flavopiridol)及UCN-O1 (參見例如Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003))；及(vi)磷脂醯基肌醇激酶抑制劑，諸如LY294002 (參見例如Vlahos等人, J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994))。或者，至少一種STI及至少一種式(I)化合物可存在於單獨的醫藥組合物中。在本發明之一個特定實施例中，至少一種式(I)化合物及至少一種STI可同時或依序投與患者。換言之，首先可投與至少一種式(I)化合物，首先可投與至少一種STI，或至少一種式(I)化合物與至少一種STI可同時投與。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或STI時，可以任何次序投與該等化合物。

【0260】本發明進一步提供用於治療患者之慢性病毒感染的醫藥組合物，其在醫藥學上可接受之載劑中包含至少一種式(I)化合物、視情況存在的至少一種化學治療藥物及視情況存在的至少一種抗病毒劑。

【0261】亦提供一種用於在患者中治療慢性病毒感染之方法，其藉

由投與有效量之上文醫藥組合物來進行。

【0262】在本發明之一個特定實施例中，至少一種式(I)化合物與至少一種化學治療劑同時或依序投與患者。換言之，可首先投與至少一種式(I)化合物，可首先投與至少一種化學治療劑，或可同時投與至少一種式(I)化合物及至少一種STI。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或化學治療劑時，該等化合物可以任何次序投與。類似地，任何抗病毒劑或STI亦可在相較於投與式(I)化合物的任何時點投與。

【0263】可使用本發明組合療法治療之慢性病毒感染包括(但不限於)由以下引起之疾病：C型肝炎病毒(HCV)、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、細胞巨大病毒(CMV)、單純性疱疹病毒(HSV)、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus，EBV)、水痘帶狀疱疹病毒、科沙奇病毒(coxsackie virus)、人類免疫缺乏病毒(HIV)。值得注意的是，寄生蟲感染(例如瘧疾)亦可藉由上文方法來治療，其中視情況添加已知治療寄生蟲病狀之化合物來代替抗病毒劑。

【0264】預期與式(I)化合物組合使用的適合抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑以及其他抗病毒藥。

【0265】適合NRTI實例包含齊多夫定(zidovudine)(AZT)；地達諾新(didanosine)(ddI)；紮西他濱(zalcitabine)(ddC)；司他夫定(stavudine)(d4T)；拉米夫定(lamivudine)(3TC)；阿巴卡韋(abacavir)(1592U89)；阿德福韋二吡呋酯(adefovir dipivoxil)[雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir)；BCH-I0652；艾米特賓(emitricitabine)[(-)-FTC]；β-L-FD4 (亦稱為β-L-D4C且命名為β-L-2',3'-

二去氧-5-氟-胞嘧啶核苷)；DAPD ((-)-β-D-2,6-二胺基-嘌呤二氧雜環戊烷)；以及洛德諾新(lodenosine)(FddA)。典型的適合NNRTI包含奈韋拉平(nevirapine)(BI-RG-587)；地拉韋啶(delaviradine)(BHAP、U-90152)；依法韋侖(efavirenz)(DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮)；以及(+)-四環香豆素A (calanolide A)(NSC-675451)及四環香豆素B。典型的適合蛋白酶抑制劑包含沙奎那韋(saquinavir)(Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir)(ABT-538)；茚地那韋(indinavir)(MK-639)；奈非那韋(nelfnavir)(AG-1343)；安普那韋(amprenavir)(141W94)；拉西那韋(lasinavir)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；以及AG-1549。其他抗病毒劑包括羥基脲、病毒唑(ribavirin)、IL-2、IL-12、潘它夫西地(pentafuside)及Yissum項目第11607號。

【0266】本發明亦包括可用於例如治療或預防DGKα及DGKζ相關疾病或病症及本文所提及之其他疾病的醫藥套組，其包括一或多個容器，該等容器含有包含治療有效量之式(I)化合物的醫藥組合物。如對熟習此項技術者顯而易見的是，必要時，此類套組可進一步包括多種習知醫藥套組組件中之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、其他容器等。套組中亦可包括呈插頁或呈標籤形式之說明書，其說明所投與組分之量、投藥指南及/或用於混合組分之指南。

【0267】組合療法意欲包涵以依序方式投與此等治療劑，亦即其中各治療劑在不同時間投與，以及此等治療劑或至少兩種治療劑以基本上同時方式投與。基本上同時投藥可例如藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑的單一劑型或針對各治療劑之多種單一劑型來達成。依序或基本上同

時投與各治療劑可藉由任何適當途徑實現，包括(但不限於)經口途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑，及經由黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。舉例而言，選定組合中之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合中之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包涵如上文所描述之治療劑與其他生物活性成分及非藥物療法(例如手術或輻射治療)進一步組合投與。在組合療法進一步包含非藥物療法的情況下，非藥物療法可在任何適合之時間執行，只要治療劑與非藥物療法之組合之協同作用達成有益的效果。舉例而言，在適當情況下，當非藥物治療暫時自治療劑投與中移除(可能隔數日或甚至數週)時，仍達成有益效果。

【0268】本發明亦提供醫藥學上可接受之組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配的治療有效量之一或多種式I化合物及視情況存在之一或多種上述其他治療劑。

【0269】本發明化合物可藉由任何適合之手段投與以用於本文所描述之任何用途，例如經口，諸如錠劑、膠囊(其各自包括持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、散劑、顆粒、酏劑、酊劑、懸浮液(包括奈米懸浮液、微懸浮液、噴霧乾燥分散液)、糖漿及乳液；舌下；經頰；非經腸，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射，或輸注技術(例如無菌可注射水溶液或非水溶液或懸浮液)；經鼻，包括向鼻膜投與，諸如藉由吸入噴霧；表面，諸如以乳霜或軟膏形式；或經直腸，諸如以栓劑形式。其可單獨投與，但一般將與基於所選投藥途徑及標準醫藥實踐選擇的醫藥載劑一起投與。

【0270】如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂涉及將

本發明化合物自身體之一個器官或部分載運或傳輸至身體之另一器官或部分的醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅，或硬脂酸)，或溶劑囊封物質。各種載劑就與調配物中之其他成分相容而言必須為「可接受的」，包括亦即佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調節劑、崩解劑、濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，此視投藥模式及劑型之性質而定；且對患者無害。

【0271】術語「醫藥組合物」意謂包含本發明化合物與至少一種額外醫藥學上可接受之載劑之組合的組合物。

【0272】醫藥學上可接受之載劑根據一般技術者範圍內的多個因素調配。此等包括(但不限於)：所調配之活性劑的類型及性質；含有藥劑之組合物所投與的個體；組合物之預定投與途徑；以及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性與非水性液體介質，以及多種固體及半固體劑型。此類載劑可包括多種不同成分及除活性劑以外的添加劑，此類其他成分出於一般技術者熟知之多種原因包括於調配物中，例如穩定活性劑、黏合劑等。醫藥學上可接受之適合載劑的描述及涉及其選擇的因素可見於多種容易獲得的來源中，諸如Allen, L. V. Jr.等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2卷), 第22版(2012), Pharmaceutical Press。

【0273】本發明化合物之給藥方案當然將視已知因素而變化，諸如特定藥劑之藥效學特徵及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學條件及體重；症狀之性質及程度；同時發生之治療的

種類；治療頻率；投與途徑；患者之腎功能及肝功能；以及所需作用。

【0274】藉助於一般指導，各活性成分在用於指定作用時的每日經口劑量將介於每天約0.001至約5000 mg之間，較佳每天約0.01至約1000 mg之間，且最佳每天約0.1至約250 mg之間範圍內。靜脈內投與時，在恆定速率輸注期間最佳劑量將在每分鐘約0.01至約10 mg/kg之範圍內。本發明化合物可以單次日劑量投與，或總日劑量可分成每日兩次、三次或四次分次劑量投與。

【0275】化合物通常以與針對所欲投藥形式(例如口服錠劑、膠囊、酏劑及糖漿)適當選擇且與習知醫藥實踐相符的適合醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)之混合物形式投與。

【0276】適於投藥之劑型(醫藥組合物)可含有每個劑量單位約1毫克至約2000毫克之活性成分。在此等醫藥組合物中，以組合物之總重量計，活性成分通常以約0.1-95重量%之量存在。

【0277】用於口服投藥之典型膠囊含有本發明化合物中之至少一者(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。傳送混合物通過60目篩且裝入L號明膠膠囊中。

【0278】藉由將本發明化合物中之至少一者(250 mg)以無菌方式放入小瓶中、以無菌方式冷凍乾燥及密封來製造典型可注射製劑。對於使用，將小瓶之內含物與2 mL生理食鹽水混合意產生可注射製劑。

【0279】本發明在其範疇內包括醫藥組合物，該等醫藥組合物包含單獨或與醫藥載劑組合的治療有效量之至少一種本發明化合物作為活性成分。視情況，本發明化合物可單獨使用，與本發明其他化合物組合使用或與一或多種其他治療劑(例如抗癌劑或其他醫藥活性物質)組合使用。

【0280】不論所選擇之投藥途徑，可以適合水合形式及/或本發明之醫藥組合物來使用的本發明化合物係藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥學上可接受之劑型。

【0281】本發明之醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準可變化以獲得有效達成特定患者、組合物及投藥模式之所要治療反應而對患者無毒性的活性成分之量。

【0282】所選劑量水準將視多種因素而定，包括所用之特定本發明化合物或其酯、鹽或醯胺的活性、投藥途徑、投藥時間、所用特定化合物之排泄或代謝速率、吸收速率及程度、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質、所治療之患者的年齡、性別、體重、條件、一般健康狀況及先前病史、及醫學技術中熟知之類似因素。

【0283】一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易地判定及開具所需醫藥組合物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫開始可以低於為達成所要治療作用所需之水準給與醫藥組合物中所用之本發明化合物，且逐漸增加劑量直至達成該作用。

【0284】一般而言，本發明化合物之適合日劑量為有效產生治療作用之最低劑量的化合物量。此有效劑量將一般視上文所描述之因素而定。一般而言，本發明化合物用於患者之口服、靜脈內、腦室內及皮下劑量在每公斤體重每日約0.01 mg至約50 mg範圍內。

【0285】必要時，活性化合物之有效日劑量可兩次、三次、四次、五次、六次或更多次亞劑量投與，此等亞劑量以單位劑量形式分別在整日內之適當間隔時間投與。在本發明之某些態樣中，給藥為每天投藥一次。

【0286】雖然本發明化合物可單獨投與，但化合物較佳以醫藥調配

物(組合物)形式投與。

【0287】當與本發明化合物組合使用時，上述其他治療劑可例如以Physicians' Desk Reference (PDR)中所指示或如一般熟習此項技術者以其他方式確定之彼等量使用。在本發明之方法中，此類其他治療劑可在投與本發明化合物之前、同時或之後投與。

【0288】

製備方法

本發明化合物可藉由熟習有機化學技術者熟知之多種方法合成。下文描述用於製備本發明化合物之通用合成流程。此等流程為說明性的且不意欲限制熟習此項技術者可用於製備本文所揭示之化合物的可能技術。製備本發明化合物之不同方法對於熟習此項技術者顯而易見。下文所述之實例章節中提供藉由通用流程所述方法製備之本發明化合物之實例。同掌性實例之製備可藉由熟習此項技術者已知之技術來進行。舉例而言，同掌性化合物可藉由對掌性相製備型HPLC分離外消旋產物或非對映異構體來製備。或者，實例化合物可藉由已知得到對映異構性或非對映異構性增濃產物之方法製備。

【0289】此部分中描述之反應及技術在適於所用試劑及材料之溶劑中進行且適合於所進行之轉化。另外，在下文指定之合成方法之說明中，應瞭解所提出之所有反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均選擇熟習此項技術者應容易識別之該反應之標準條件。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各個部分上所存在之官能基須與所提出之試劑及反應相容。對與反應條件相容之取代基的此類限制係熟習此項技術者顯而易見的，當存在不相容取代基時需要替代方案。有時

需要作出判斷以修改合成步驟次序或選擇一種特定方法流程而非另一種，從而得到本發明化合物。亦認識到，在本領域中，任何合成途徑之規劃中的另一主要考慮因素為審慎選擇用於保護本發明所述化合物中存在之反應性官能基的保護基。向經培訓之從業者描述許多替代方案的權威性說明為Wuts及Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007)。

【0290】

實例

以下實例說明本發明之特定及較佳實施例且不限制本發明之範疇。除非另外規定，否則化學縮寫及符號以及科學縮寫及符號具有其常見及慣用含義。實例及本申請案別處所用之其他縮寫如下文所定義。常見中間物一般適用於製備超過一個實例且依序標識(例如中間物1、中間物2等)且縮寫為Int.1或I1、Int.2或I2等。實例之化合物藉由製備其之實例及步驟標識(例如「1-A」表示實例1步驟A)，或僅藉由化合物為實例之標題化合物的實例標識(例如「1」表示實例1之標題化合物)。在一些情況下，描述中間物或實例之替代製備。熟習合成技術之化學家常可基於如下一或多個考慮因素設計可能適宜之替代製備，諸如：較短反應時間、較廉價之起始物質、操作或分離之簡易性、改良之產率、能夠催化、避免毒性試劑、專用儀器之可用性及減少線性步驟之數目。描述替代製法之意圖進一步使得能夠製備本發明之實例。在一些情況下，所述實例及申請專利範圍中之一些官能基可經此項技術中已知之熟知生物電子等排替代物置換，例如用四唑或磷酸酯部分置換羧酸基團。氘化二甲亞碸中所收集之^{1}H NMR資料在資料處理時使用水抑制。就水抑制效應而言，所報導之頻譜未校正。鄰近於

水抑制頻率3.35 ppm之質子展現減弱之信號強度。

【0291】

縮寫

Ac	乙醯基
anhyd.	無水
aq.	水溶液
Bn	苯甲基
Boc-酐	二碳酸二第三丁酯
BOC-D-ABU-OH	N-(第三丁氧基羰基)-D-丙胺酸
BOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參-(二甲基胺基)-鏻
Bu	丁基
CDI	羰基二咪唑
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIEA或DIPEA	二異丙基乙胺
DMAP	二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯

EtOH	乙醇
h、hours或hrs	小時
H	同掌性
H-ABU-OME HCl	(2S)-2-胺基丁酸甲酯，HCl
HATU	(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸酯)
HCl	鹽酸
HPLC	高壓液相層析
LC	液相層析
LCMS	液相層析-質譜
M	莫耳
mM	毫莫耳
Me	甲基
MeOH	甲醇
Mesyl-Cl	甲磺醯氯
MHz	兆赫茲
mins	分鐘
M^{+1}	$(M+H)^+$
MS	質譜分析法
n或N	正
NH_4OAc	乙酸銨
nM	奈莫耳
NMP	N-甲基吡咯啶酮

$Pd_2(dba)_3$	參-(二苯亞甲基丙酮)二鈀
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
pet ether	石油醚
Ph	苯基
PMB	對甲氧基苯甲基
$POCl_3$	氧氯化磷
rt或Ret time	停留時間
sat.	飽和的
TBAF	氟化四丁銨
t-BuXphos	2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯基
t-BuXphos-Rd-G1	氯[2-(二-第三丁基膦)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基][2-(2-胺基乙基)比較)]鈀(II)
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
Xphos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

【0292】

LCMS條件：

方法A：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc:乙腈(5:95)；梯度=0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

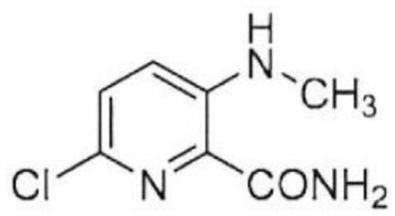
方法B：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2 mm，2.5 μm)；移動相

A：0.1% TFA/水:乙腈(95:5)；移動相B：0.1% TFA/水:乙腈(5:95)；梯度=0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0293】

中間物1

6-氯-3-(甲基胺基)吡啶甲醯胺



根據以下中所述之方法製備中間物1：Adams等人，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 26 (2016) 1086-1089。

【0294】

中間物2

6-氯-4-羥基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮



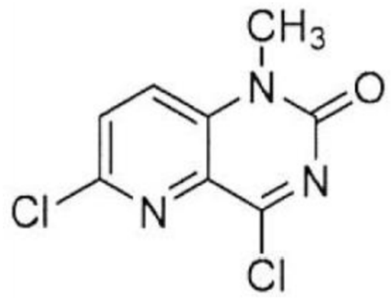
在0℃下向6-氯-3-(甲基胺基)吡啶甲醯胺(3 g，16.16 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液中添加NaH (1.29 g，32.3 mmol，60% w/w)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加CDI (3.93 g，24.24 mmol)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液且在70℃下加熱反應混合物2小時。使反應混合物冷卻至室溫。過濾分離之固體產物，用水洗滌且在減壓下乾燥，得到6-氯-4-羥基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(3.4 g，85%產率)。LCMS：*m/z* = 212.1 (M+H)；滯留時間0.53分鐘。(管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm) 1.7 μm。移動相A：10 mM NH_4OAc:ACN

(95:5)。移動相B：10 mM NH_4OAc:ACN (5:95)描述：方法：%B：0分鐘-20:2分鐘-100:2.3分鐘-100，流動：0.7 mL/min)。^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (br s, 1H), 8.00 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.85 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.42 (br s, 3H)。

【0295】

中間物3

4, 6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮

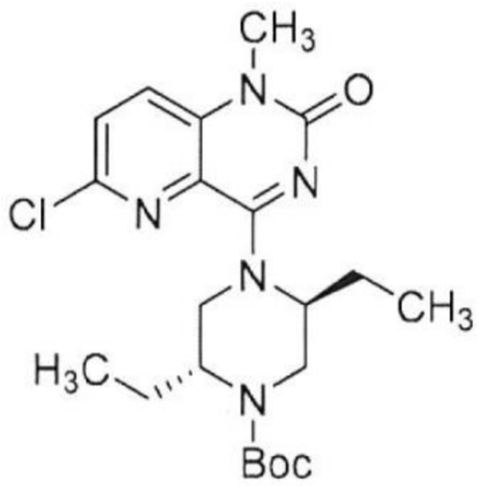


在室溫下向6-氯-4-羥基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(2.0 g，9.45 mmol)於無水甲苯(20 mL)中之懸浮液中添加$POCl_3$ (4.40 mL，47.3 mmol)及DIPEA (4.13 mL，23.63 mmol)。在110℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫，且在減壓下移除溶劑。將粗產物溶解於乙酸乙酯中且添加K_2CO_3(1.0 g)，攪拌5分鐘，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。鹼化水層且用乙酸乙酯(3×500 mL)再萃取。經無水Na_2SO_4乾燥經合併有機層，過濾且在減壓下蒸發，得到呈淡褐色半固體之4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(1.9 g，32%產率)。LCMS：*m/z* = 229.9 (M+H)；rt 0.81分鐘。(LCMS方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm) 1.7 μm，移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度=20% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在下110 nm之UV)。

【0296】

中間物4

(2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯

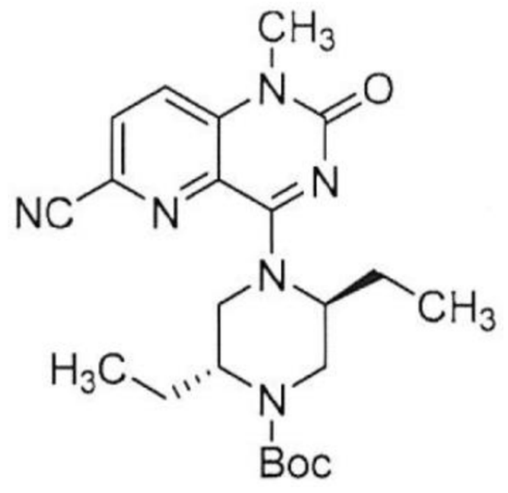


在室溫下向(2*R*,5*S*)-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯(1.37 g，5.65 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (2.3 mL，13.04 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(1.0 g，4.35 mmol)。在85℃下加熱反應混合物6小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到粗產物，使用矽膠管柱層析(60-70% EtOAc/石油醚；40 g管柱)將其純化，得到(2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，47%產率)。LCMS：*m/z* = 436.2 (M+H)；rt 1.82分鐘。LCMS方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm) 1.7 μm，移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在110 nm下之UV)。

【0297】

中間物5

(2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯

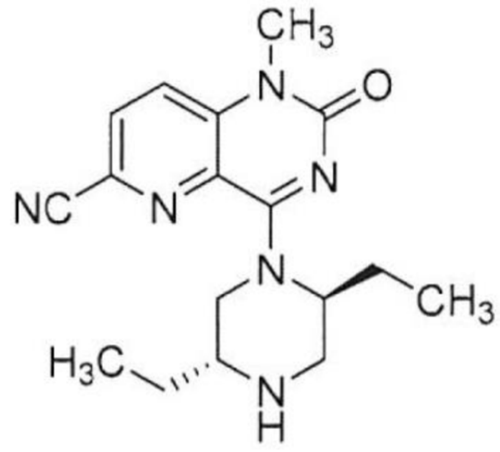


向(2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啉-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.29 mmol)於NMP (5 mL)中之攪拌溶液中添加dppf (0.254 g，0.459 mmol)、鋅(0.15 g，2.29 mmol)及氰化鋅(0.54 g，4.59 mmol)。將反應混合物脫氣5分鐘，且添加$Pd_2(dba)_3$ (0.21 g，0.23 mmol)。在90℃下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土墊過濾。用水、鹽水洗滌濾液且有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。使用矽膠層析(70-80% EtOAc/石油醚；40 g管柱)純化粗殘餘物，得到(2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啉-1-甲酸第三丁酯(0.8 g，75%產率)。LCMS：*m/z* = 427.2 (M+H)；rt 1.56分鐘。LCMS方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm) 1.7 μm，移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在110 nm下之UV)。

【0298】

中間物6

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA

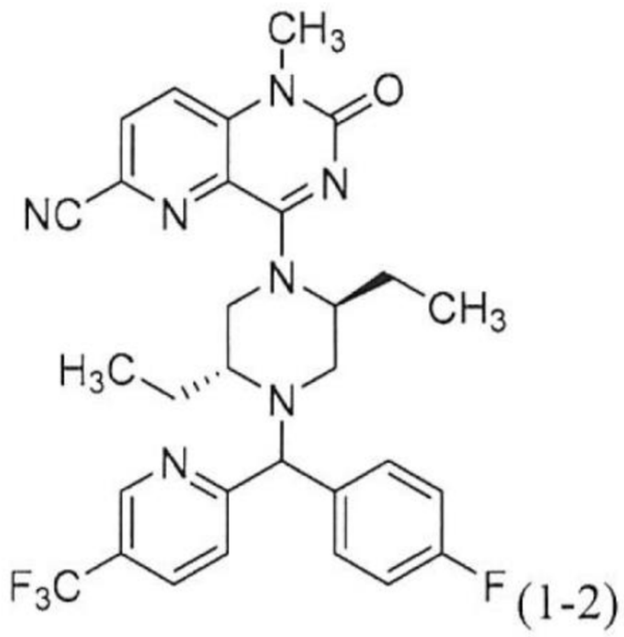


在室溫下向(2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.46 g，1.08 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (3.5 mL，45.4 mmol)。攪拌反應混合物2小時。在減壓下移除溶劑，得到4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (0.46 g，55%產率)。LCMS：*m/z* = 327.2 (M+H)；rt 0.61分鐘。LCMS方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm) 1.7 μm，移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度=20% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在110 nm下之UV)。

【0299】

實例1及2

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(1-2)

偶合方法A：向4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-

1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (100 mg，0.23 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.12 mL，0.68 mmol)，接著2-(溴(4-氟苯基)甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(0.23 g，0.68 mmol)。在85℃下將反應混合物加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化(HPLC方法：管柱：Sunfire C18，150×19 mm ID，5 μm；移動相A：10 mM乙酸銨/水；移動相B：乙腈；梯度：0-100% B歷經18分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流動：17 ml/min)，在減壓下濃縮溶離份且自(EtOH/H_2O，1:5)凍乾，得到實例1及實例2。

【0300】實例1：23 mg，17%產率；LCMS：*m/z* = 580.3 (M+H)；rt 3.46分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：98%水:2%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：2%水:98%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.0 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-4；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.29-8.15 (m, 2H), 8.02-7.91 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.95-5.85 (m, 0.5H), 5.42-5.32 (m, 0.5H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 4H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 1H), 1.68-1.38 (m, 2H), 0.84-0.73 (m, 3H), 0.70-0.48 (m, 3H)。

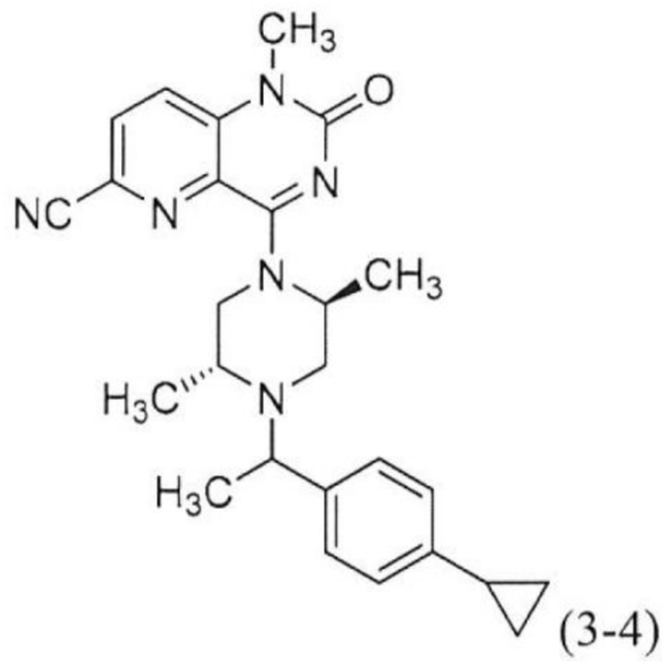
【0301】實例2：11 mg，8%產率；LCMS：*m/z* = 580.3 (M+H)；rt 3.46分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：98%水:2%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：2%水:98%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.0 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-

4；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.31-8.11 (m, 2H), 8.05-7.86 (m, 2H), 7.63-7.574 (m, 2H), 7.27-7.06 (m, 2H), 5.91-5.36 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.43-3.89 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.68-1.42 (m, 2H), 0.79 (q, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.70-0.48 (m, 3H)

【0302】

實例3及4

4-((2*S*, 5*R*)-4-(1-(4-環丙基苯基)乙基)-2, 5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1, 2-二氫吡啶并[3, 2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(3-4)

偶合方法B：向4-((2*S*, 5*R*)-2, 5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1, 2-二氫吡啶并[3, 2-*d*]嘧啶-6-甲腈(60 mg，0.20 mmol)於乙腈(8 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.11 mL，0.60 mmol)、1-(1-氯乙基)-4-環丙基苯(43.6 mg，0.24 mmol)及碘化鈉(15.1 mg，0.10 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化(HPLC方法：管柱：Gemini NX (250 mm×21.2 mm ID，5 μm)移動相A=10 mM乙酸銨/水，移動相B=乙腈:MeOH (1:1)梯度：0-100% B歷經16分鐘，隨後在100% B下保持5分

鐘；流動：19 mL/min)，得到產物之非對映異構混合物，其藉由製備型對掌性HPLC純化(對掌性HPLC方法：管柱：Cellulose-5 (250×19 ID) 5微米，移動相A：10 mM NH_4OAc/MeOH流動：25 mL/min)。在減壓下濃縮溶離份且自EtOH/H_2O (1:5)凍乾，得到實例3及實例4。

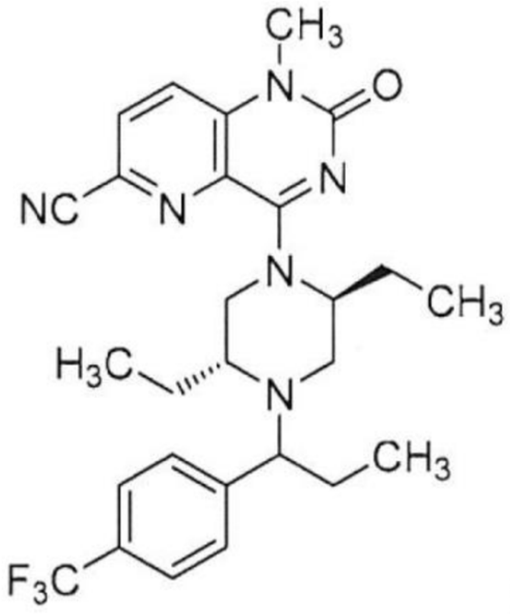
【0303】實例3 (1.5 mg，2%產率)。LCMS：*m/z* = 443.3 (M+H)；rt 2.25分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm)，2.5 μm；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM乙酸銨；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM乙酸銨；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-3；%B：0-100%)。^{1}H NMR；(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.79-4.12 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.44-3.41 (s, 3H), 2.89-2.76 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.52-1.37 (m, 3H), 1.25-1.19 (m, 3H), 0.95-0.84 (m, 5H), 0.70-0.62 (m, 2H)。

【0304】實例4 (2.0 mg，2%產率)。LCMS：*m/z* = 443.3 (M+H)；rt 2.26分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm)，2.5 μm；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM乙酸銨；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM乙酸銨；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-3；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.75-5.38 (m, 0.5 H), 5.06-4.68 (m, 0.5 H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 3H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 6H), 1.12-0.98 (m, 3H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H)。

【0305】

實例5及6

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(5-6)

向4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (0.12 g，0.27 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.14 mL，0.82 mmol)、1-(1-氯丙基)-4-(三氟甲基)苯(0.12 g，0.55 mmol)及碘化鈉(0.04 g，0.27 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化[HPLC方法：管柱：Sunfire C18，150×19 mm ID，5 μm；移動相A：10 mM乙酸銨/水；移動相B：乙腈；梯度：0-100% B歷經18分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流動：17 mL/min]。在減壓下濃縮溶離份且自EtOH/H_2O (1:5)凍乾，得到實例5及6。

【0306】實例5：(10 mg，7%產率)；LCMS：*m/z* = 513.3 (M+H)；rt 2.52分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1) mm，2.5 μm移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-

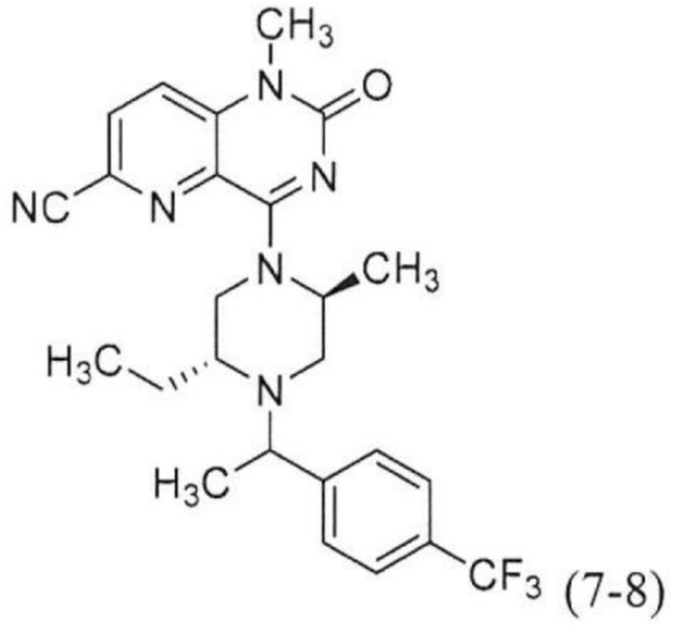
4；%B：0-100；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 5.83-5.48 (m, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.43 (s, 3H), 3.08 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.42-2.26 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 1H), 0.98-0.91 (br. s., 3H), 0.69-0.53 (m, 6H)。

【0307】實例6：(3 mg，2%產率)；LCMS：*m/z* = 513.3 (M+H)；rt 2.54分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1) mm，2.5 μm移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-4；%B：0-100；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28-8.19 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.72 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.06-5.28 (m, 1H), 5.08-4.76 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.03-0.89 (m, 3H), 0.65-0.54 (m, 6H)。

【0308】

實例7及8

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(7-8)

在室溫下向4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (70 mg，0.22 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.12 mL，0.67 mmol)、1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(93 mg，0.45 mmol)、碘化鈉(33.6 mg，0.22 mmol)且在85℃下加熱16小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化[HPLC方法：管柱：Sunfire C18 (150 mm×19.2 mm ID，5 μm)，移動相A=10 mM乙酸銨/水，移動相B=乙腈，流動：19 mL/min]，在減壓下濃縮溶離份，用EtOH/H_2O (1:5)稀釋，且凍乾，得到實例7及8。

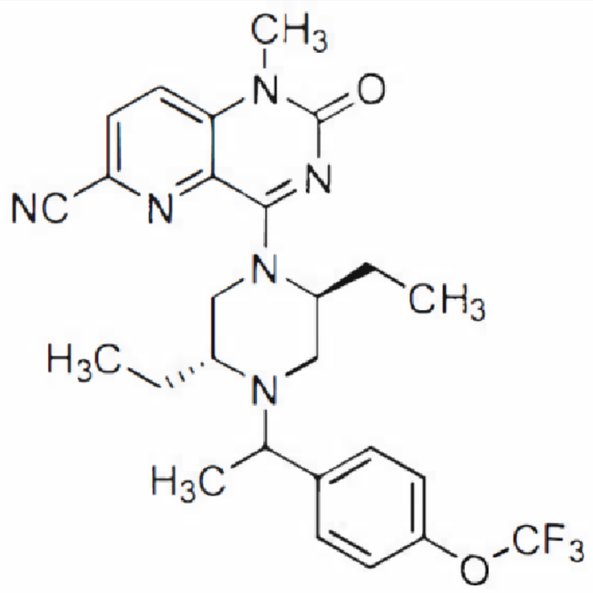
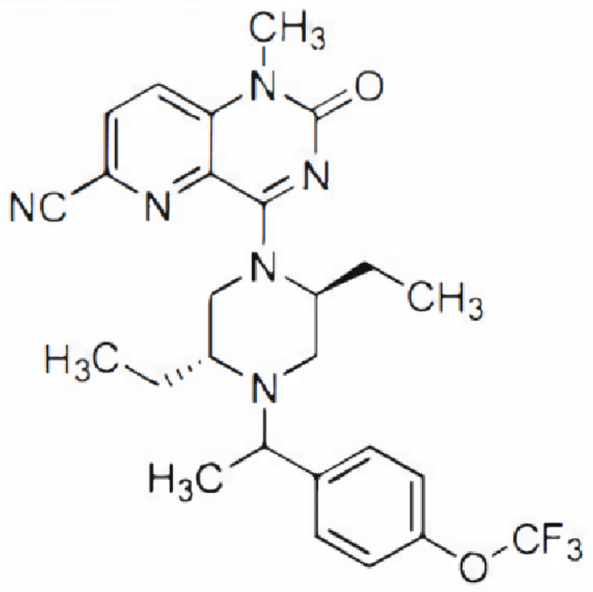
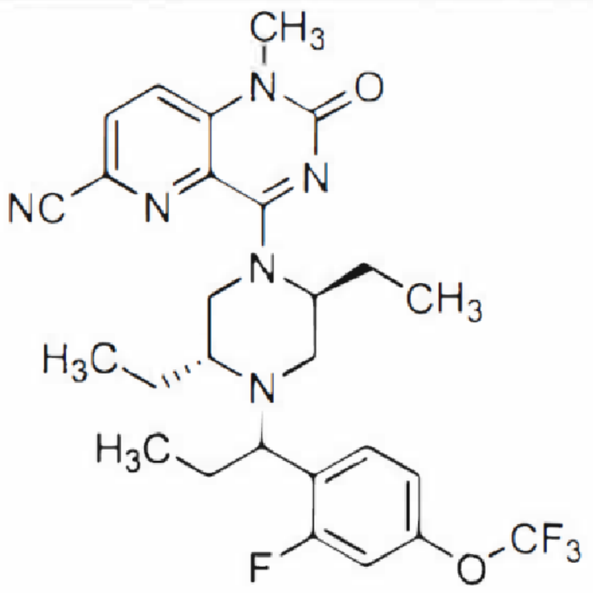
【0309】實例7：(9 mg，8%產率)；LCMS：*m/z* = 485.1 (M+H)；rt 2.34分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm)，2.5 μm；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM乙酸銨；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM乙酸銨；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-3；%B：0-100。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32-8.17 (m, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 6.11-5.42 (m, 1H), 5.10-4.79 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 1H), 1.65-1.34 (m, 3H), 1.31-1.16 (m, 5H), 1.01 (br t, *J*=7.1 Hz, 3H)

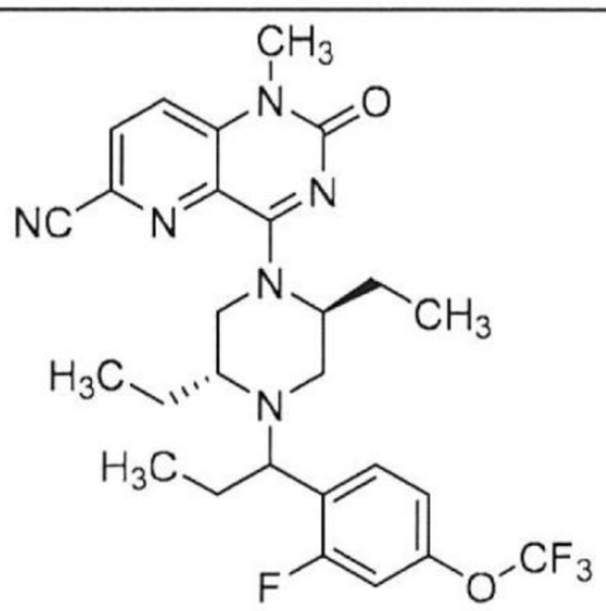
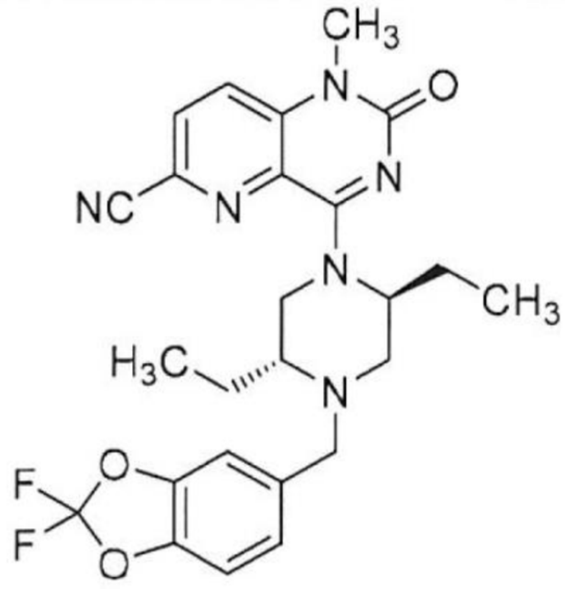
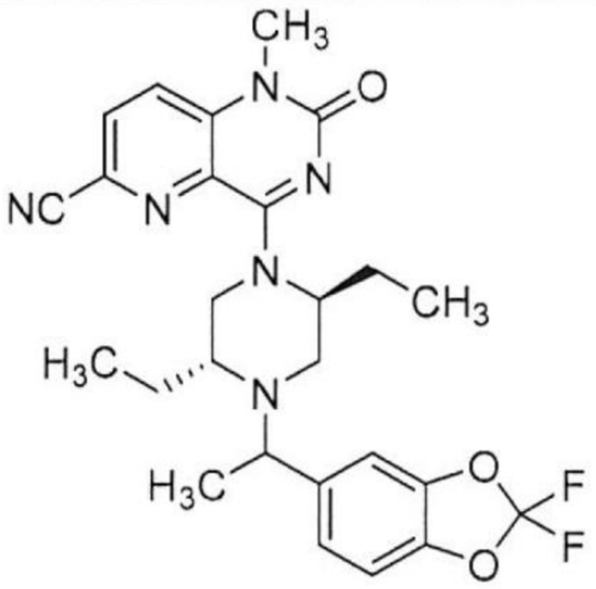
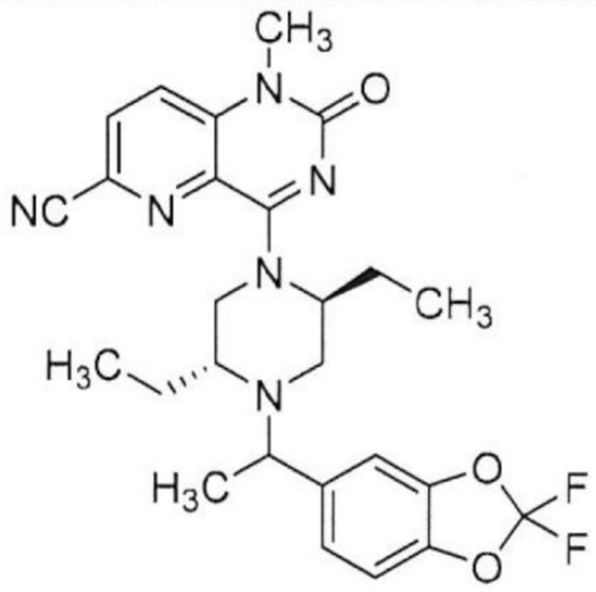
【0310】實例8：(9 mg，8%產率)；LCMS：*m/z* = 485.1 (M+H)；rt 2.29分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm)，2.5 μm；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM乙酸銨；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM乙酸銨；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(分

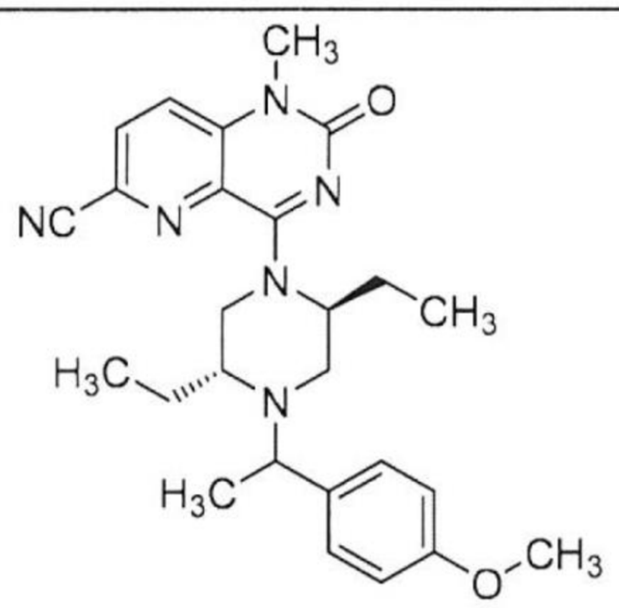
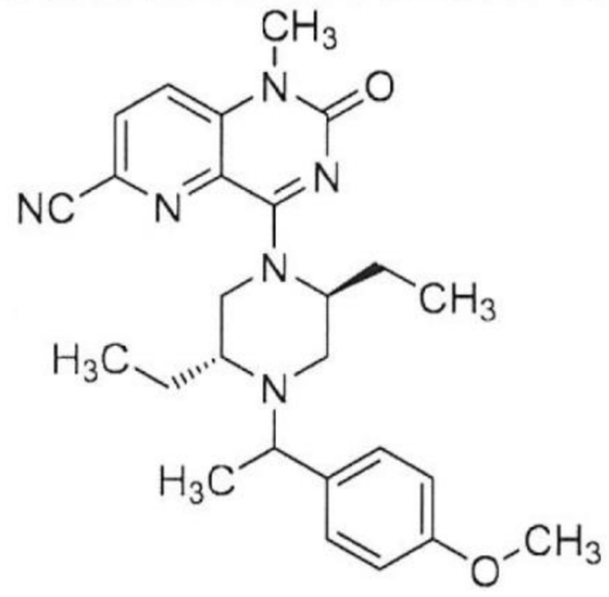
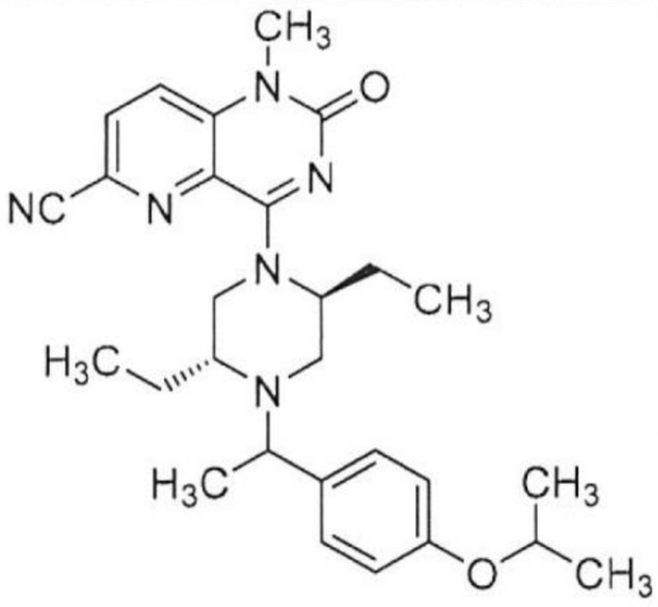
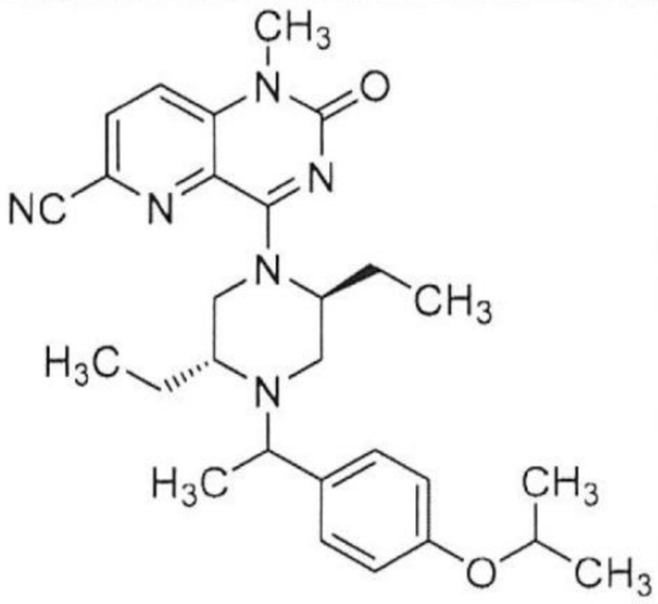
鐘)：0-3；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 5.87-5.63 (m, 1H), 5.10-4.79 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.46-3.15 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.63-1.34 (m, 5H), 1.29 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 0.79-0.64 (m, 3H)

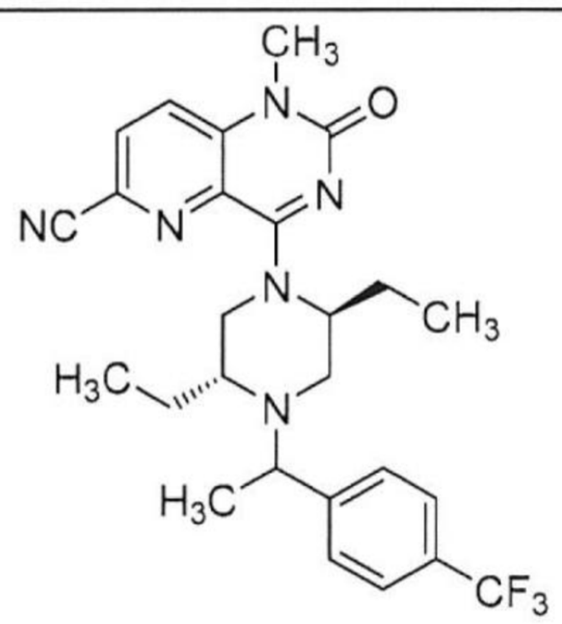
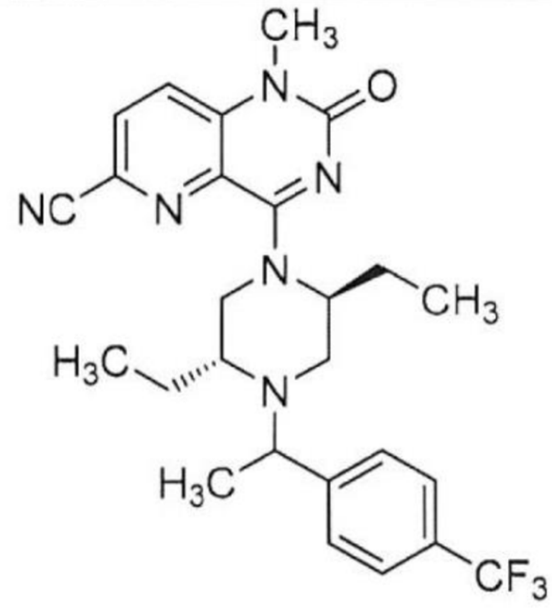
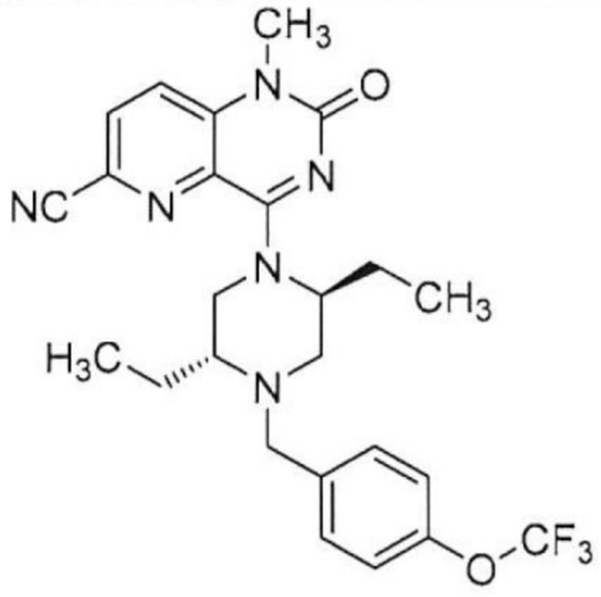
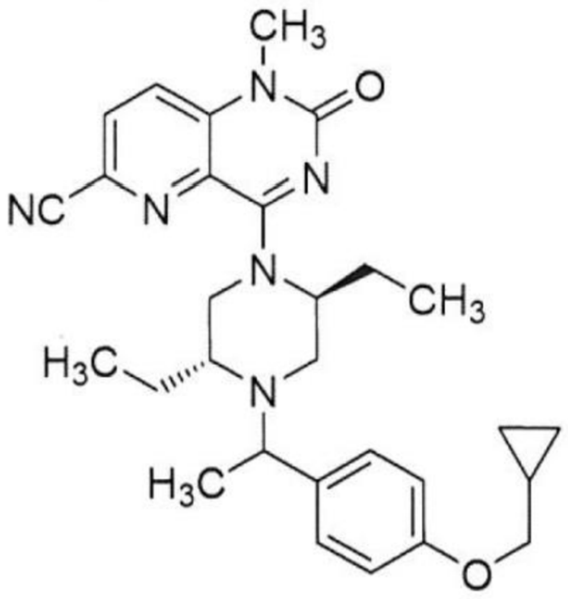
【0311】表1中之實例根據實例1至4中所述之通用程序，使用適當的二苯甲基/經α取代之苯甲基/苯甲基鹵化物來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。偶合方法A描述於用於製備實例1及2之通用程序中。偶合方法B描述於用於製備實例3及4之通用程序中。

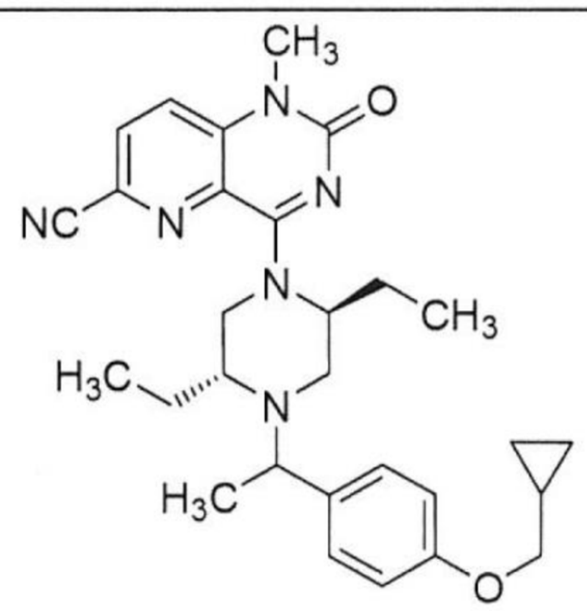
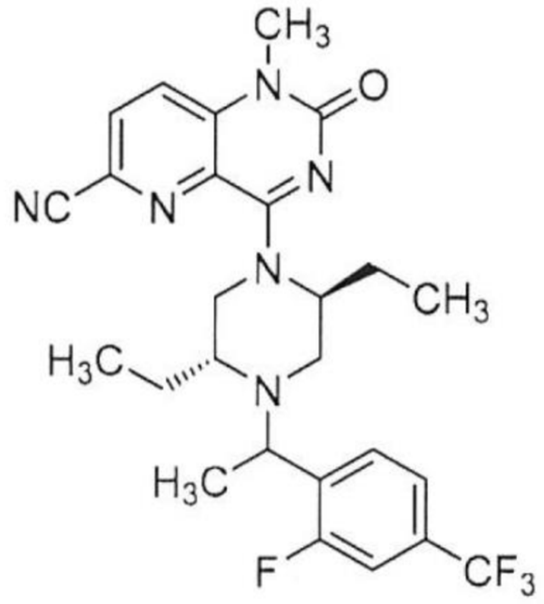
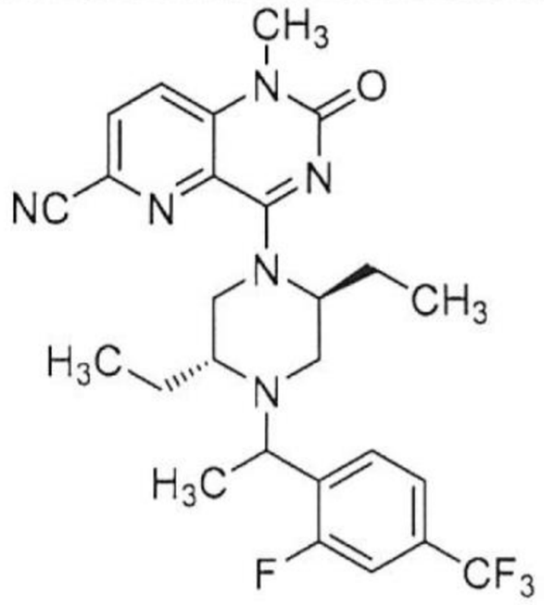
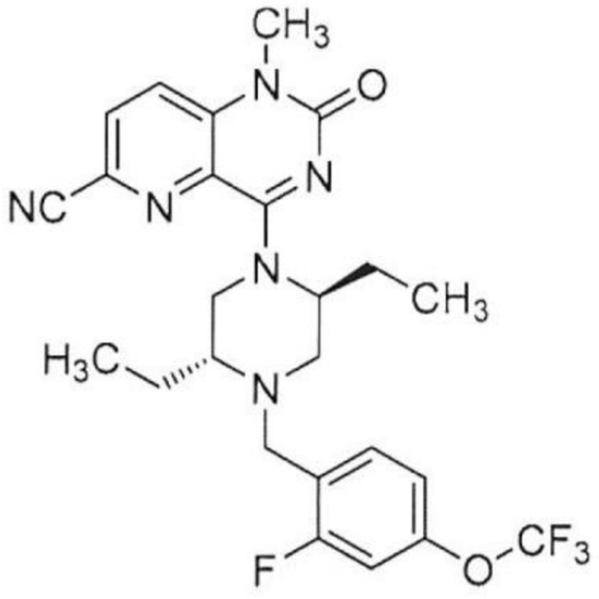
表1

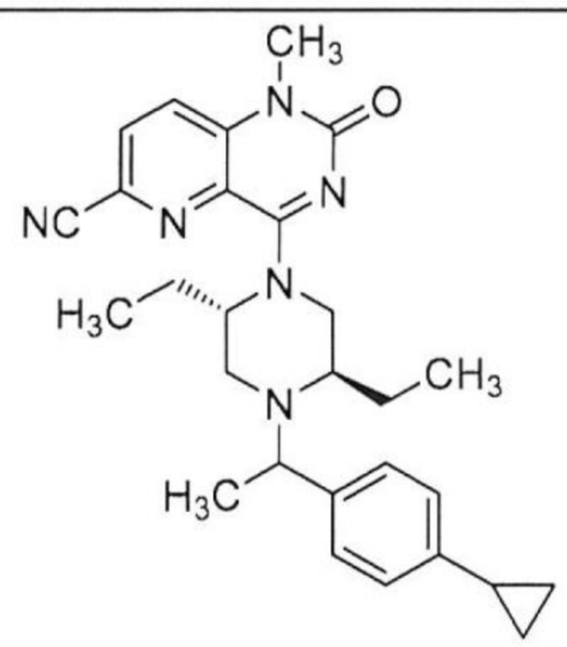
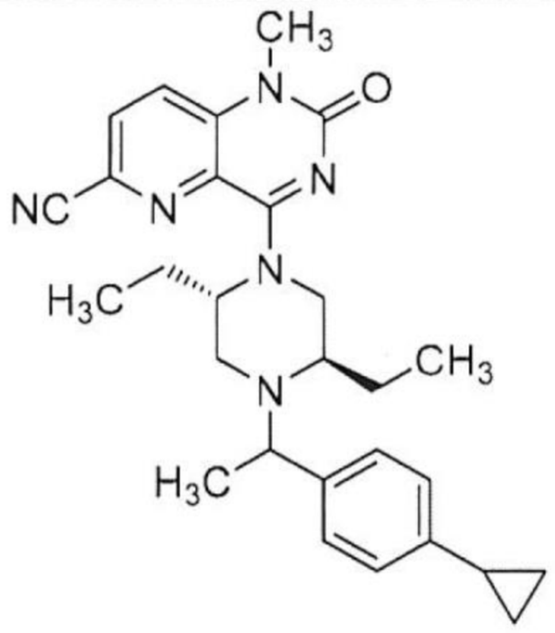
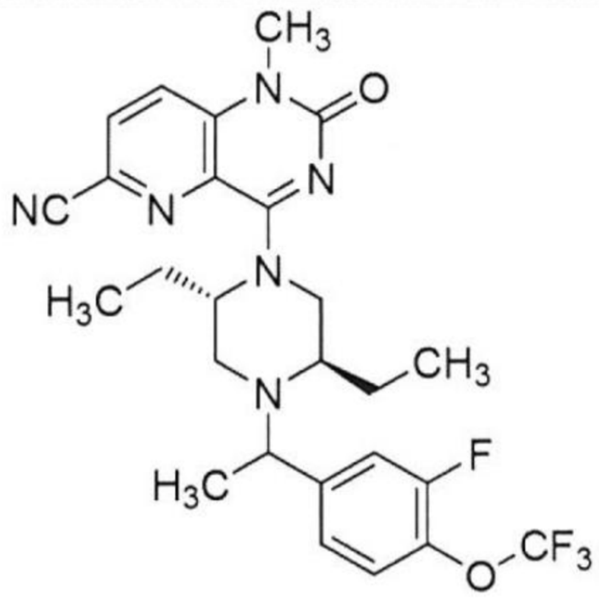
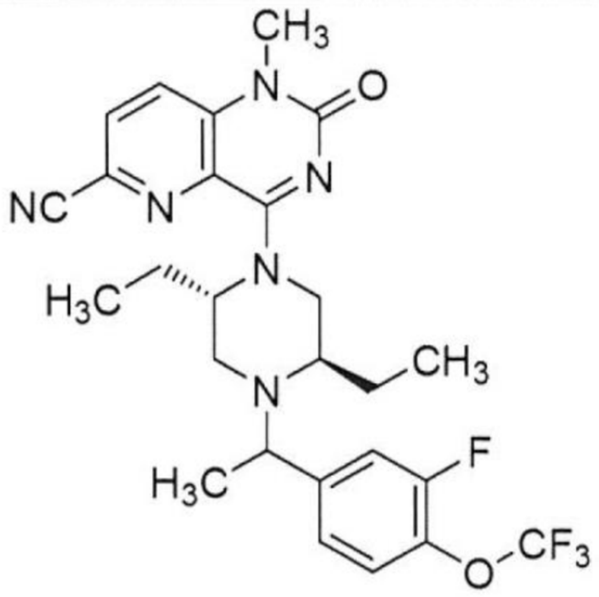
實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS RT	M+H	偶合方法
9		H	A	2.45	515.2	B
10		H	A	2.47	515.3	B
11		H	A	2.56	547.2	B

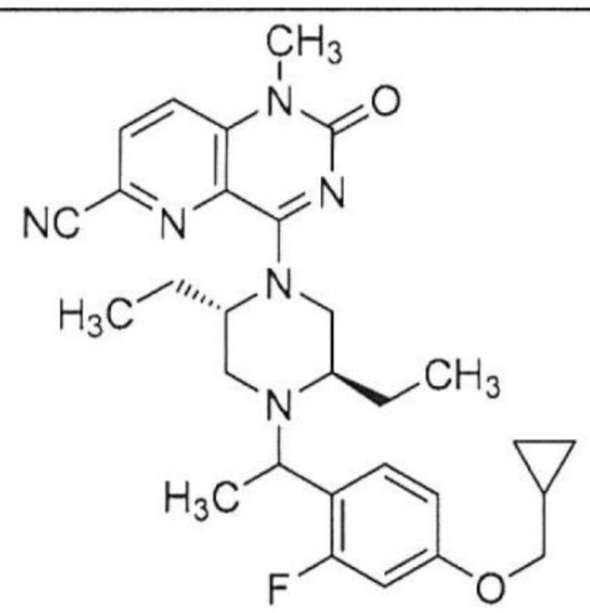
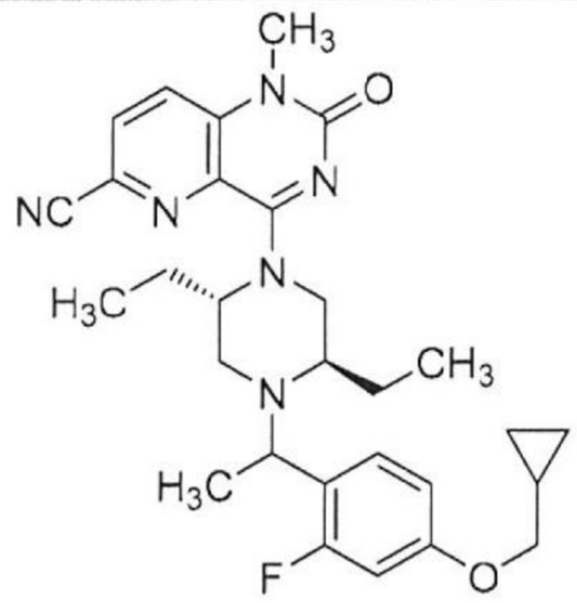
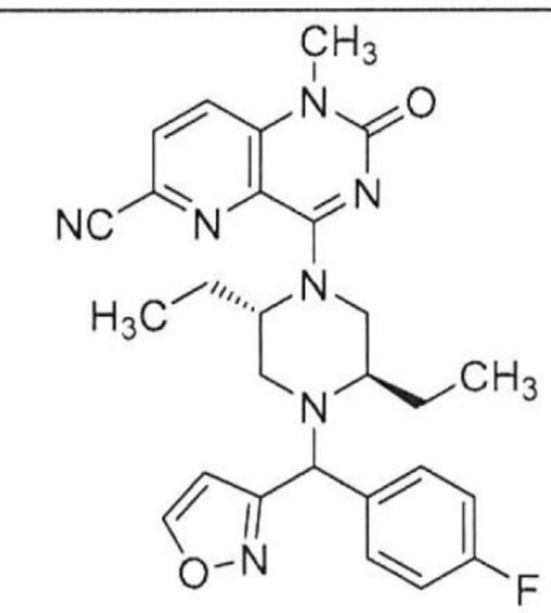
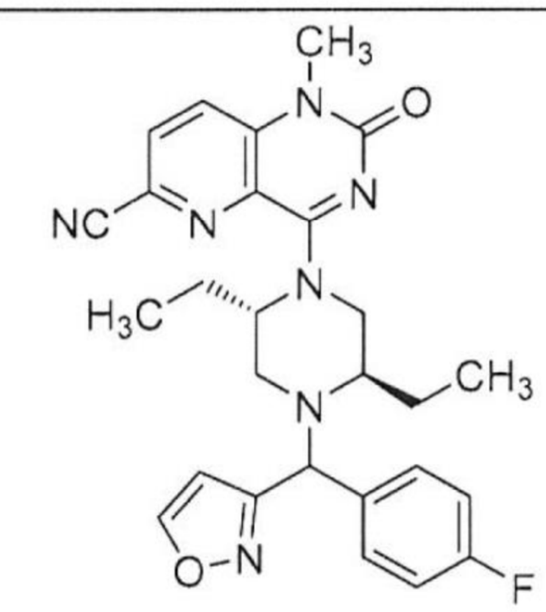
12		H	A	2.59	547.2	B
13		H	A	2.33	497.2	A
14		H	A	2.43	511.3	B
15		H	A	2.44	511.3	B

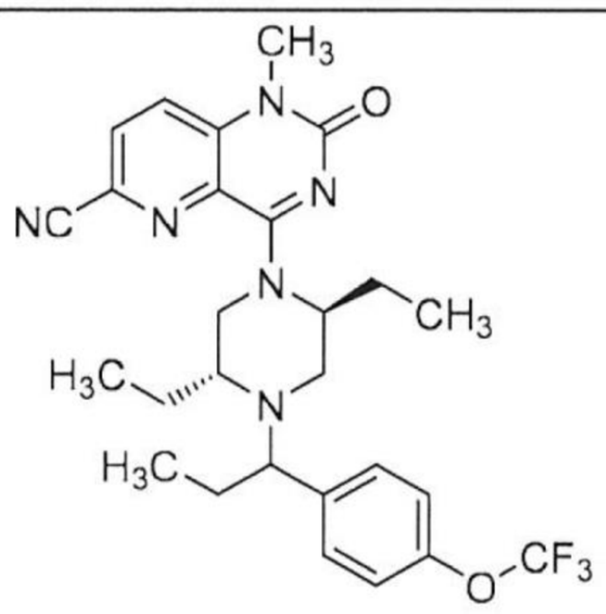
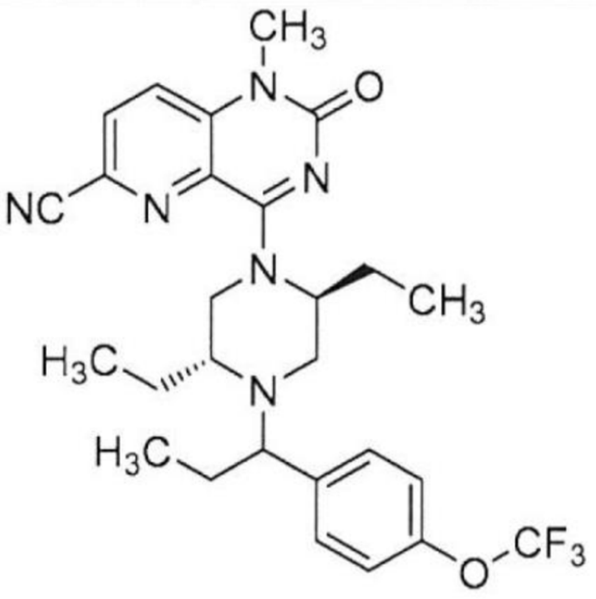
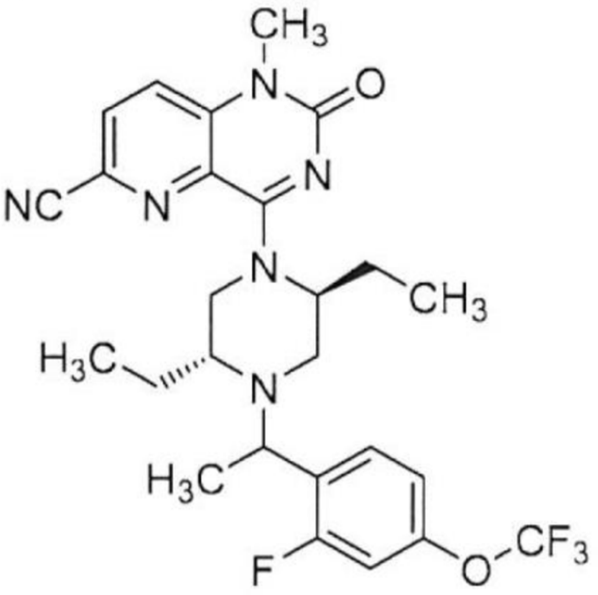
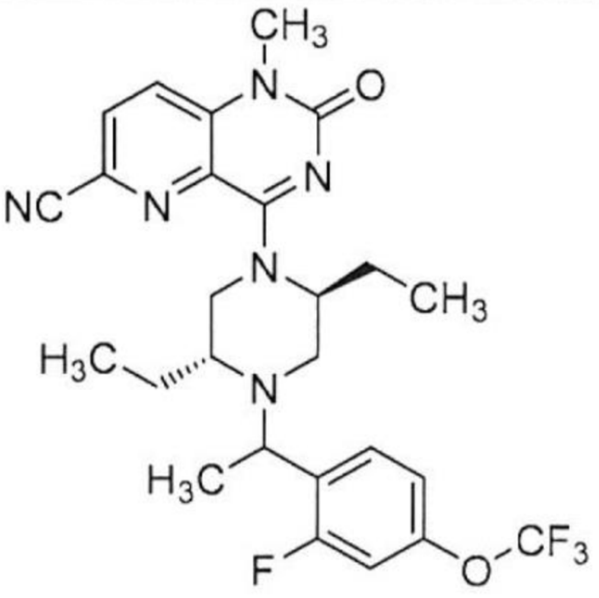
16		H	A	2.16	461.3	B
17		H	A	2.19	461.3	B
18		H	A	2.43	489.3	B
19		H	A	2.41	489.3	B

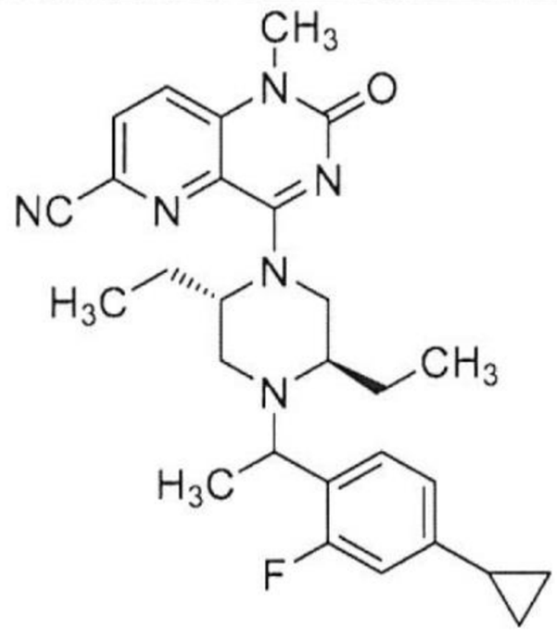
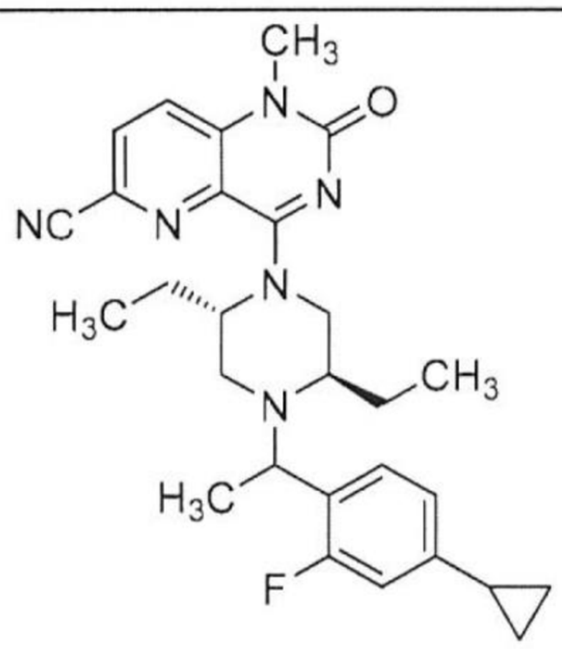
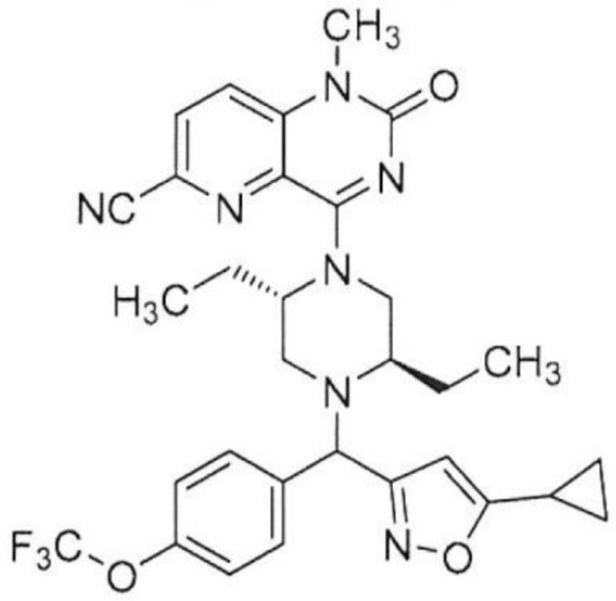
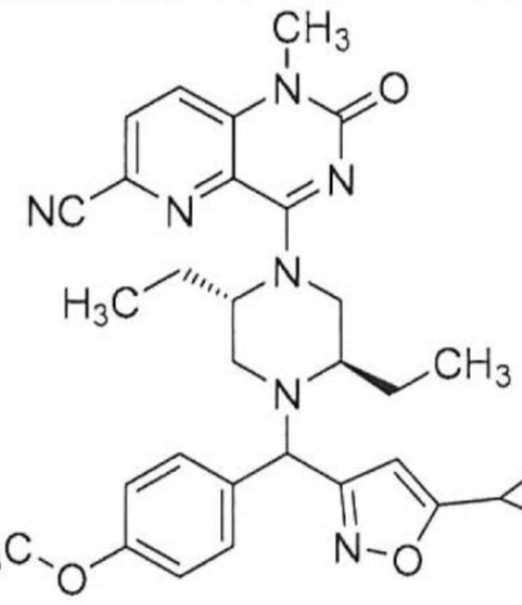
20		H	A	2.42	499.1	B
21		H	A	1.45	499.3	B
22		H	A	2.37	501.1	A
23		H	A	2.41	501.1	B

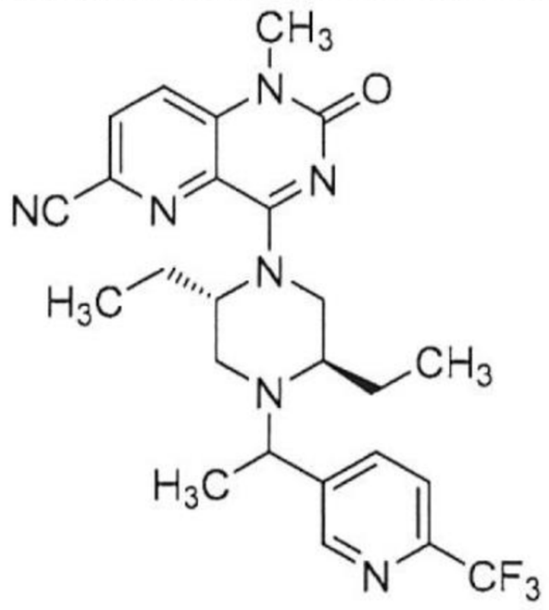
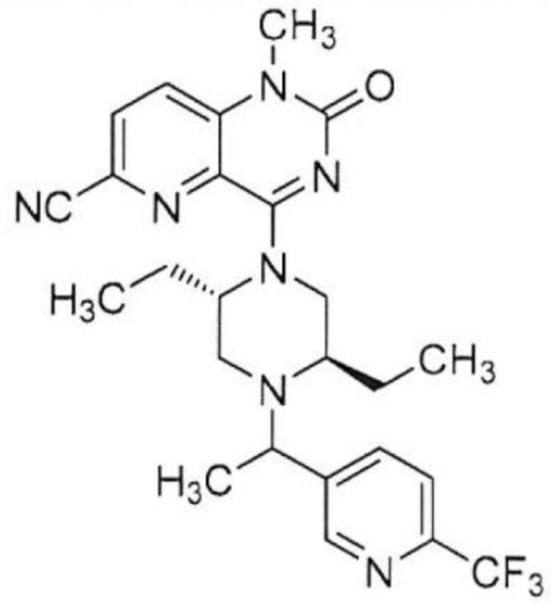
24		H	A	2.43	501.2	B
25		H	A	2.47	517.3	B
26		H	A	2.45	517.3	B
27		H	A	2.41	519.3	A

28		H	A	2.5	471.3	B
29		H	A	2.48	471.3	B
30		H	A	2.47	533.3	B
31		H	A	2.49	533.3	B

32		H	A	2.46	519.3	B
33		H	A	2.48	519.4	B
34		H	A	1.98	502.3	A
35		H	A	1.96	502.3	A

36		H	A	2.57	529.3	B
37		H	A	2.59	529.3	B
38		H	A	2.49	533.3	B
39		H	A	2.52	533.3	B

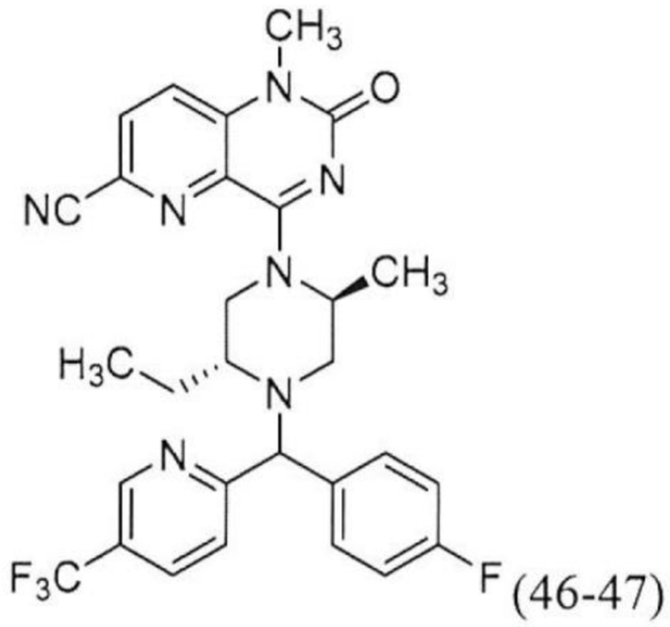
40		H	A	2.47	489.4	B
41		H	A	2.49	489.3	B
42		H	A	2.38	608.3	A
43		H	A	2.39	608.3	A

44		H	A	3.07	500.2	B
45		H	A	3.05	500.2	B

【0312】

實例46及47

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈


(46-47)

向4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈、TFA (0.5 g，1.17 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.02 mL，5.86 mmol)，接著2-(溴(4-氟苯基)甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(0.78 mg，2.35 mmol)。在80℃下加熱反應混合物3小

時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化(HPLC方法：管柱：INERTSIL ODS 21.2×250 mm，5 μm；移動相A：0.1% TFA/水；移動相B：乙腈；梯度：30-80% B歷經14分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流動：17 mL/min)，在減壓下濃縮溶離份且自(EtOH/H_2O，1:5)凍乾，得到實例46及實例47。

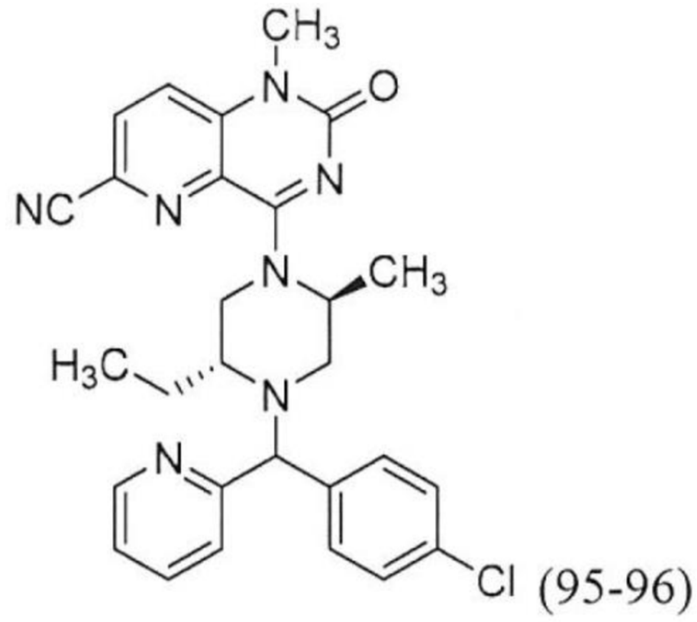
【0313】實 例46：140 mg，21%產 率 ；LCMS：*m/z* = 566.2 (M+H)；rt 3.26分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：98%水:2%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：2%水:98%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.0 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-4；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (br s, 1 H), 8.19-8.31 (m, 2 H), 7.95-8.12 (m, 2 H), 7.53-7.63 (m, 2 H), 7.12-7.26 (m, 2 H), 5.41-6.26 (m, 1 H), 4.79-5.20 (m, 2 H), 3.60-3.74 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 2.73-2.87 (m, 1 H), 2.22-2.42 (m, 2 H), 1.40-1.68 (m, 5 H), 0.53-0.71 (m, 3 H)。

【0314】實 例47：155 mg，23%產 率 ；LCMS：*m/z* = 566.2 (M+H)；rt 3.25分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：98%水:2%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：2%水:98%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.0 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-4；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (s, 1 H), 8.17-8.27 (m, 2 H), 7.90-8.02 (m, 2 H), 7.60-7.67 (m, 2 H), 7.14-7.22 (m, 2 H), 5.52-6.07 (m, 1 H), 4.87-5.08 (m, 2 H), 3.39-3.71 (m, 4 H), 2.69-2.78 (m, 1 H), 2.37-2.45 (m, 1 H), 1.37-1.69 (m, 5 H), 0.58-0.77 (m, 3 H)。

【0315】

實例96及97

4-((2S,5R)-4-((4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



(95-96)

向4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(100 mg，0.32 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.3 mL，1.60 mmol)，接著2-(溴(4-氯苯基)甲基)吡啶(181 mg，0.64 mmol)。在80℃下加熱反應混合物3小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化(HPLC方法：管柱：Cellulose-5 (250 * 20 ID) 5微米；移動相A：0.1% DEA/IPA；移動相B：0.1% DEA/ACN；梯度：90% B，隨後在100% B下保持5分鐘；流動：18 mL/min)，在減壓下濃縮溶離份且自($EtOH/H_2O$，1:5)凍乾，得到實例95及實例96。

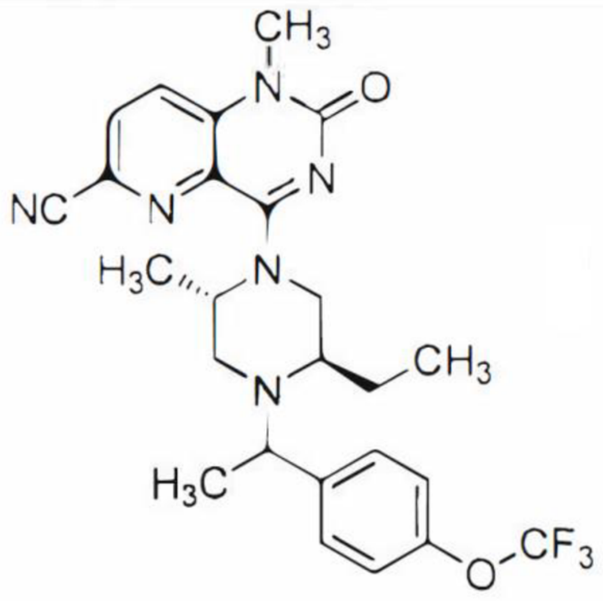
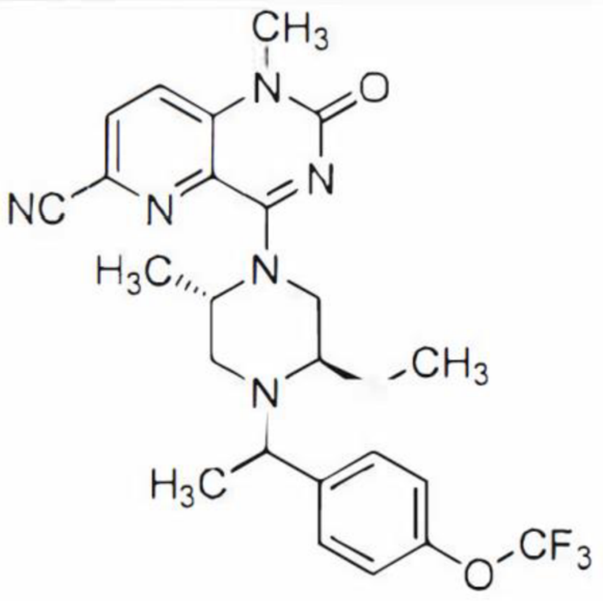
【0316】實 例95：24 mg，14%產 率 ；LCMS：*m/z* = 514.2 (M+H)；rt 2.94分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：98%水:2%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：2%水:98%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.0 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-4；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ ppm 8.52 (d, *J*=4.5 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.96-8.02 (m, 1 H), 7.75-

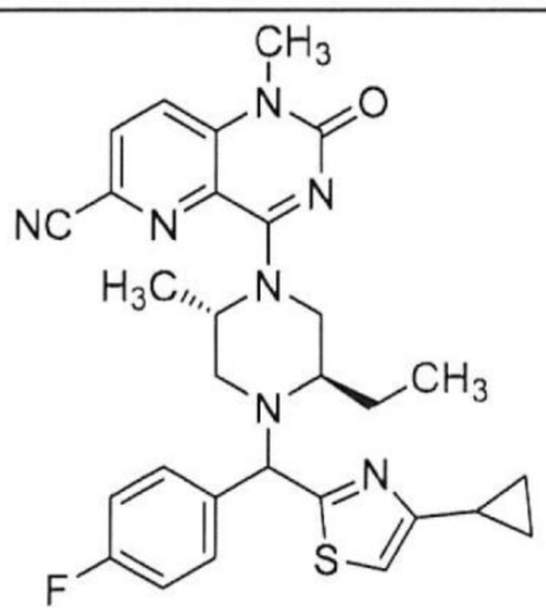
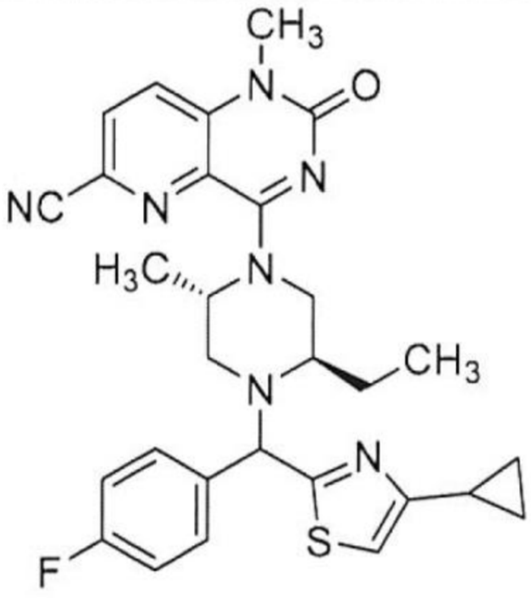
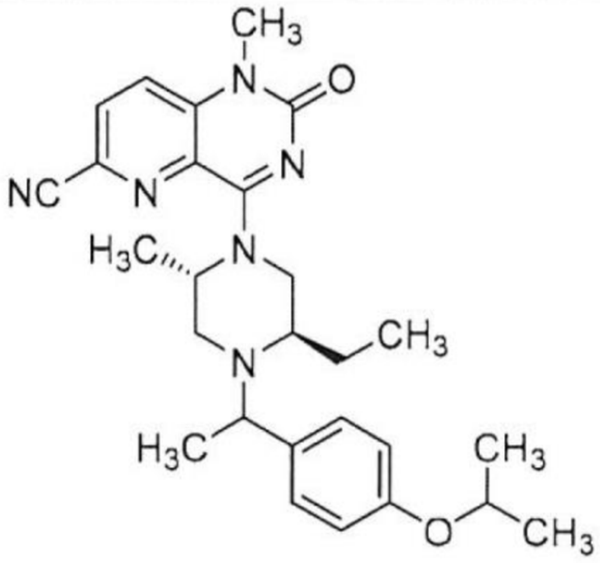
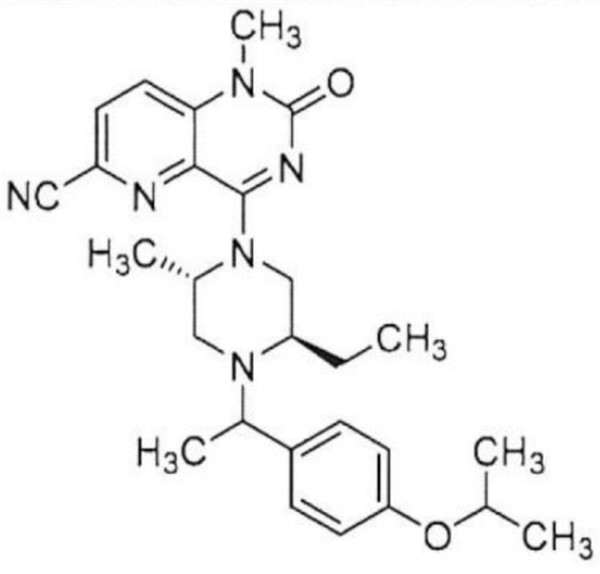
7.81 (m, 1 H), 7.59-7.68 (m, 3 H), 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.22-7.29 (m, 1 H), 5.54-5.95 (m, 1 H), 4.81-5.07 (m, 2 H), 3.39-3.68 (m, 5 H), 2.69-2.76 (m, 1 H), 2.35-2.44 (m, 1 H), 1.37-1.67 (m, 5 H), 0.58-0.67 (m, 3 H)。

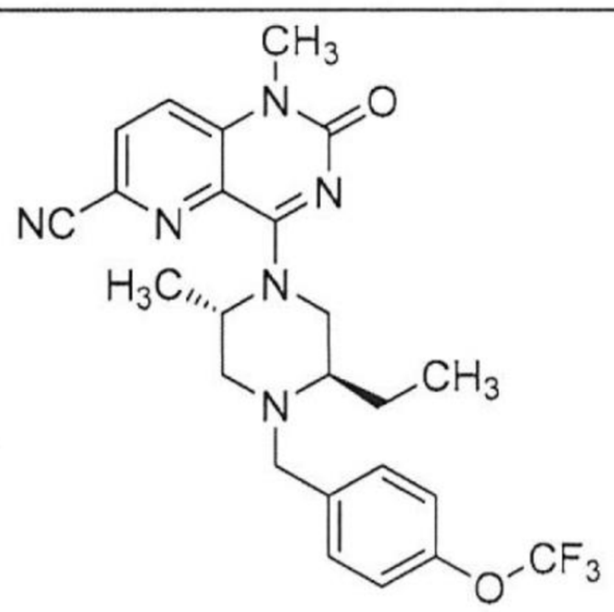
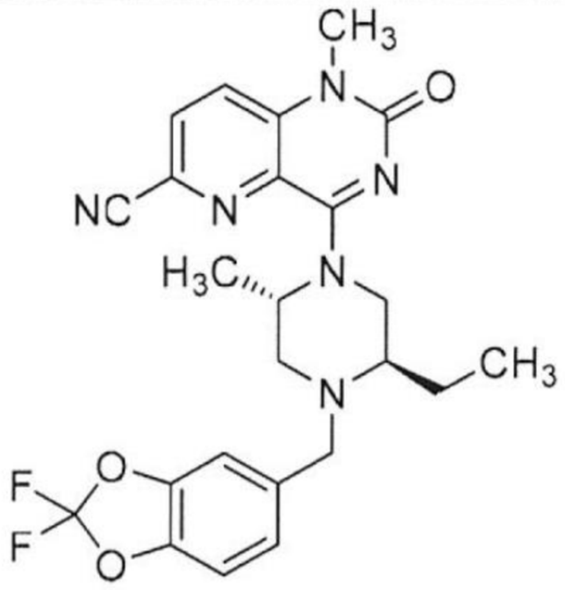
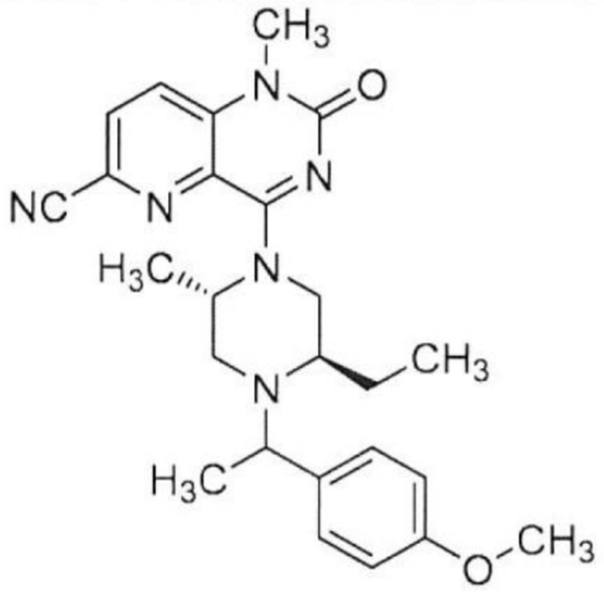
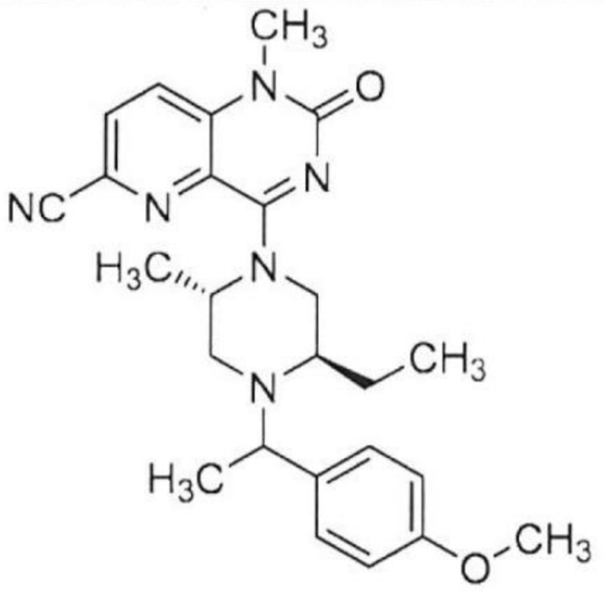
【0317】實 例96：22 mg，13%產 率 ；LCMS：*m/z* = 514.2 (M+H)；rt 2.94分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75X3 mm-2.6 μm)，移動相A：98%水:2%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：2%水:98%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.0 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-4；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ ppm 8.41-8.45 (m, 1 H), 8.23 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.96-8.02 (m, 1 H), 7.78-7.85 (m, 2 H), 7.53-7.61 (m, 2 H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.20-7.26 (m, 1 H), 5.52-5.97 (m, 1 H), 4.87-5.04 (m, 1 H), 4.78-4.86 (m, 1 H), 3.37-3.71 (m, 4 H), 2.72-2.78 (m, 1 H), 2.54-2.63 (m, 1 H), 2.35-2.46 (m, 1 H), 1.40-1.64 (m, 5 H), 0.58-0.70 (m, 3 H)。

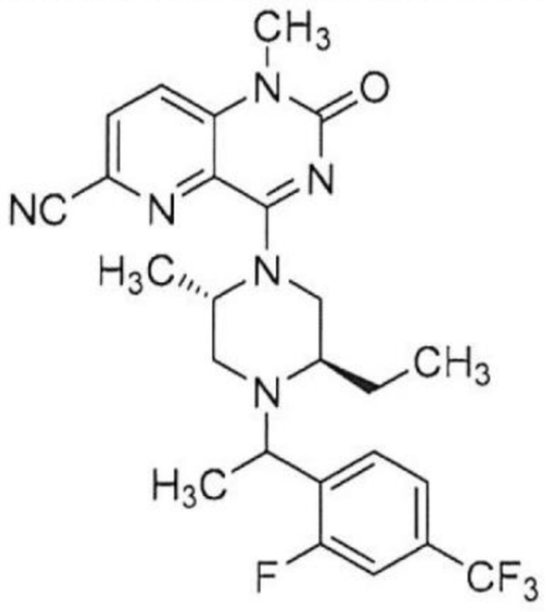
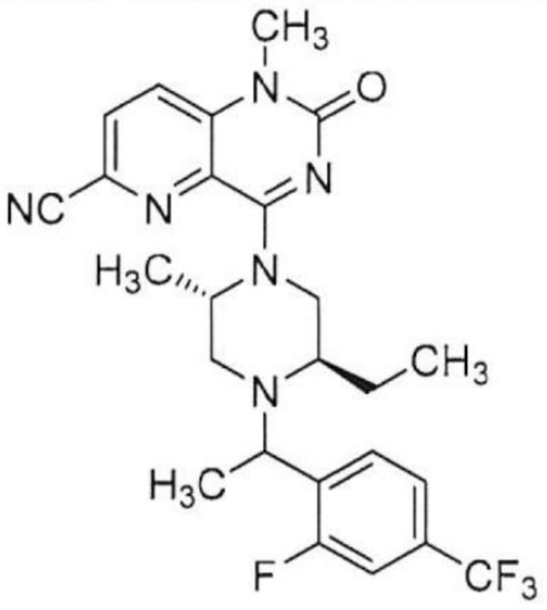
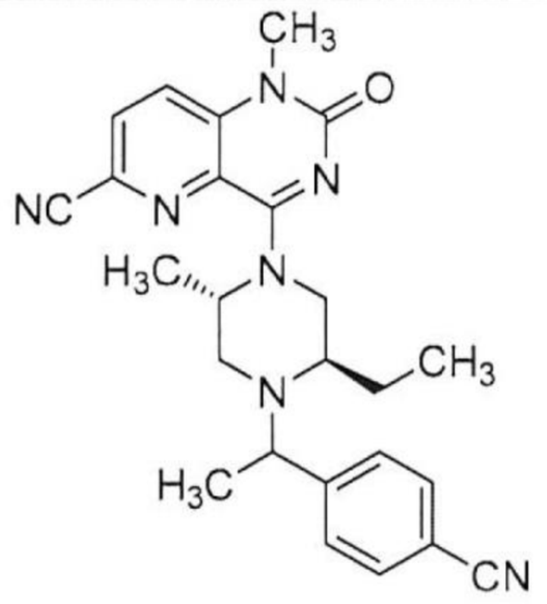
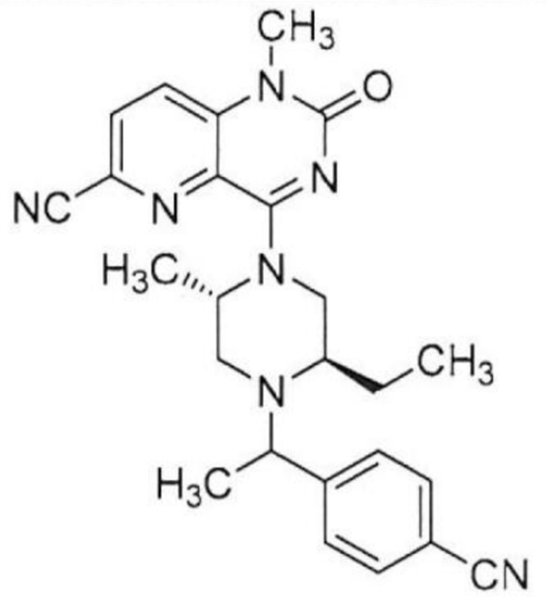
【0318】表2中之實例根據實例1至4中所述之通用程序，使用適當的二苯甲基/經α取代之苯甲基/苯甲基鹵化物來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

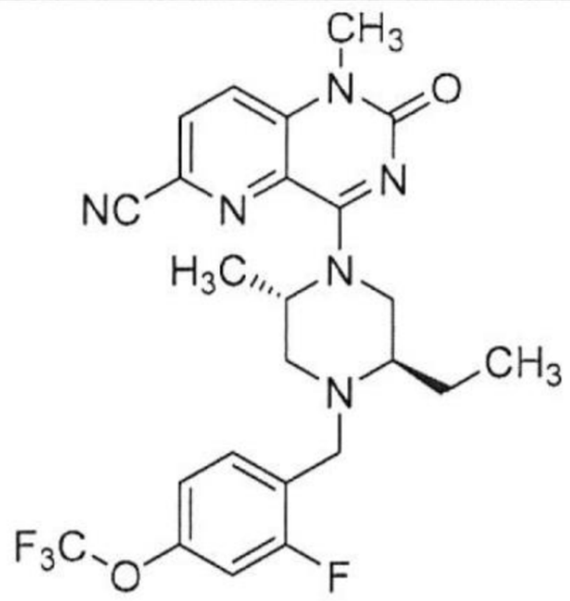
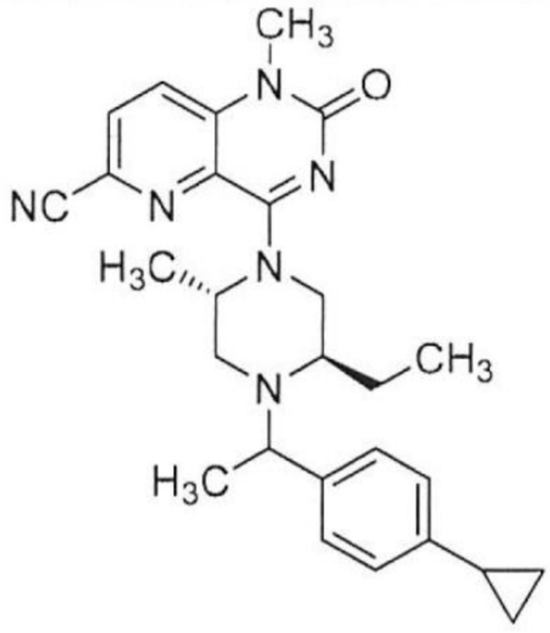
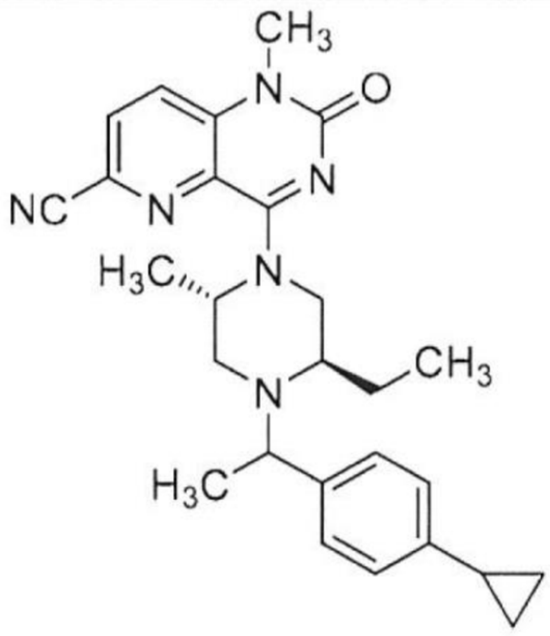
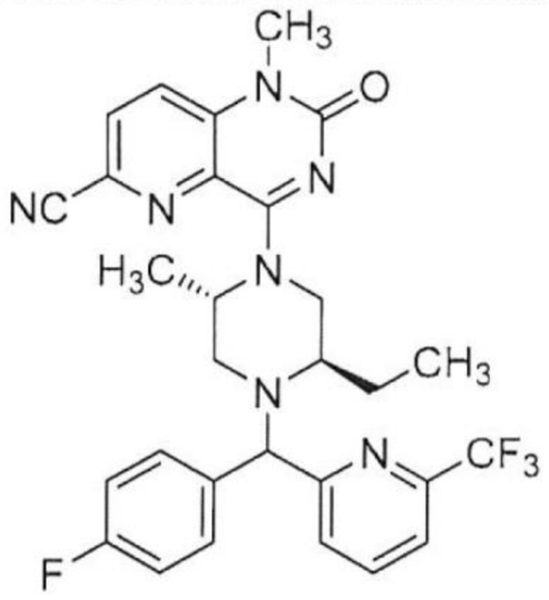
表2

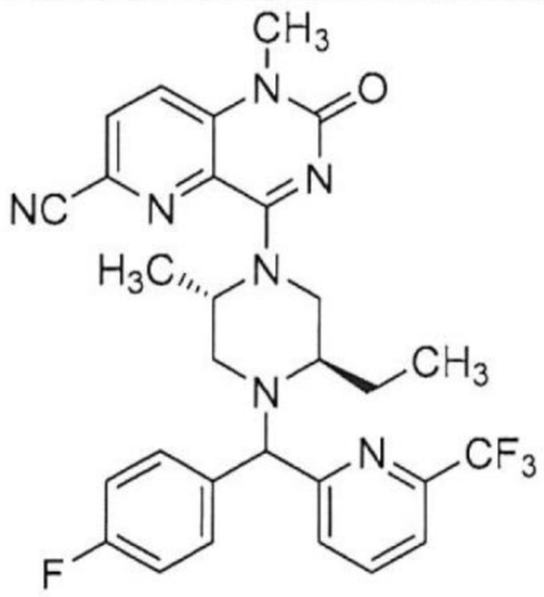
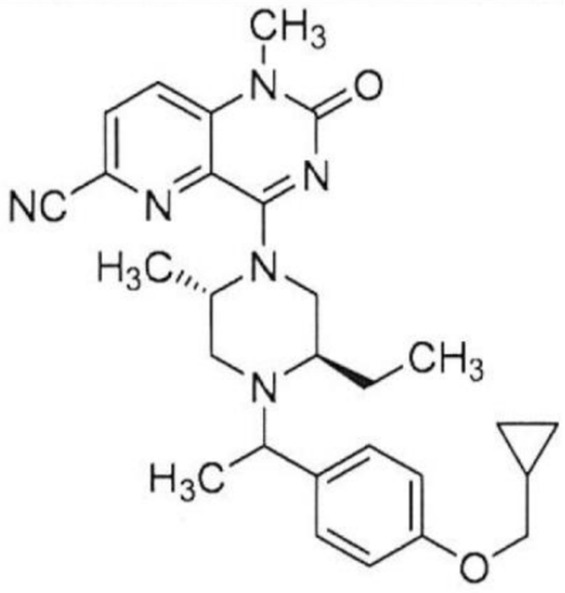
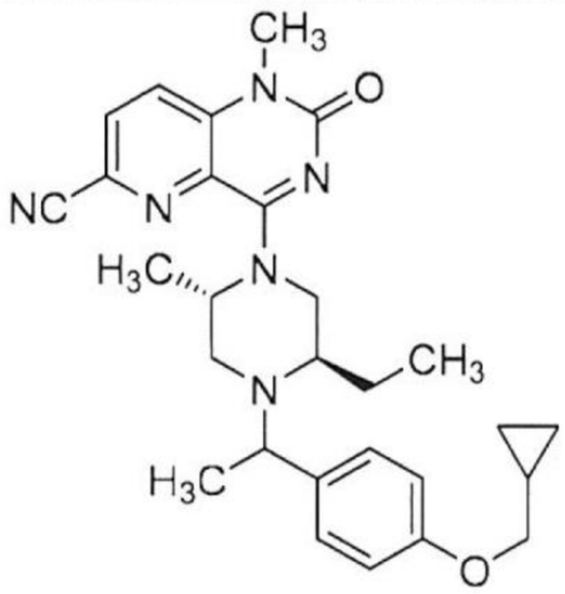
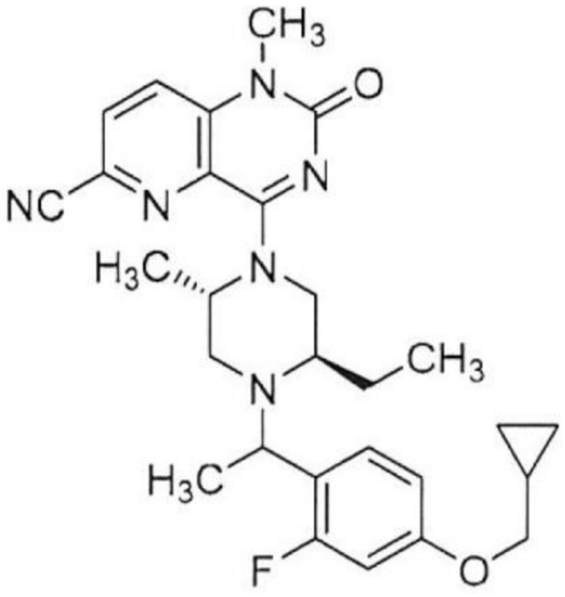
實例編號	結構	立體化學	LCMS 方法	LCMS RT	M+H	偶合方法
48		H	A	2.34	501.2	B
49		H	A	2.39	501.2	B

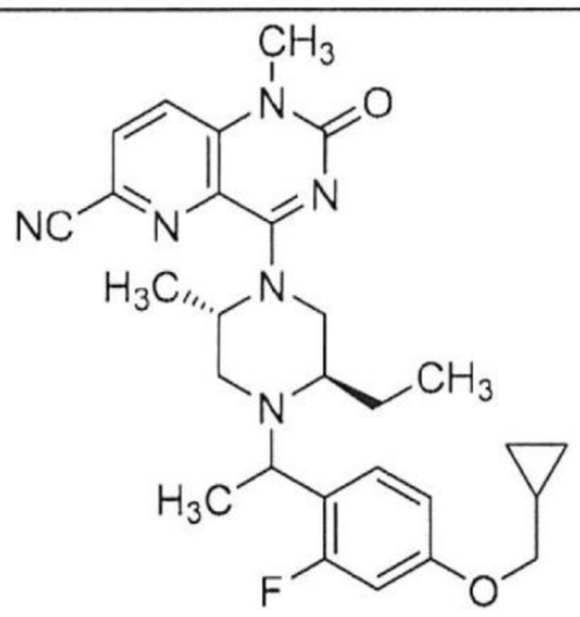
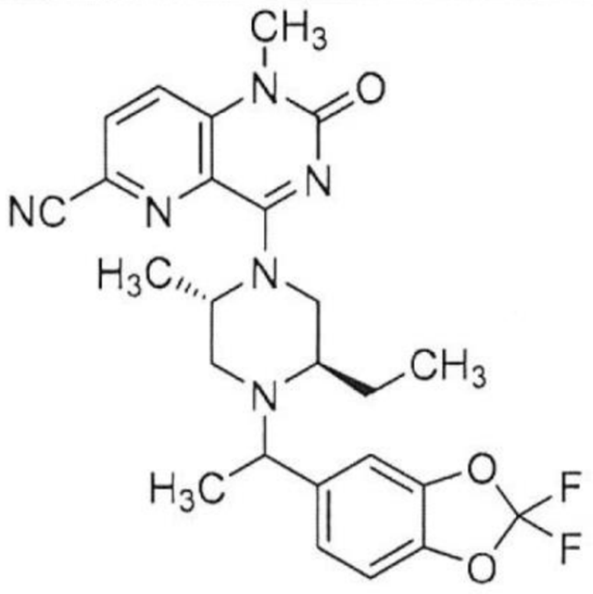
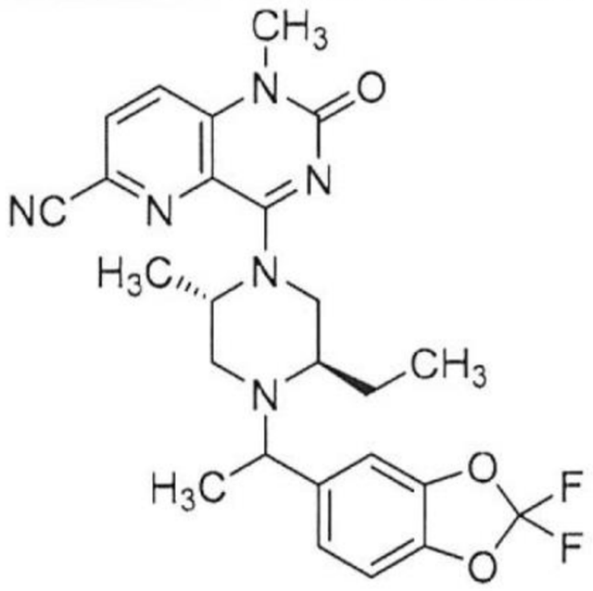
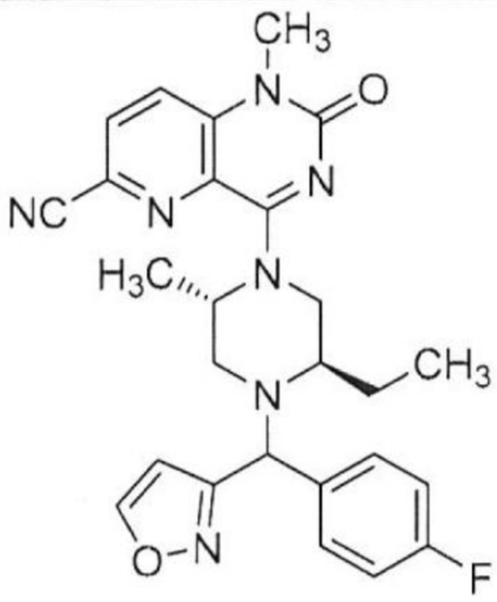
50		H	A	2.19	544.3	A
51		H	A	2.24	544.3	A
52		H	A	2.27	475.3	B
53		H	A	2.35	475.3	B

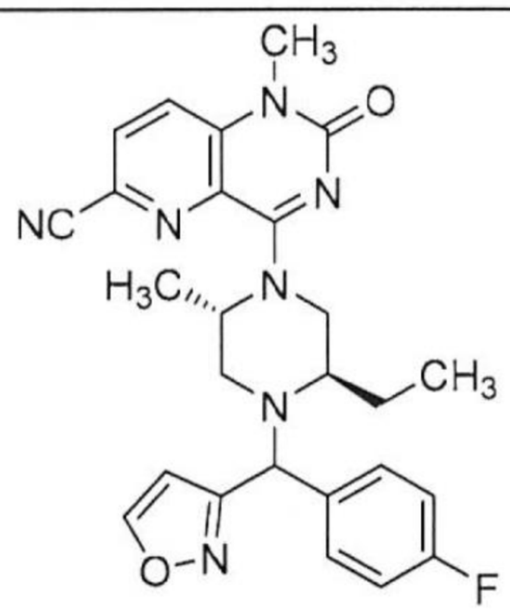
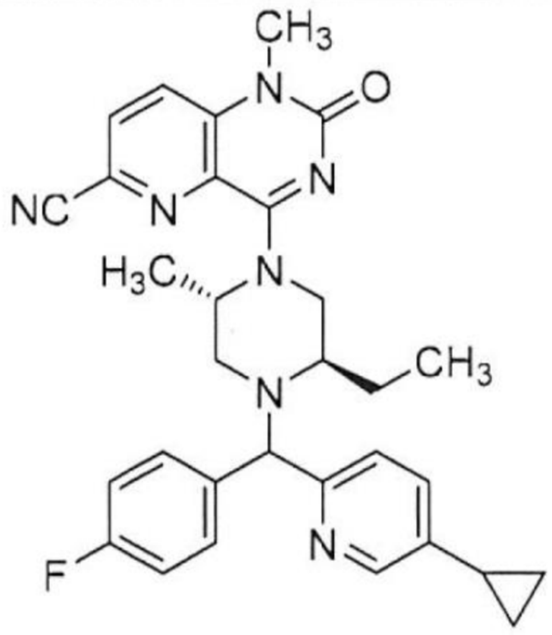
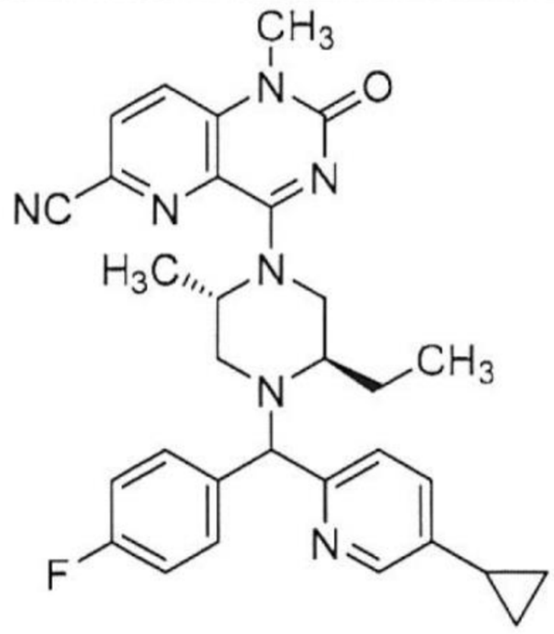
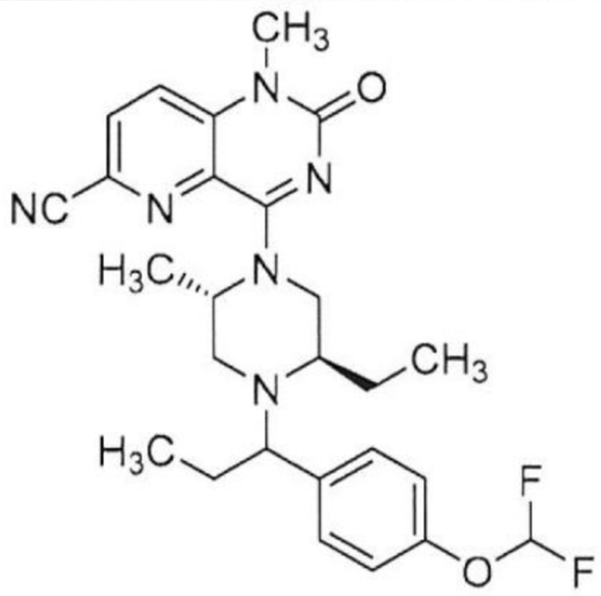
54		H	A	2.29	487.2	A
55		H	A	2.24	483.2	A
56		H	A	2.01	447.3	B
57		H	A	2.09	447.3	B

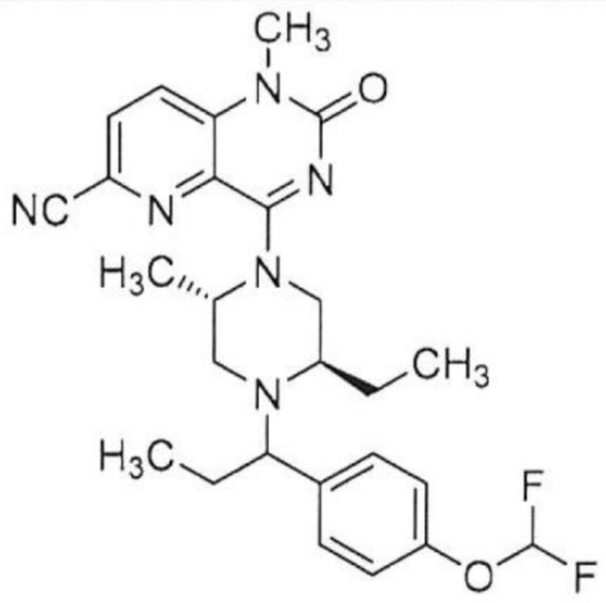
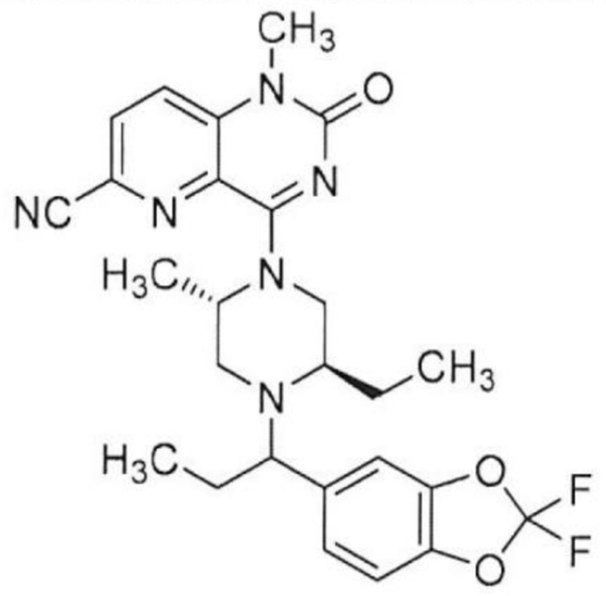
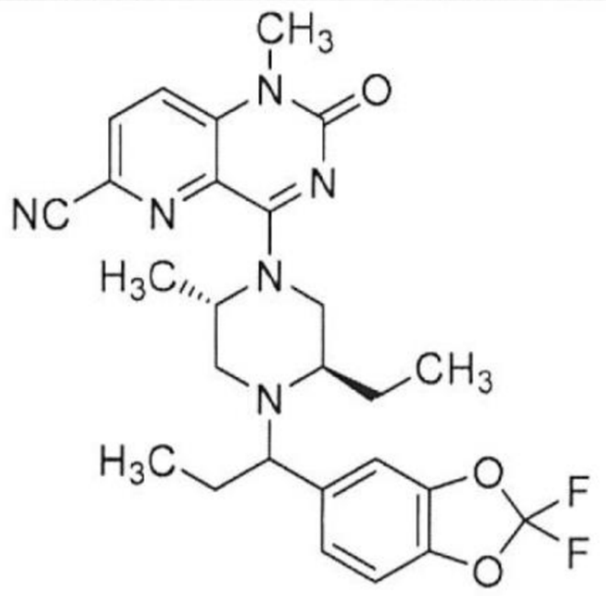
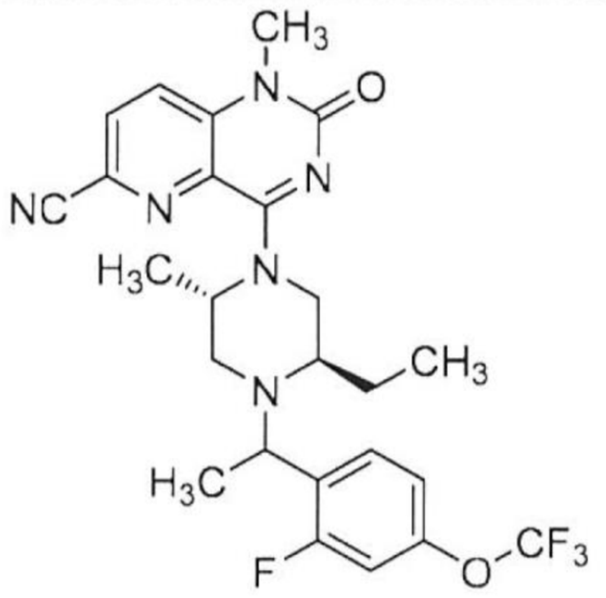
58		H	A	2.34	503.3	B
59		H	A	2.39	503.2	B
60		H	A	1.89	442.3	B
61		H	A	1.96	442.3	B

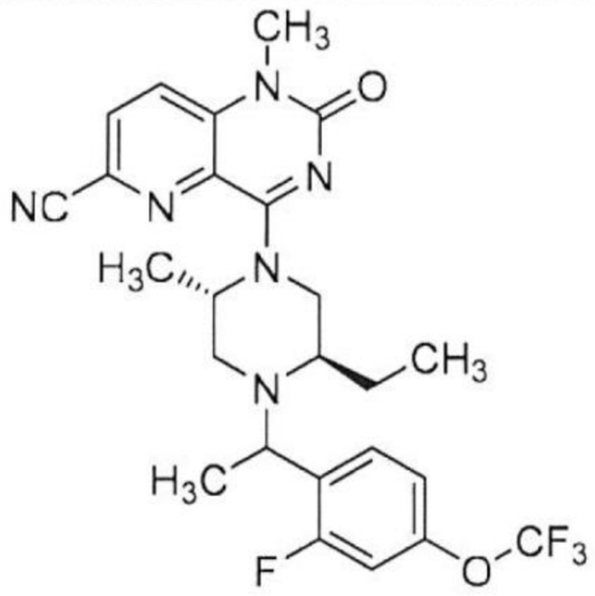
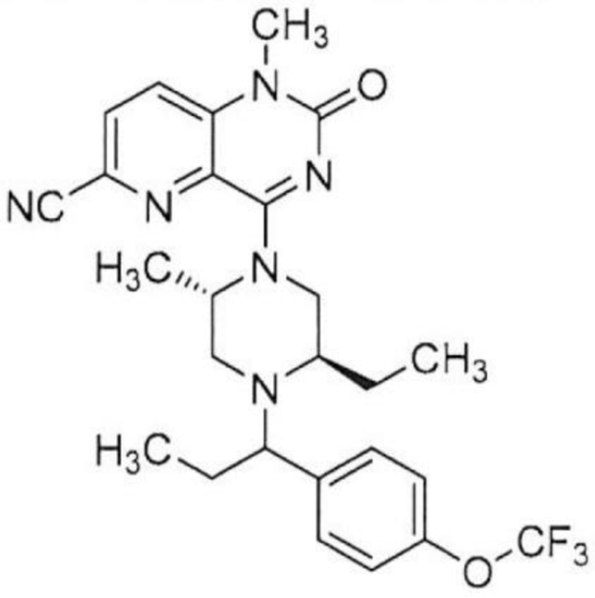
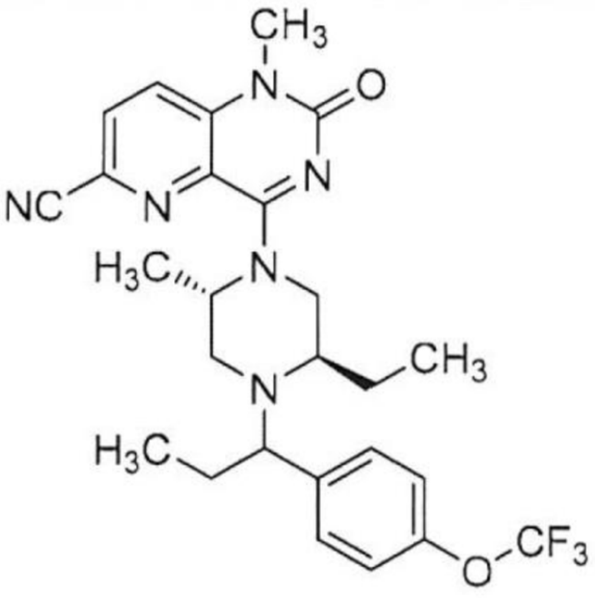
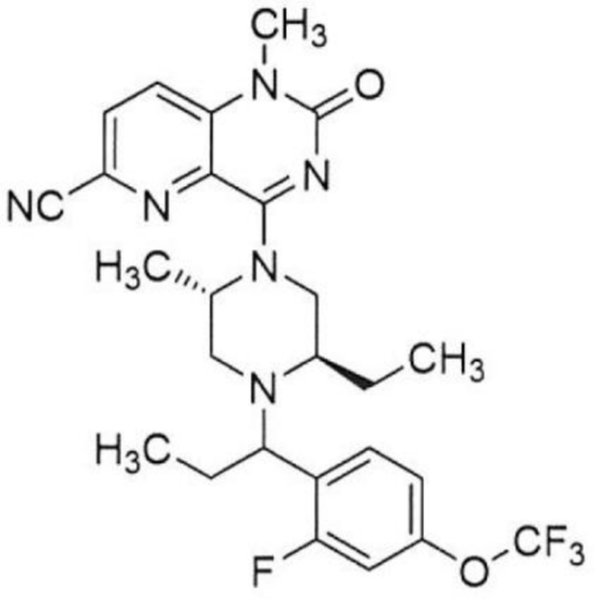
62		H	A	2.29	505.3	A
63		H	A	2.34	457.3	B
64		H	A	2.41	457.3	B
65		H	A	2.24	566.2	A

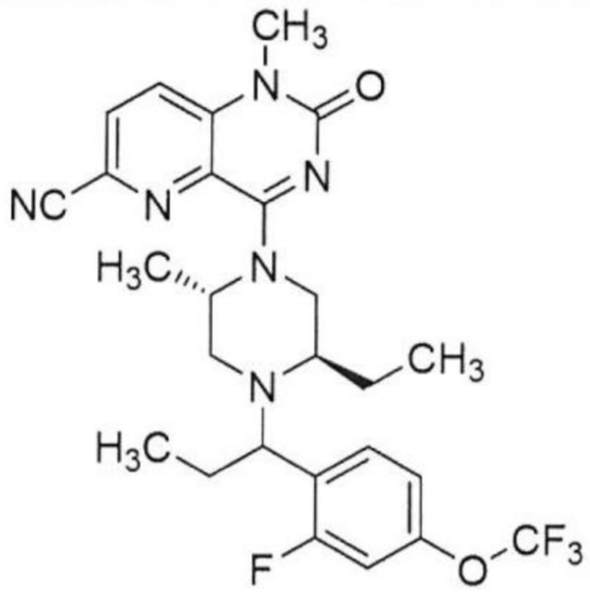
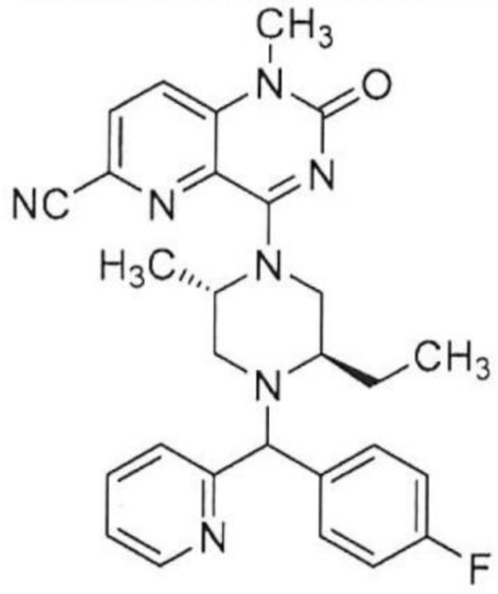
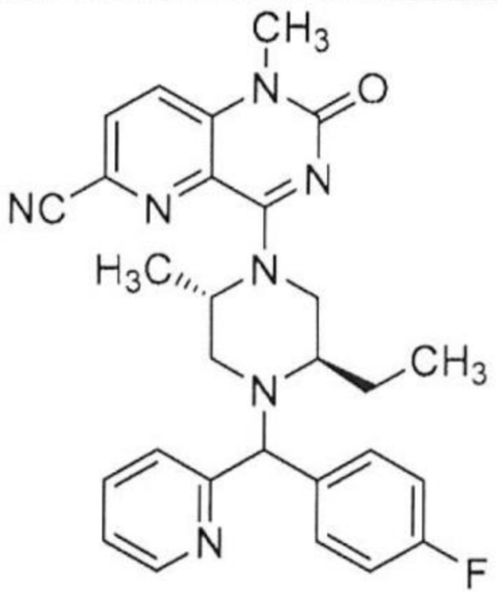
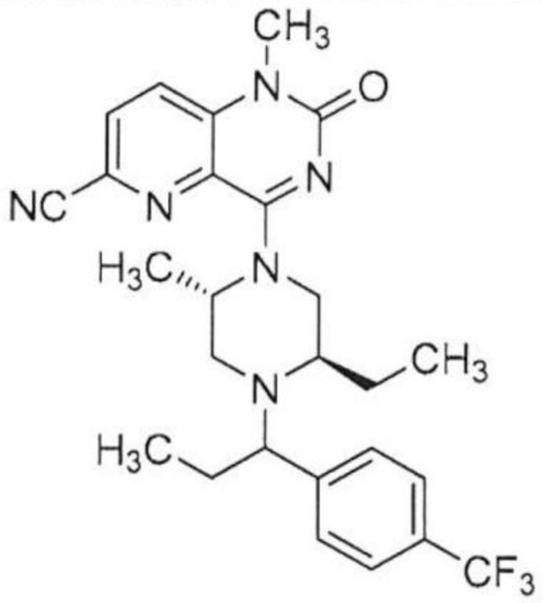
66		H	A	2.25	566.2	A
67		H	A	1.42	487.3	B
68		H	A	2.36	487.3	B
69		H	A	2.33	505.3	B

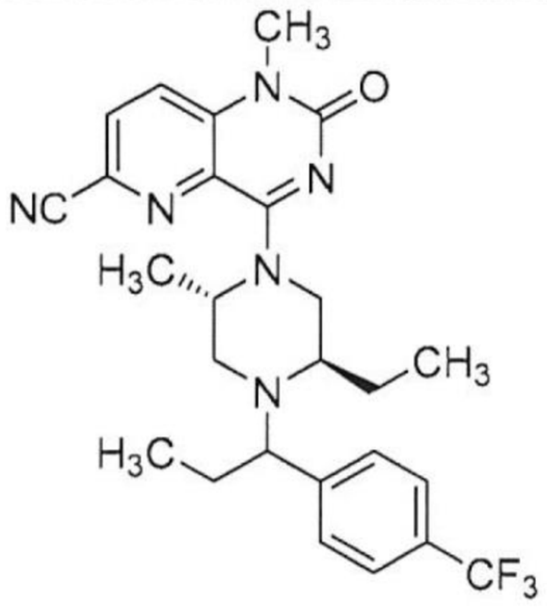
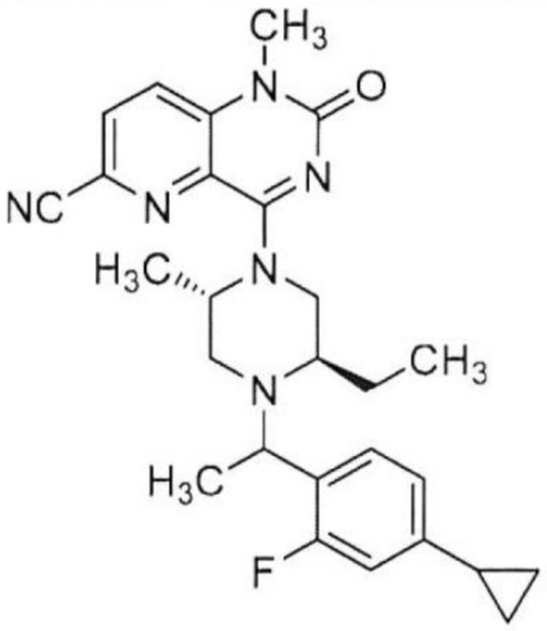
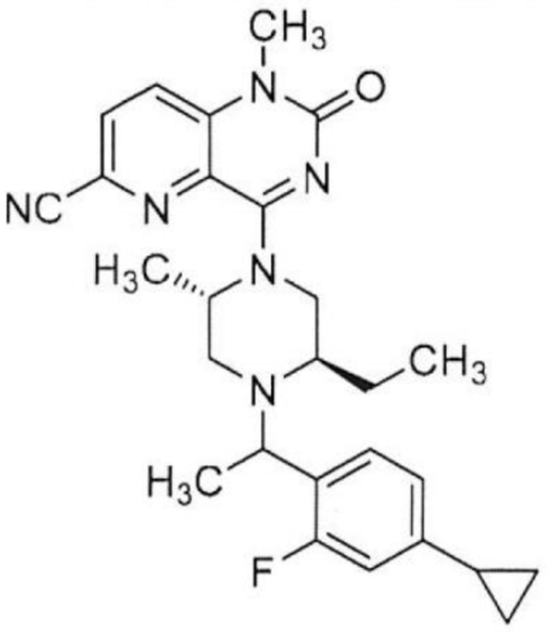
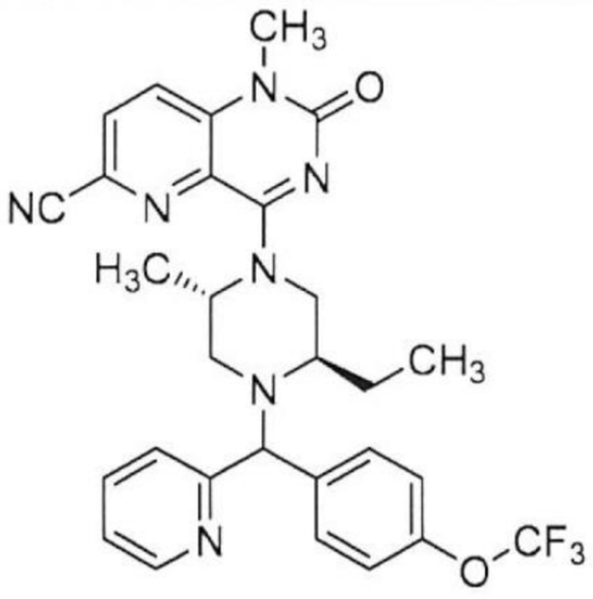
70		H	A	2.41	505.3	B
71		H	A	2.32	497.3	B
72		H	A	2.37	497.3	B
73		H	A	1.88	488.3	A

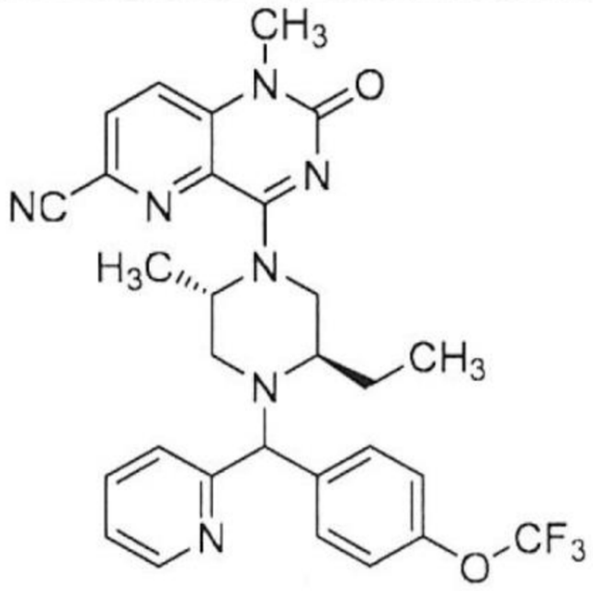
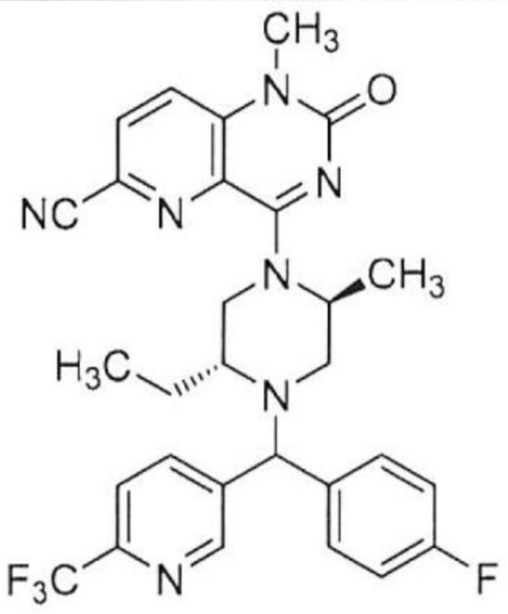
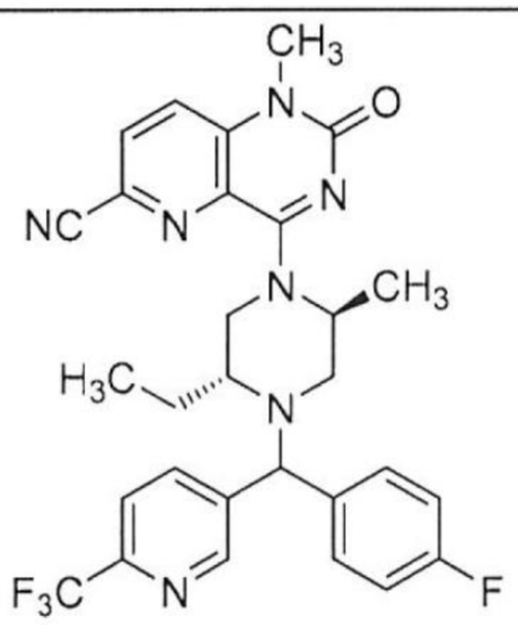
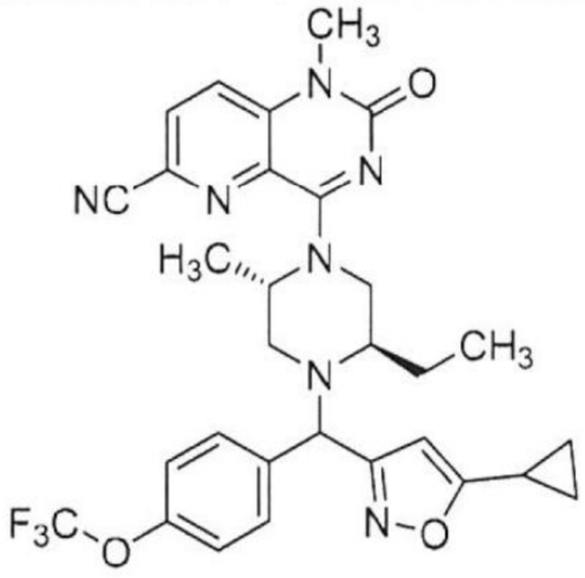
74		H	A	1.89	488.3	A
75		H	A	2.12	538.3	A
76		H	A	2.12	538.3	A
77		H	A	2.28	497.3	B

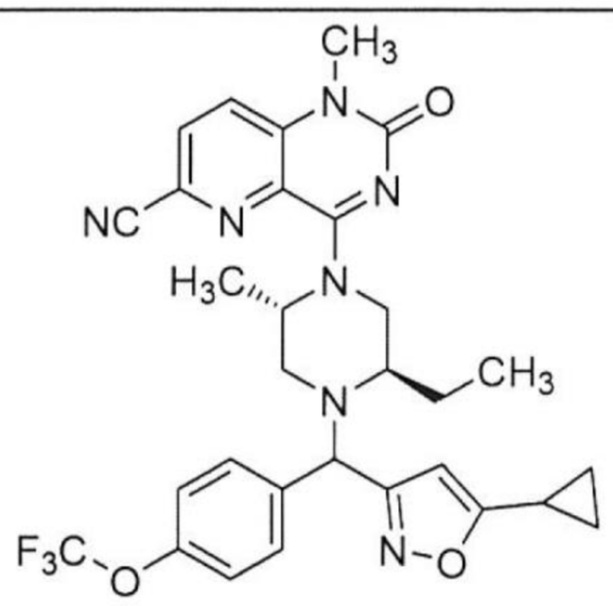
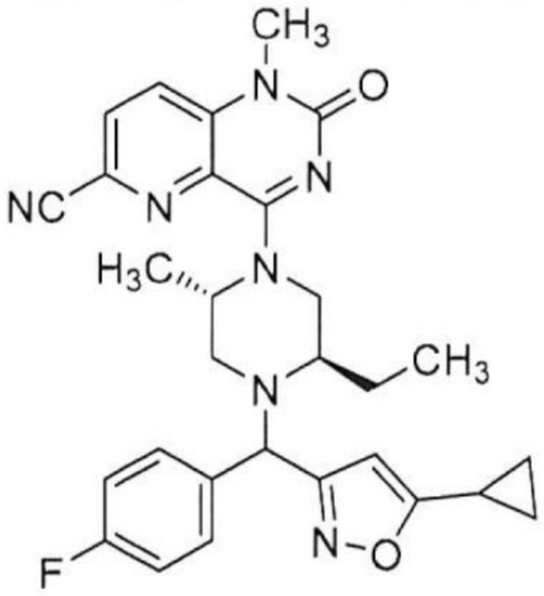
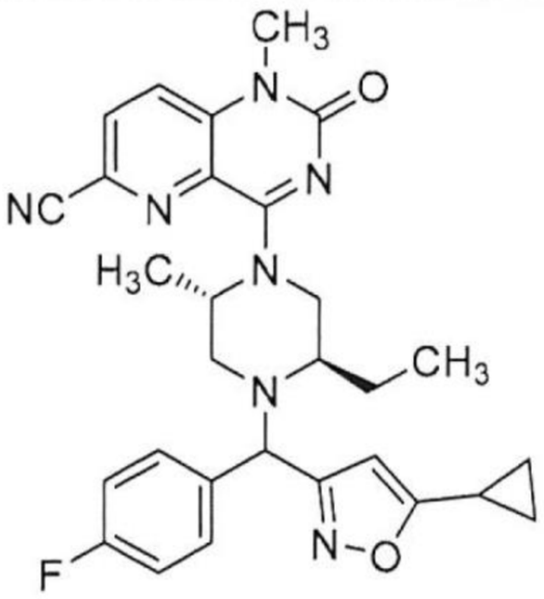
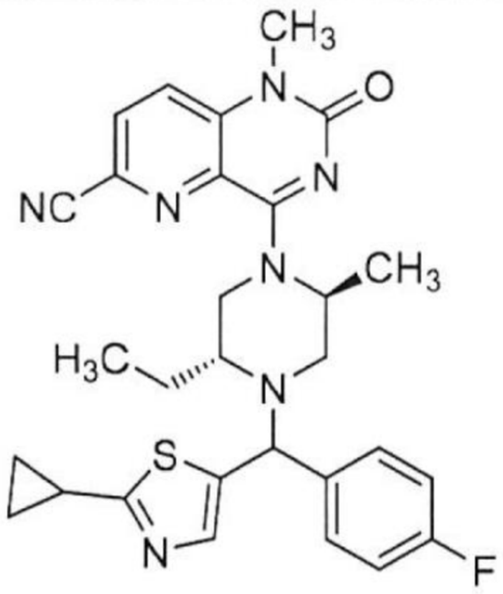
78		H	A	2.27	497.3	B
79		H	A	2.41	511.3	B
80		H	A	2.47	511.3	B
81		H	A	2.37	519.3	B

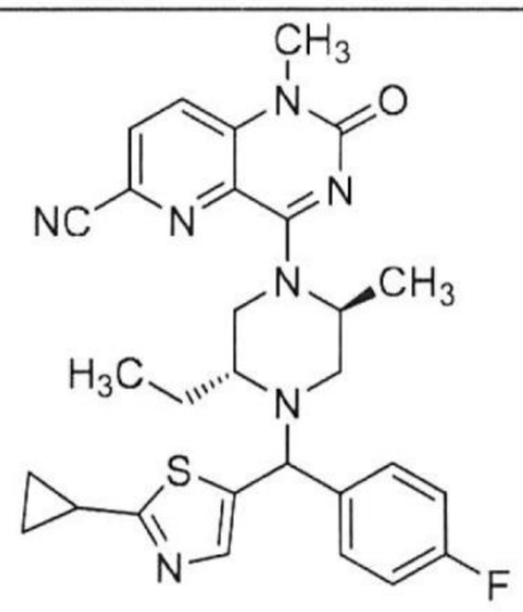
82		H	A	2.43	519.3	B
83		H	A	2.45	515.3	B
84		H	A	2.51	515.3	B
85		H	A	2.47	533.3	B

86		H	A	2.53	533.3	B
87		H	A	1.88	498.3	A
88		H	A	1.87	498.3	A
89		H	A	2.41	499.3	B

90		H	A	2.47	499.3	B
91		H	A	2.35	475.3	B
92		H	A	2.41	475.3	B
93		H	A	2.1	564.3	A

94		H	A	2.1	564.3	A
97		H	A	2.16	566.2	A
98		H	A	2.17	566.2	A
99		H	A	2.32	594.3	A

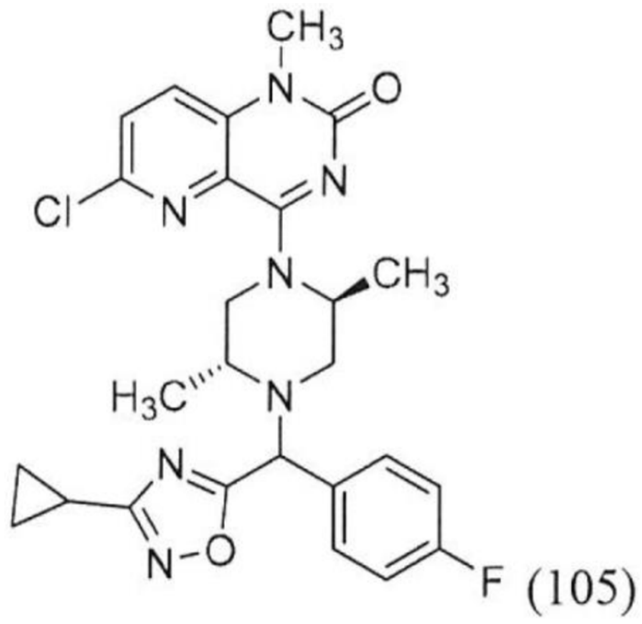
100		H	A	2.31	594.3	A
101		H	A	2.10	528.3	A
102		H	A	2.09	528.3	A
103		H	A	3.15	544.2	A

104		H	A	3.14	544.2	A

【0319】

實例105

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



(105)

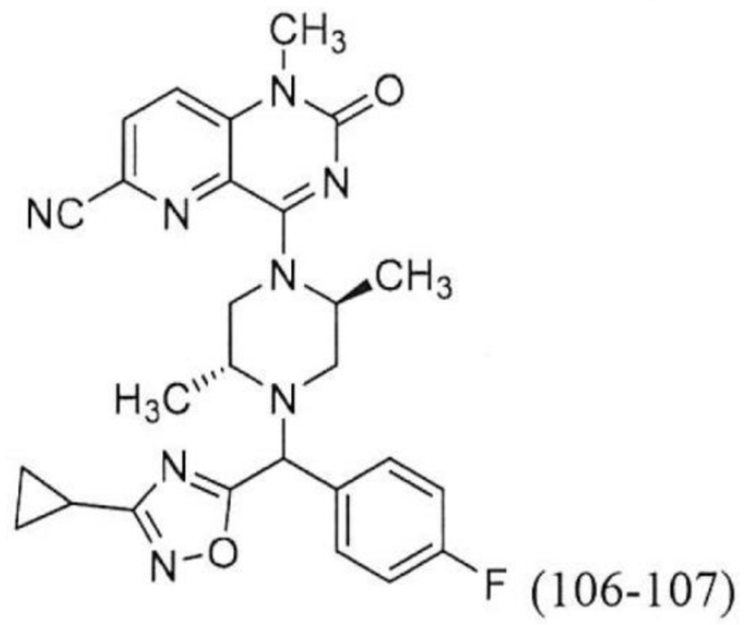
向4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(100 mg，0.44 mmol)、3-環丙基-5-(((2*R*,5*S*)-2,5-二甲基哌啡-1-基)(4-氟苯基)甲基)-1,2,4-噁二唑、TFA (213 mg，0.48 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.23 mL，1.30 mmol)。將反應混合物加熱至85℃持續3小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由急驟層析(24 g矽膠)用10% MeOH/DCM溶離來純化，得到6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(255 mg，56%產率)。LCMS：*m/z*，524.3 (M+H)；滯留時間2.0分鐘；LCMS方法：管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm) 1.7 μm；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(98:2)，

移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(2:98)，梯度=20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0320】

實例106及107

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(106-107)

向6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(150 mg，0.29 mmol)於DMF (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(28.1 mg，0.43 mmol)及TEA (0.12 mL，0.86 mmol)。用氬氣使反應混合物脫氣5分鐘，接著添加氰化鋅(101 mg，0.86 mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II)(87 mg，0.12 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到殘餘物，經由製備型HPLC純化(對掌性分離方法：管柱：Chiralpak-ADH (250×4.6 mm)，5 μm；% CO_2 = 70%；共溶劑：30%乙腈:甲醇(50:50)，總流動：80.0 g/min。背壓：100巴；溫度：30℃；UV偵測：215 nm)。

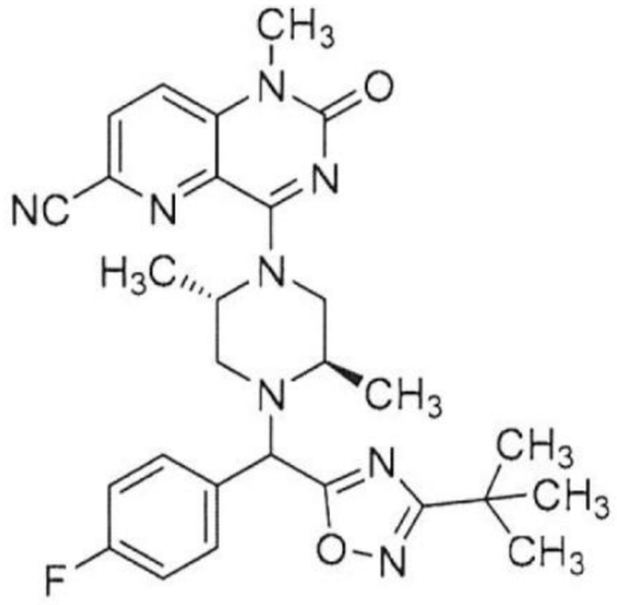
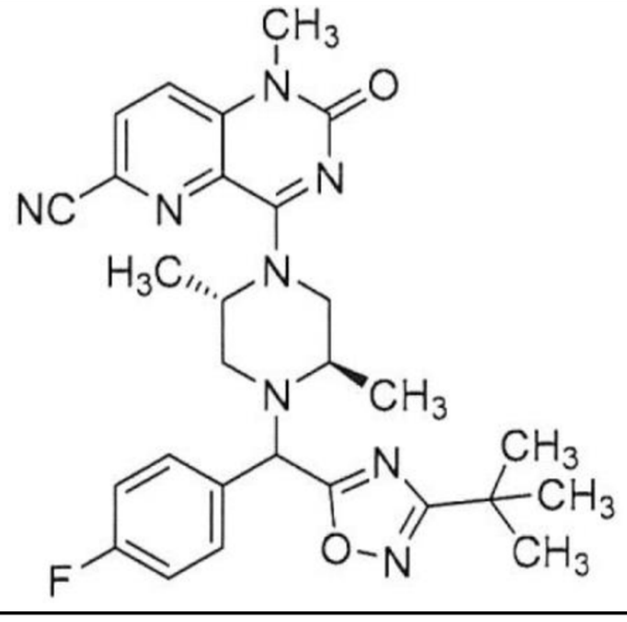
【0321】實　例106：(4.5　mg，3%產　率)：LCMS：*m/z*，515.2 (M+H)；rt 2.90分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3

mm-2.6 μm)，移動相A：10 mM甲酸銨/水:乙腈(98:2)；移動相B：10 mM甲酸銨/水:乙腈(2:98)；流動：1 mL/min；梯度：20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：1.5 mL/min；梯度：100-20% B歷經0.1分鐘，隨後在20% B下保持0.3分鐘，流動：1.5 mL/min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.21 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 3H), 1.05-1.03 (m, 2H), 0.90-0.88 (m, 5H)，3H被水分峰遮蔽。

【0322】實　例107：(4.5　mg，3%產　率)：LCMS：*m/z*，515.2 (M+H)；rt 2.90分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：10 mM甲酸銨/水:乙腈(98:2)；移動相B：10 mM甲酸銨/水:乙腈(2:98)；流動：1 mL/min；梯度：20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：1.5 mL/min；梯度：100-20% B歷經0.1分鐘，隨後在20% B下保持0.3分鐘，流動：1.5 mL/min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.21 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 5.21 (s, 1 H), 3.43 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 3H), 1.07-1.05 (m, 5H), 0.91-0.90 (m, 2H)，3H被水分峰遮蔽。

【0323】根據實例106及107中所述之一般程序，使用適當胺肟來製備表3中之實例。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

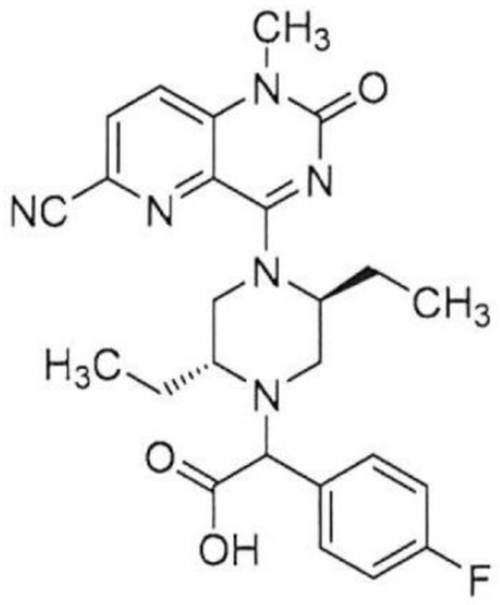
表3

實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS RT	M+H
108		H	A	2.25	531.2
109		H	A	2.24	531.2

【0324】

中間物13

2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)乙酸



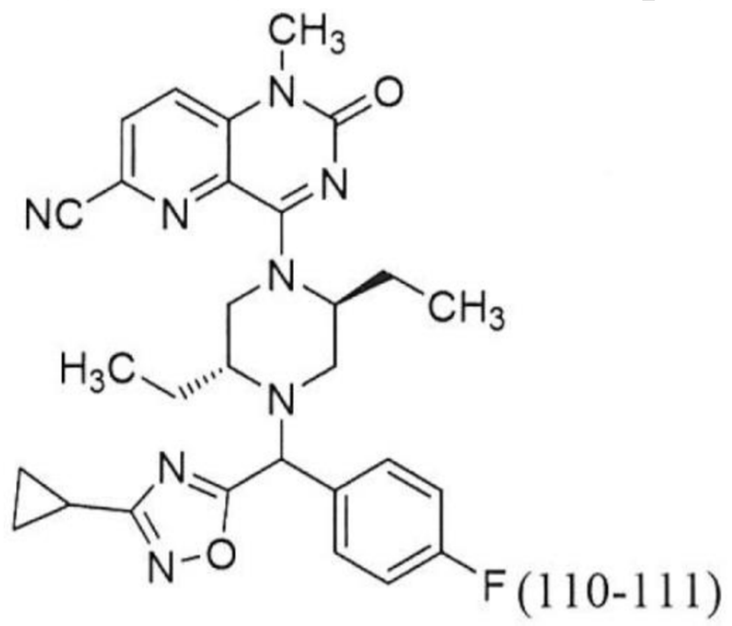
向4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(0.03 g，0.09 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.05 mL，0.29 mmol)及2-溴-2-(4-氟苯基)乙酸(0.03 g，

0.11 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到呈膠質液體狀之2-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)乙酸(44 mg，17%產率)。LCMS：*m/z* = 479.2 (M+H)；滯留時間0.80分鐘。LC-MS方法：管柱- AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm) 1.7 μm；移動相A：緩衝液:乙腈(95:5)；移動相B：緩衝液:乙腈(5:95)，緩衝液：10 mM乙酸銨；梯度：20-100% B歷經2.0分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘，流動速率0.7 mL/min。

【0325】

實例110及111

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(110-111)

在室溫下向2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)乙酸(0.045 g，0.09 mmol)、N-羥基環丙烷甲脒(9.4 mg，0.09 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加BOP (0.01 g，0.23 mmol)及三乙胺(0.04 mL，0.23 mmol)。在2小時之後，在110℃下加熱反應混合物3小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發，得到粗產物，經由製備型HPLC純化。對掌性分離方法：管柱：DAD-1-Cellulose-2 (250×4.6 mm)，5微米。移動相：0.1%

DEA/乙腈，流動：2.0 mL\min。

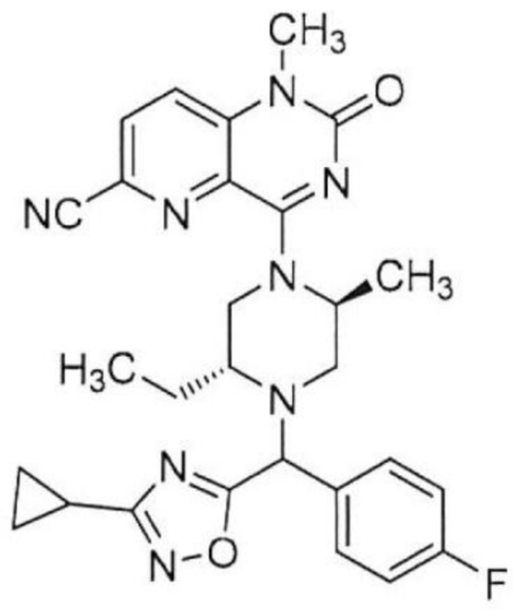
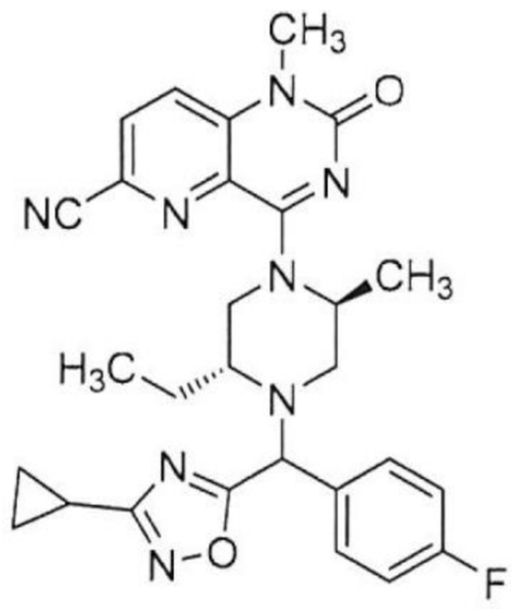
【0326】實　例110：(1.9　mg，6%產　率)：LCMS：*m/z*，543.3 (M+H)；rt 2.21分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1) mm，2.5 μm；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM乙酸銨；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM乙酸銨；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(min) 時間(min)：0-3；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29-8.16 (m, 1H), 8.06-7.92 (m, 1H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.01-5.32 (m, 1H), 5.28 (br s, 1H), 5.00-4.79 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.68-1.34 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 2H), 0.93-0.83 (m, 2H), 0.81-0.62 (m, 6H)。

【0327】實　例111：(1.0　mg，3%產　率)：LCMS：*m/z*，543.3 (M+H)；rt 2.20分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1) mm，2.5 μm；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM乙酸銨；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM乙酸銨；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(min) 時間(min)：0-3；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06-7.91 (m, 1H), 7.62 (dd, J=6.2, 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.92-5.31 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.96-4.78 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.97-2.75 (m, 2H), 2.27-1.65 (m, 3H), 1.49-1.24 (m, 2H), 1.11-0.97 (m, 2H), 0.94-0.75 (m, 5H), 0.74-0.50 (m, 3H)。

【0328】根據實例110及111中所述之通用程序，使用適當哌啉製備表4中之實例。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備

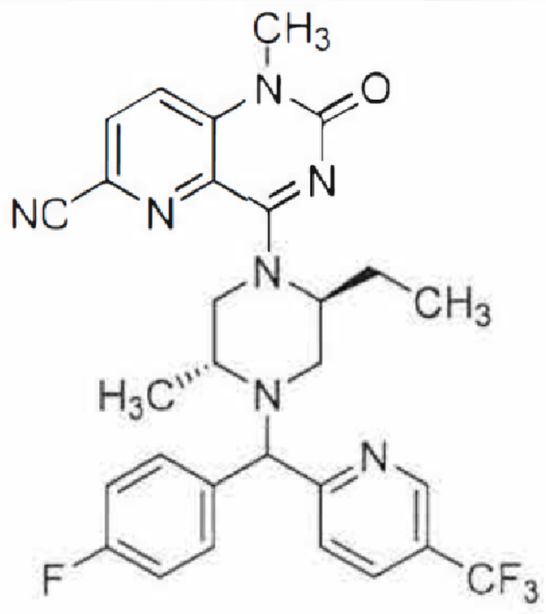
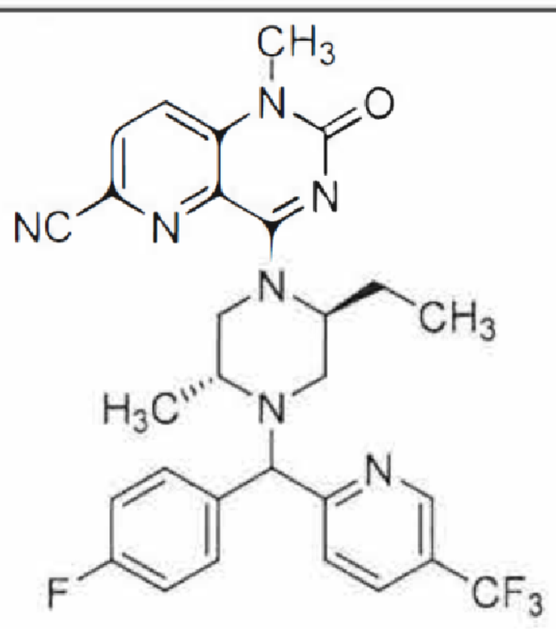
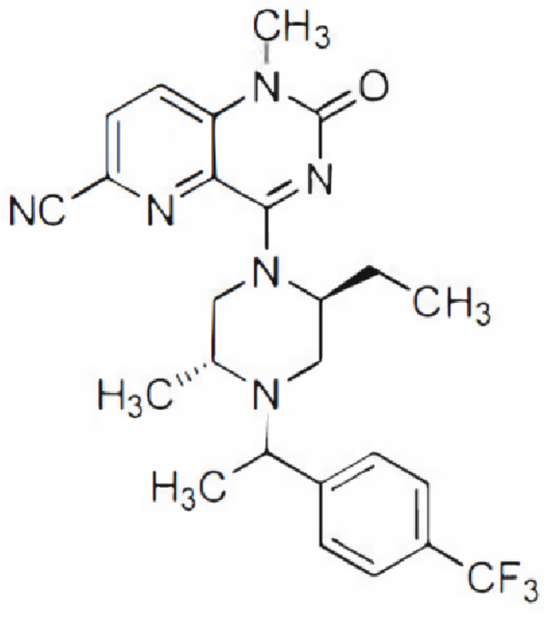
型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

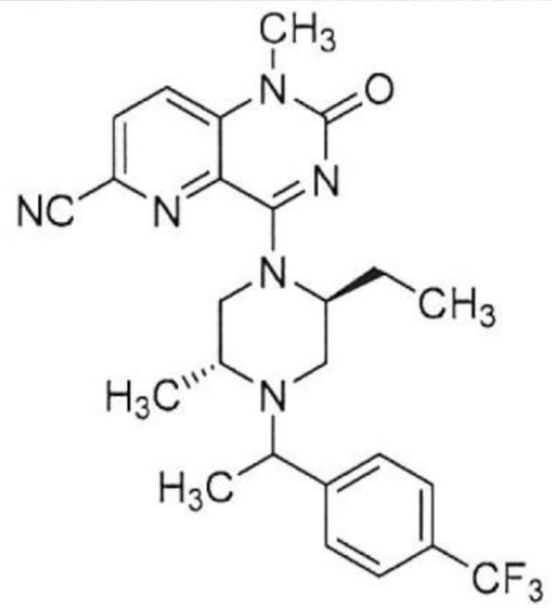
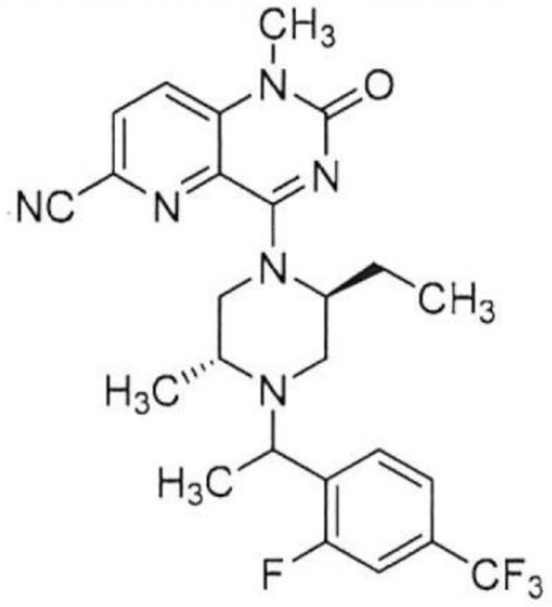
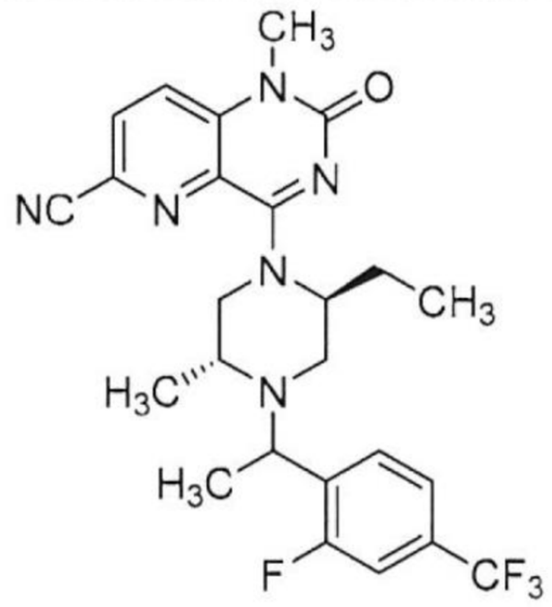
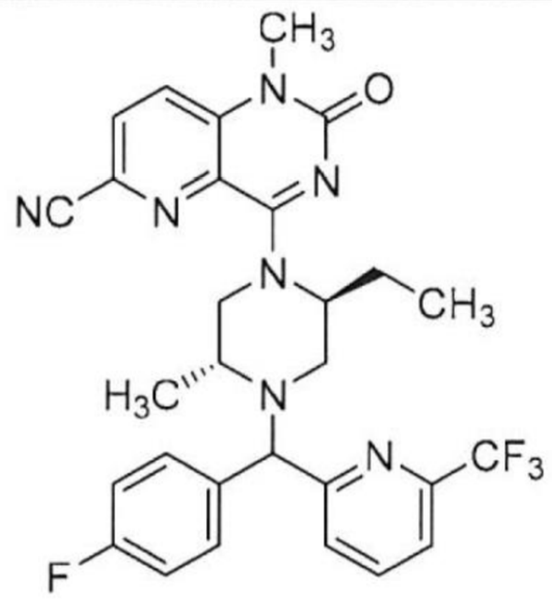
表4

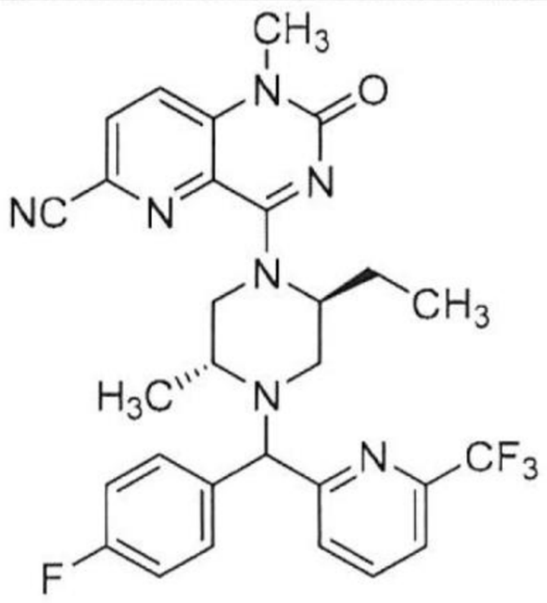
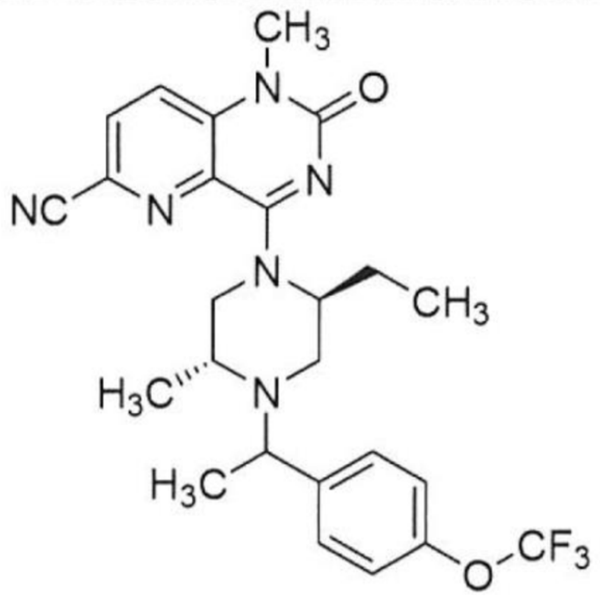
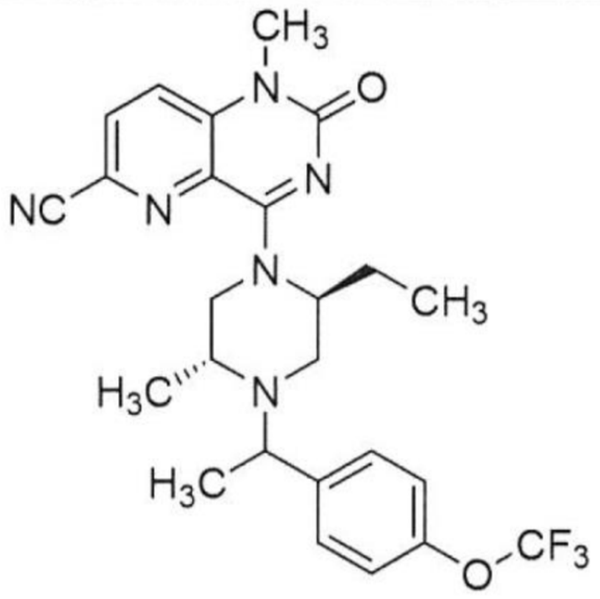
實例編號	結構	LCMS方法	LCMS RT	M+H
112		A	2.75	529.2
113		A	2.75	529.2

【0329】表5中之實例根據實例1及2中所述之通用程序，使用適當的二苯甲基/經α取代之苯甲基/苯甲基鹵化物來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

表5

實例編號	結構	LCMS 方法	LCMS RT	M+H	偶合方法
114		A	2.21	566.3	A
115		A	2.22	566.3	A
116		A	2.32	485.3	B

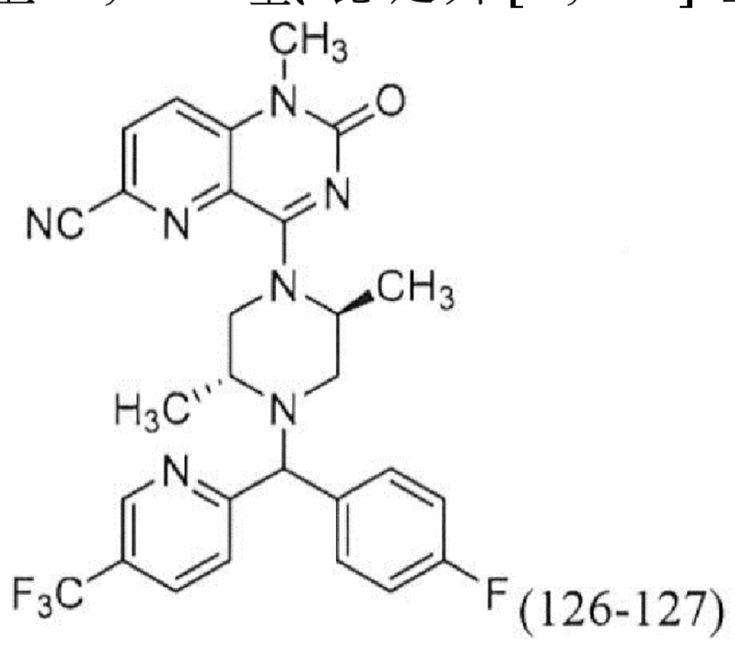
117		A	2.35	485.3	B
118		A	2.37	503.3	A
119		A	2.34	503.2	A
120		A	2.24	566.3	A

121		A	2.23	566.2	A
122		A	2.39	501.3	A
123		A	2.36	501.3	A

【0330】

實例126及127

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



(126-127)

向4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(1 g，3.35 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (5.9 mL，33.5 mmol)，接著2-(溴(4-氟苯基)甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(2.24 g，6.70 mmol)。在80℃下加熱反應混合物4小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化(HPLC方法：管柱：Sunfire C18，15×19 mm ID，5 μm；移動相A：0.1% TFA/水；移動相B：乙腈:MeOH (1:1)；梯度：50-100% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流動：19 mL/min)，在減壓下濃縮溶離份且自(EtOH/H_2O，1:5)凍乾，得到實例126及實例127。

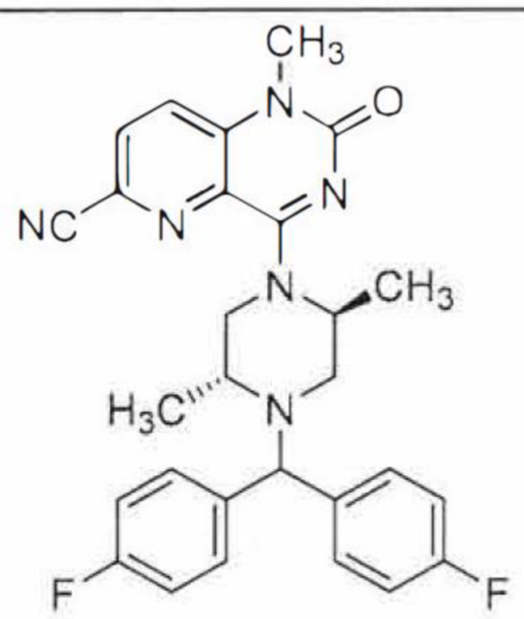
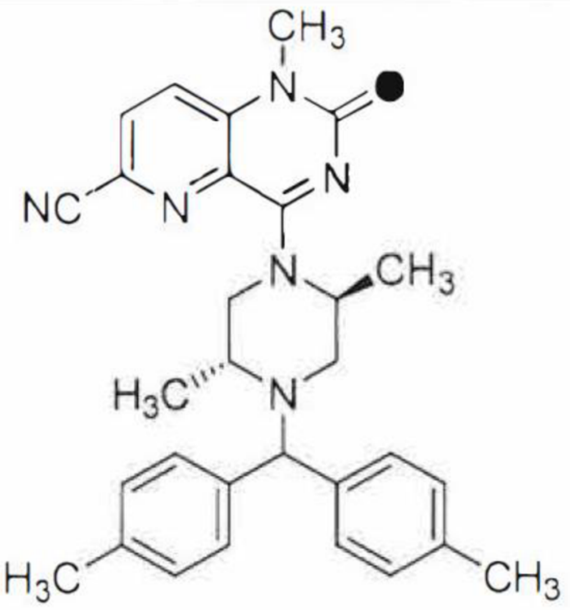
【0331】實 例126：110 mg，6%產 率 ；LCMS：*m/z* = 552.2 (M+H)；rt 3.09分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：98%水:2%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：2%水:98%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.0 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-4；%B：20-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.11-7.95 (m, 2H), 7.71-7.58 (m, 2H), 7.25-7.13 (m, 2H), 5.76-5.44 (m, 1H), 5.13-4.67 (m, 2H), 3.86-3.49 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 3.8, 12.3 Hz, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.67-1.39 (m, 3H), 1.11-0.86 (m, 3H)。

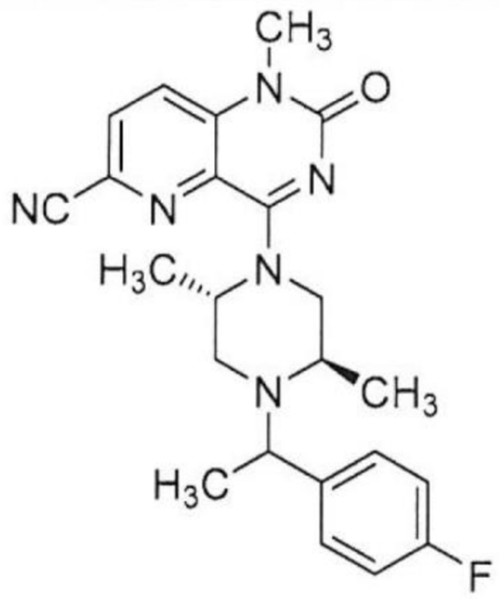
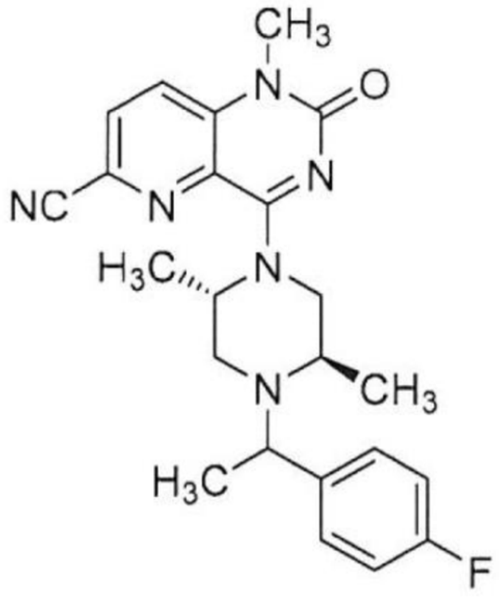
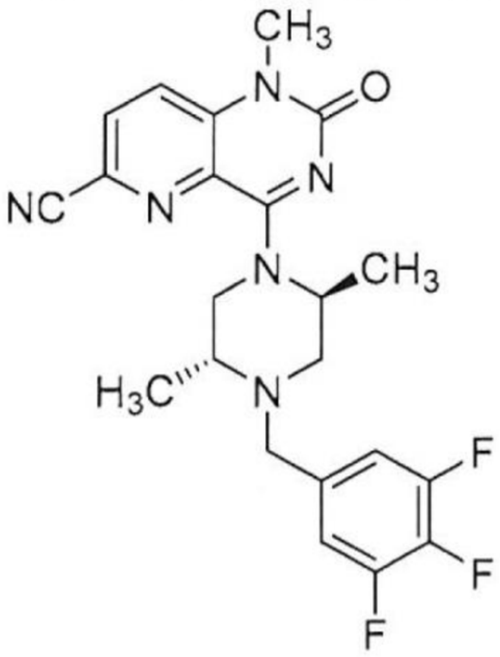
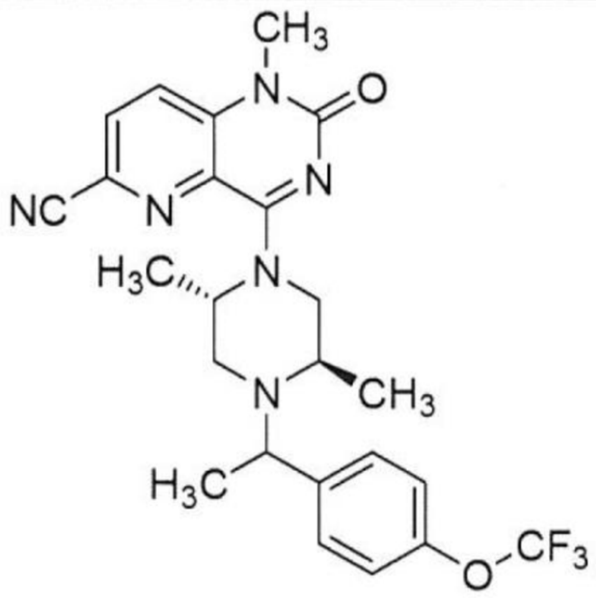
【0332】實 例127：145 mg，8%產 率 ；LCMS：*m/z* = 552.2 (M+H)；rt 3.09分鐘；(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：98%水:2%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：2%水:98%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.0 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-4；%B：0-100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91

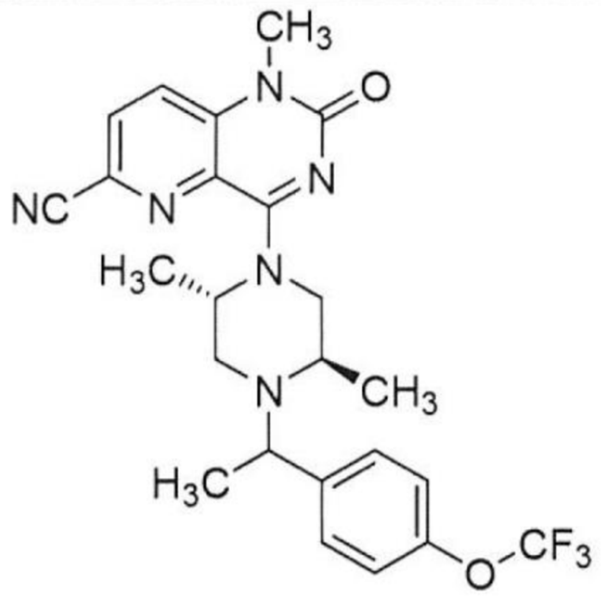
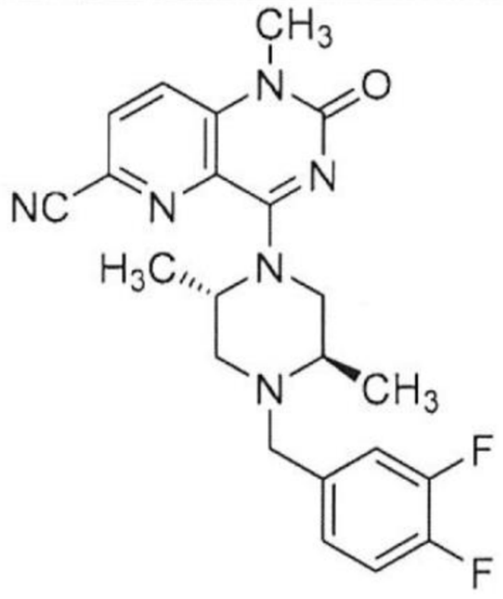
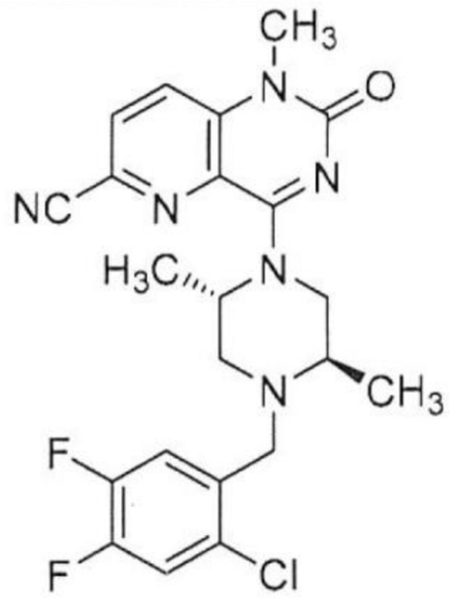
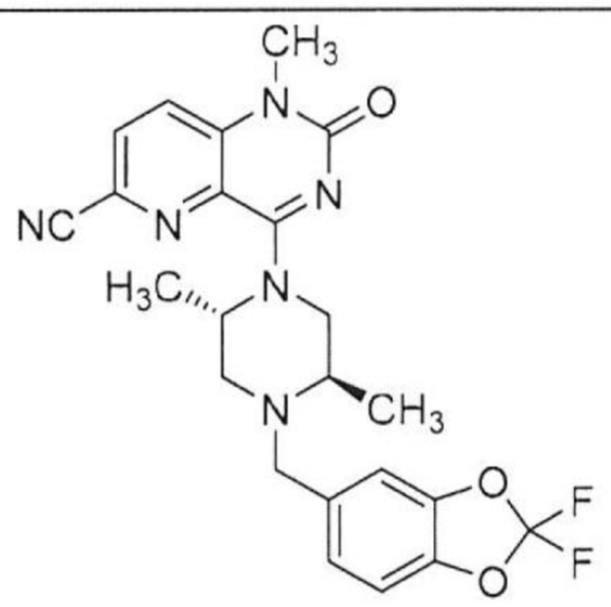
(s, 1H), 8.27-8.16 (m, 2H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.77-5.41 (m, 1H), 5.09-4.62 (m, 2H), 3.90-3.65 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.61-1.40 (m, 3H), 1.10-0.93 (m, 3H) [1H被溶劑峰遮蔽]。

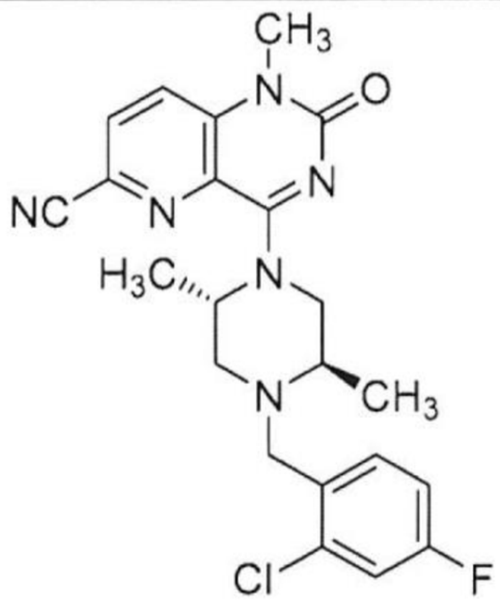
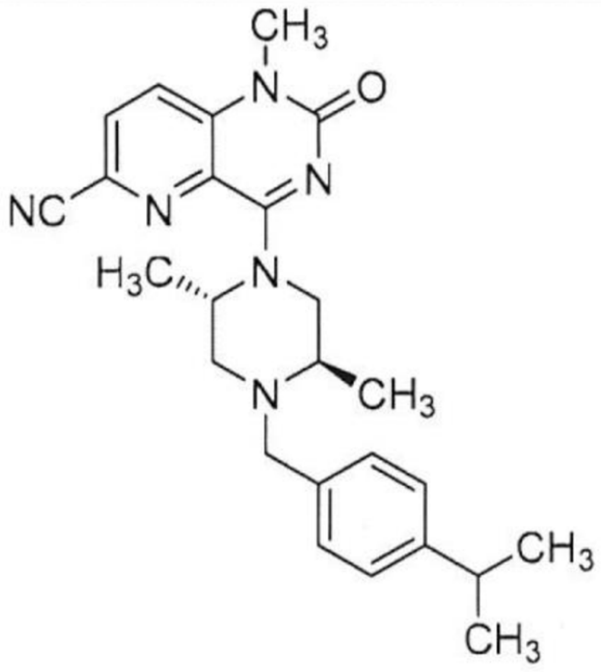
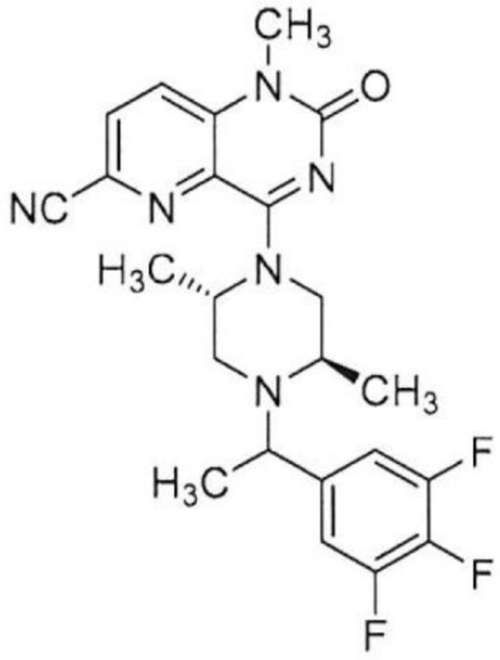
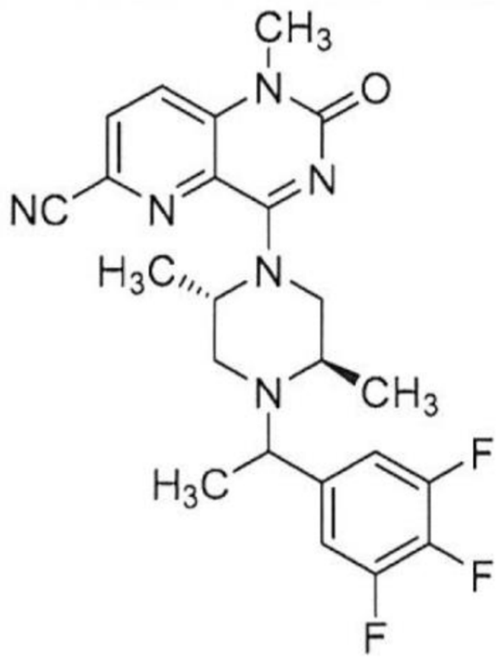
【0333】表6中之實例根據實例1及2中所述之通用程序，使用適當的二苯甲基/經α取代之苯甲基/苯甲基鹵化物來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

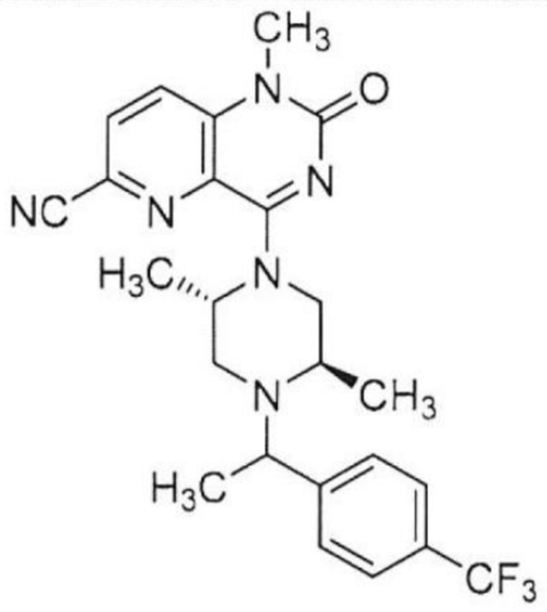
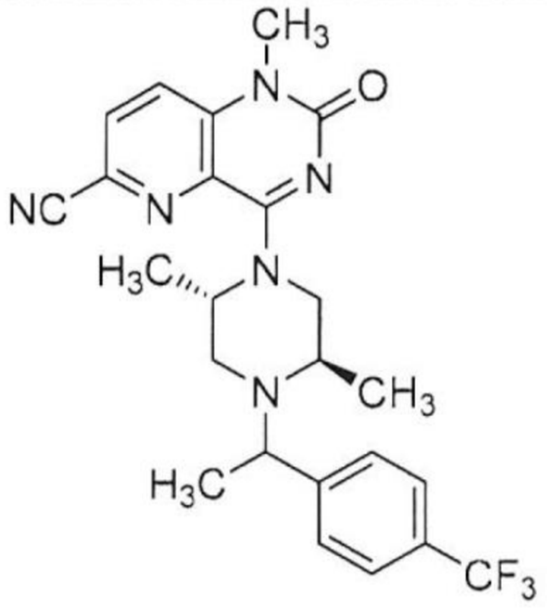
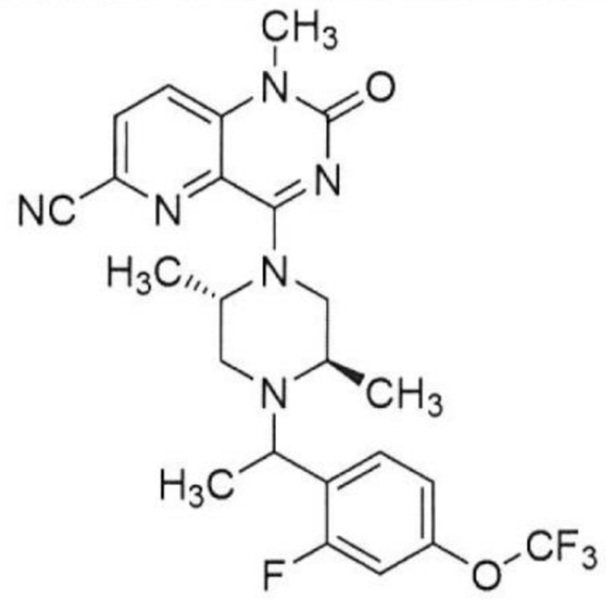
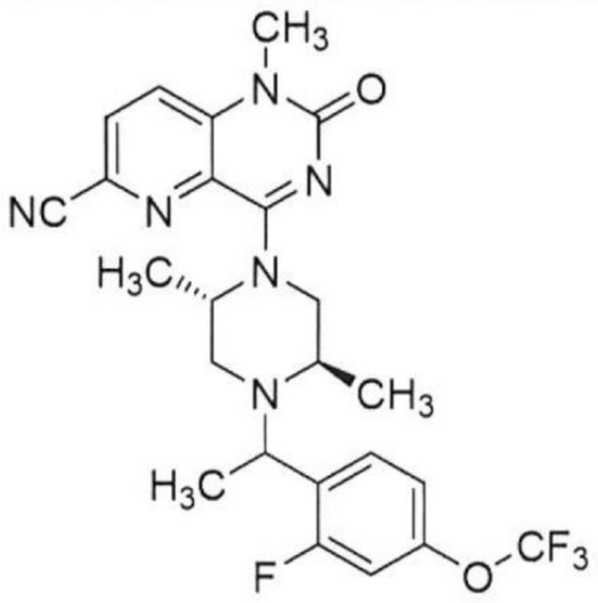
表6

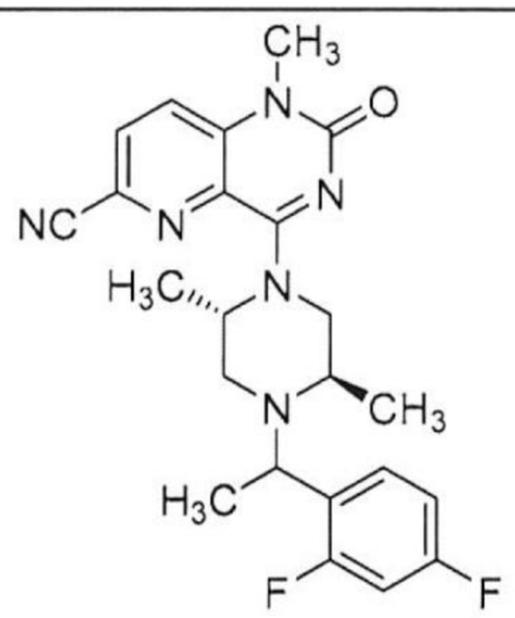
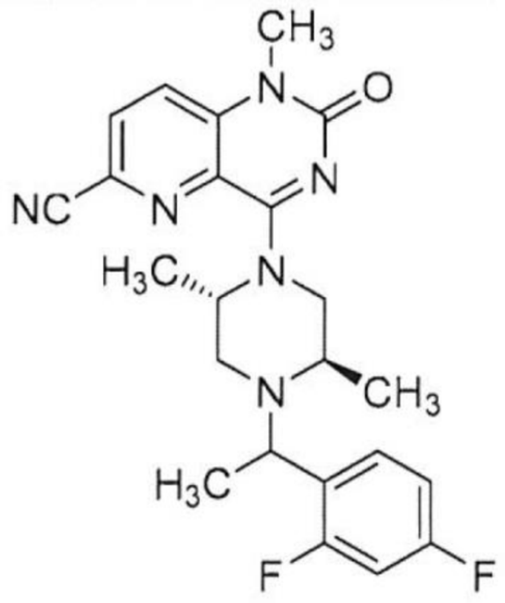
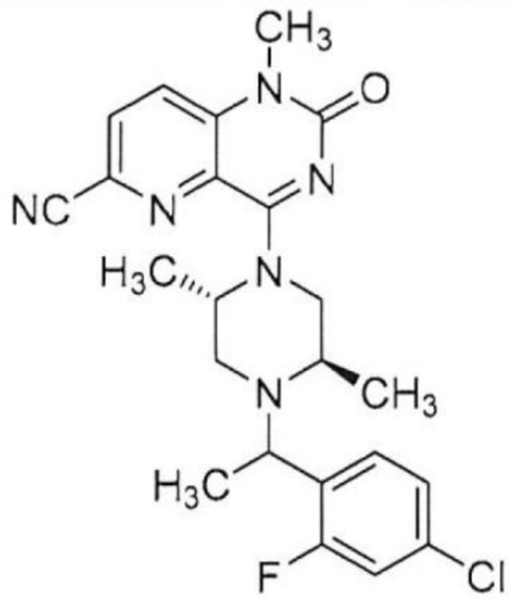
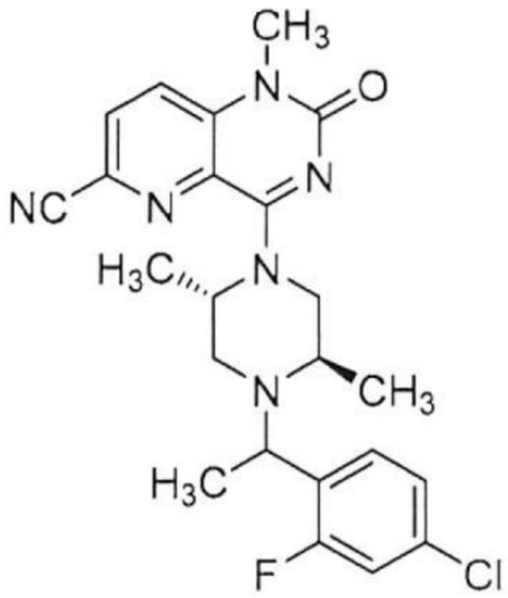
實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS RT	M+H	偶合方法
124		H	B	3.39	501.2	A
125		H	B	2.93	493.2	A

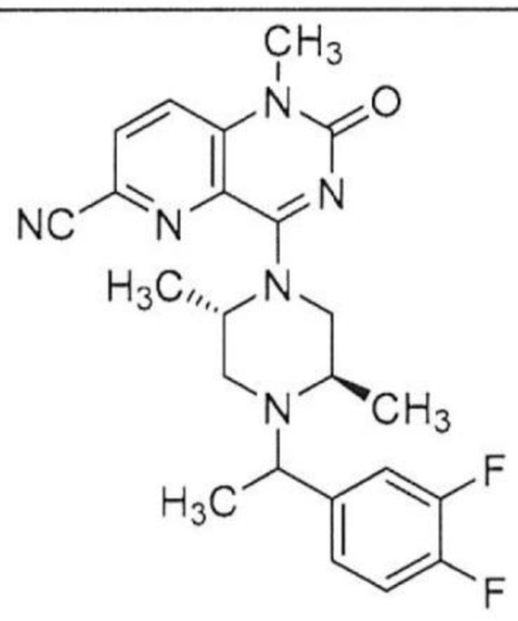
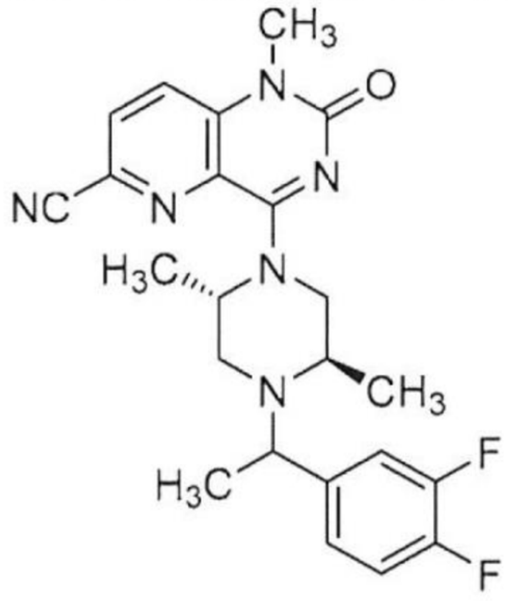
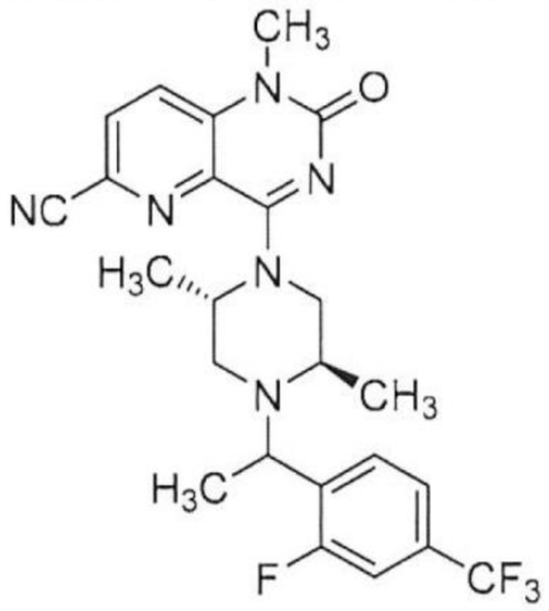
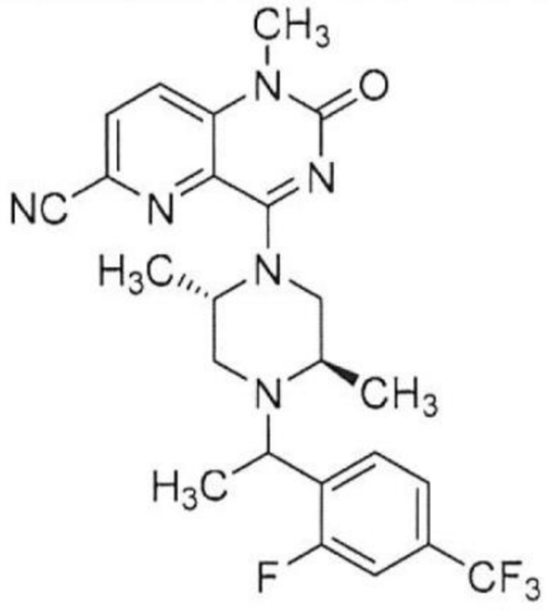
128		H	A	2.01	421.1	A
129		H	A	1.99	421.1	A
130		H	A	2.05	443.2	A
131		H	A	1.35	487.2	B

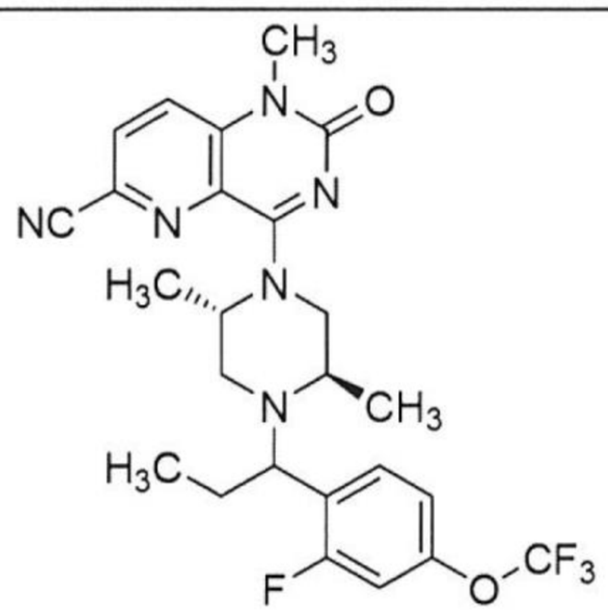
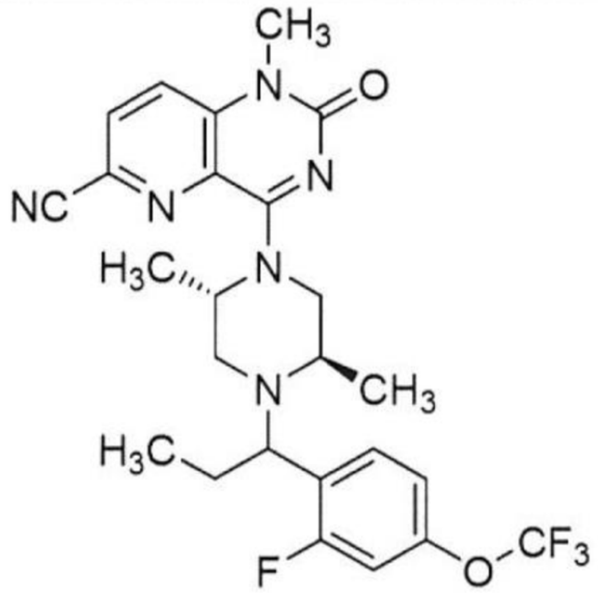
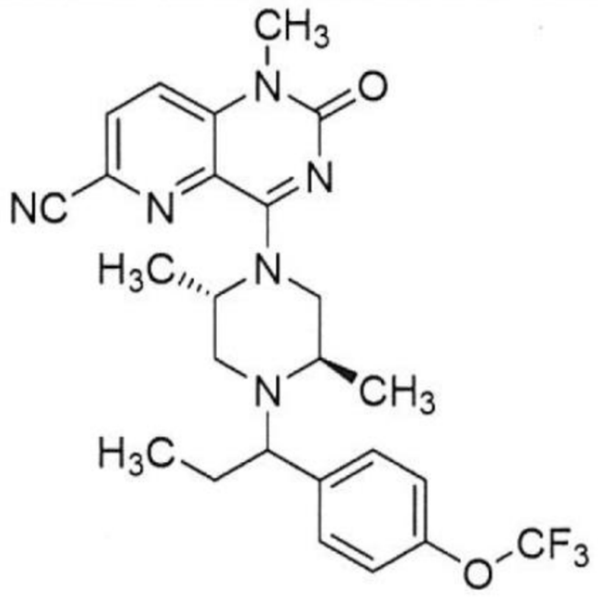
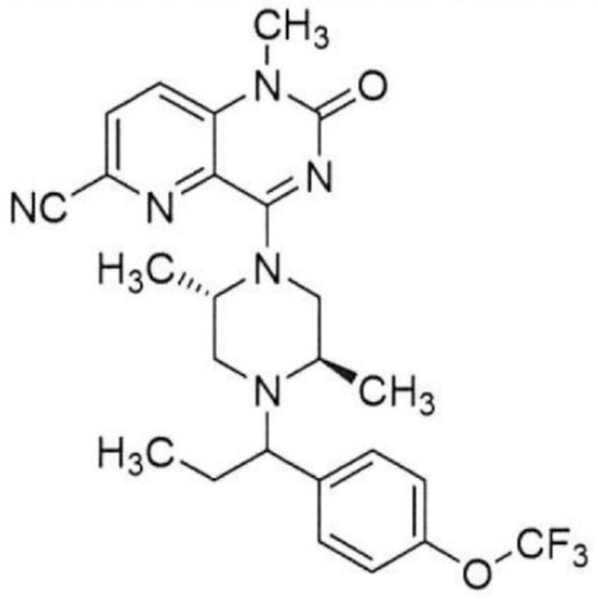
132		H	A	2.28	487.2	B
133		H	A	1.97	425.2	A
134		H	A	2.13	459.1	A
135		H	A	2.13	469.2	A

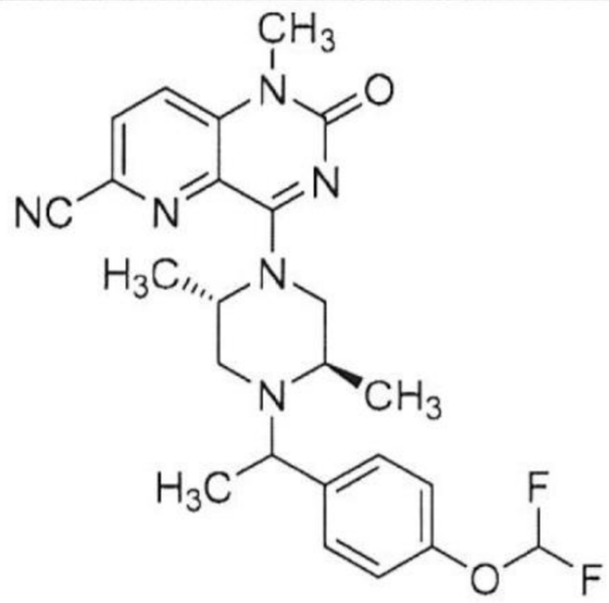
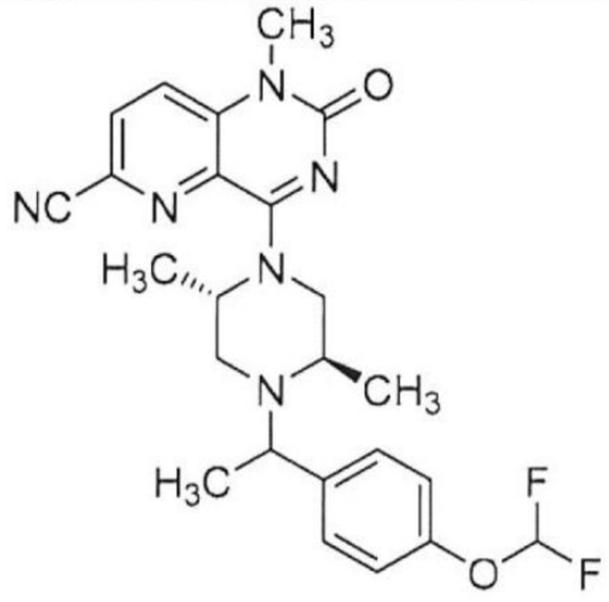
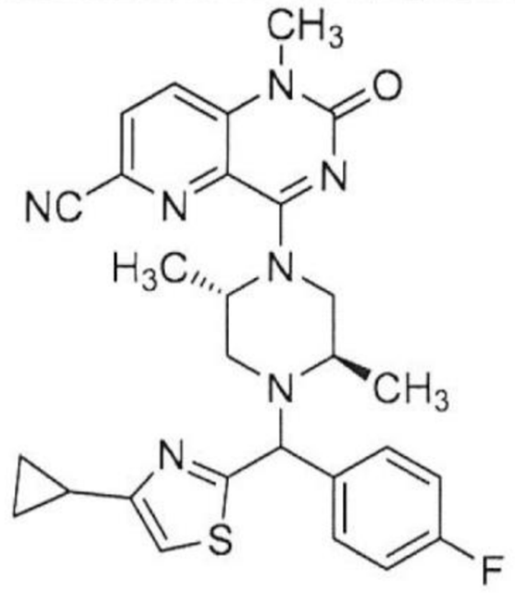
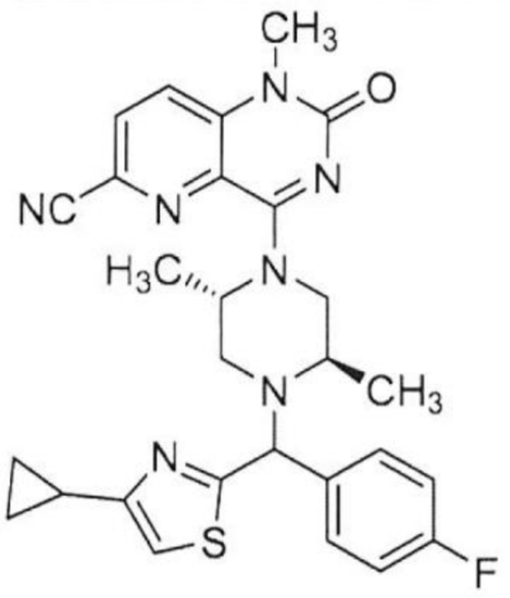
136		H	A	1.07	441.2	A
137		H	A	2.29	431.2	A
138		H	A	2.14	457.2	A
139		H	A	2.15	457.2	A

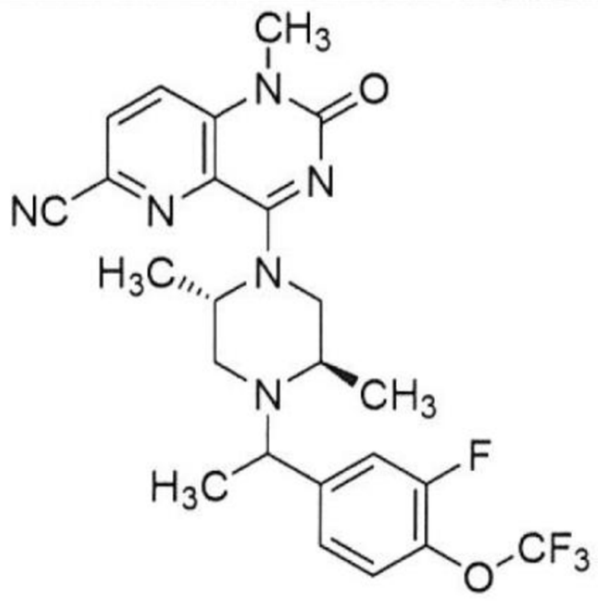
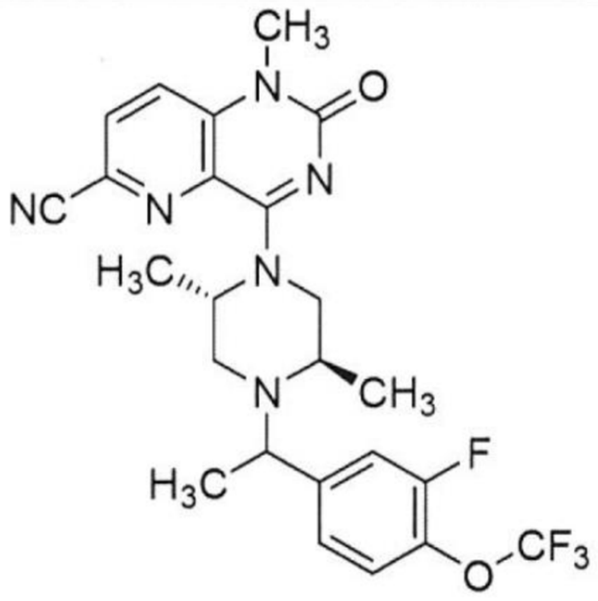
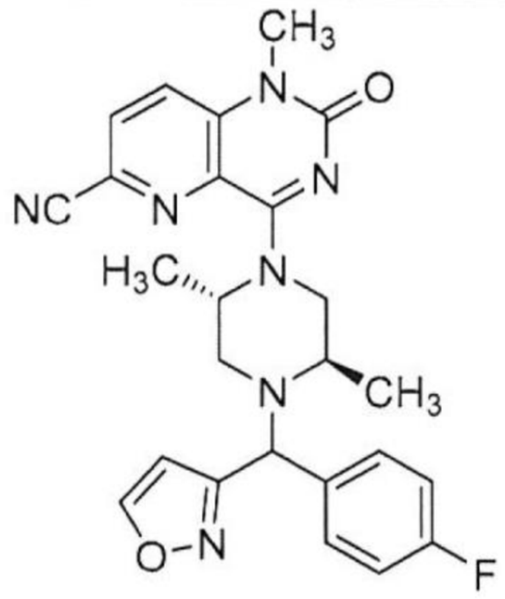
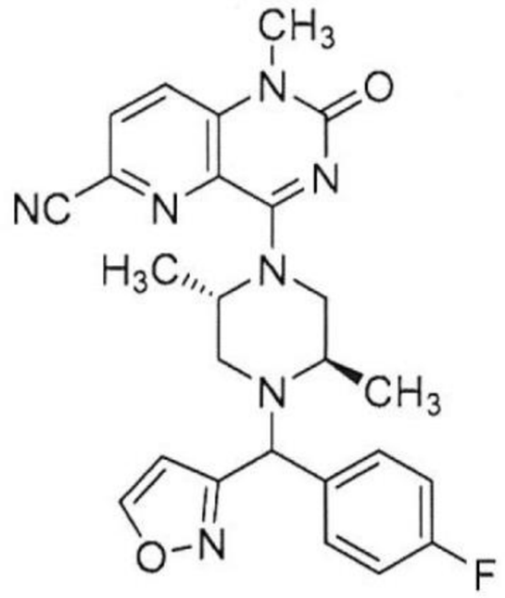
140		H	A	2.23	471.2	A
141		H	A	2.23	471.2	A
142		H	A	2.3	505.2	B
143		H	A	2.3	505.2	B

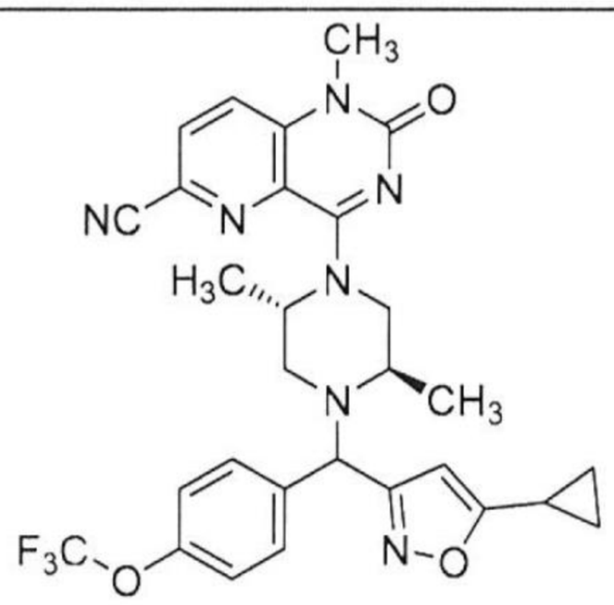
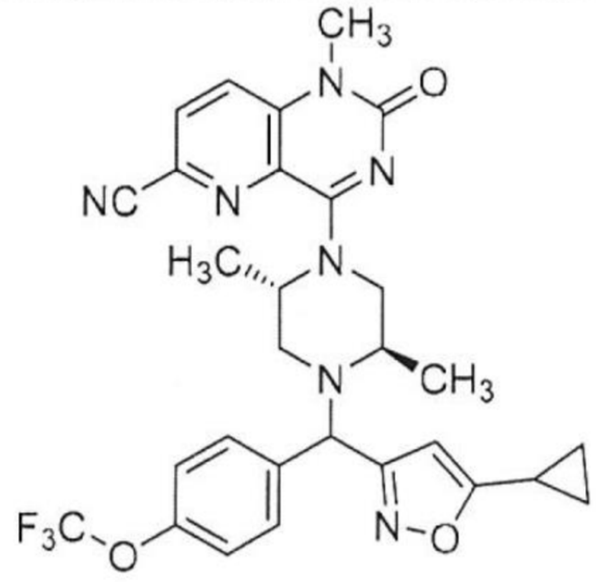
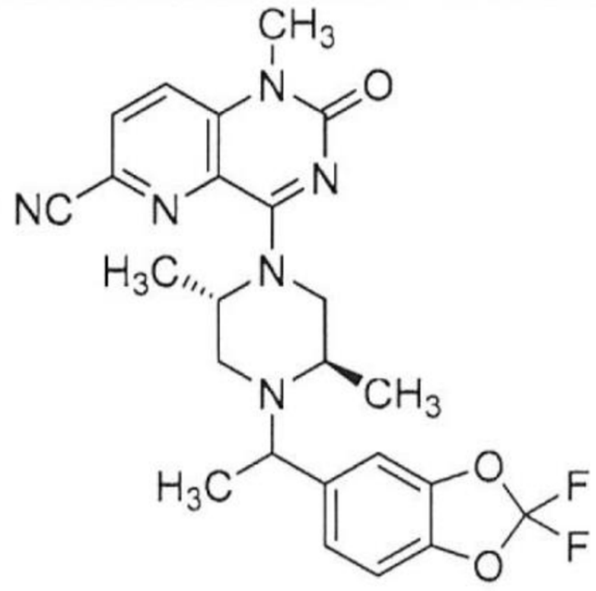
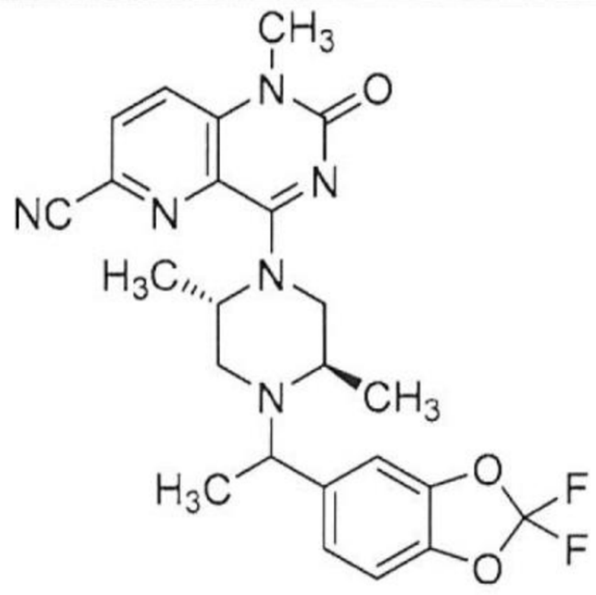
144		H	A	2.06	439.2	A
145		H	A	2.06	439.1	A
146		H	A	2.23	455.1	A
147		H	A	2.23	455.2	A

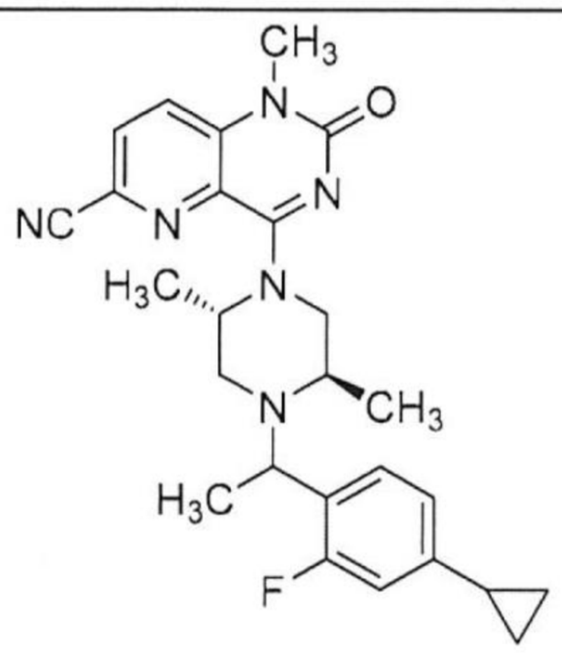
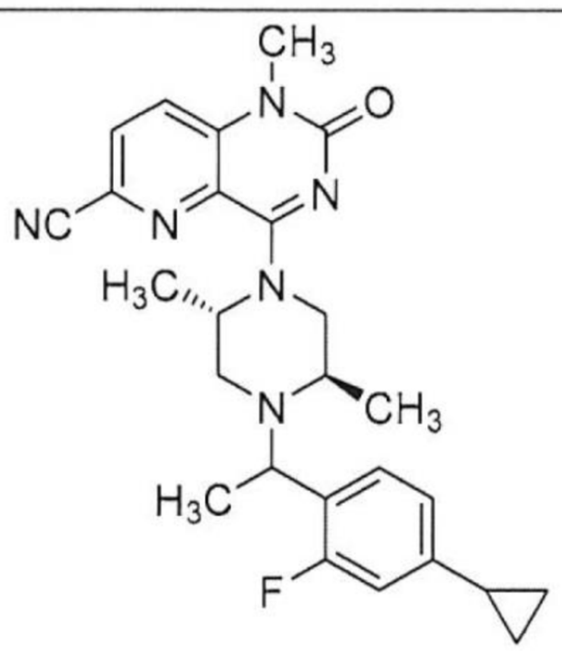
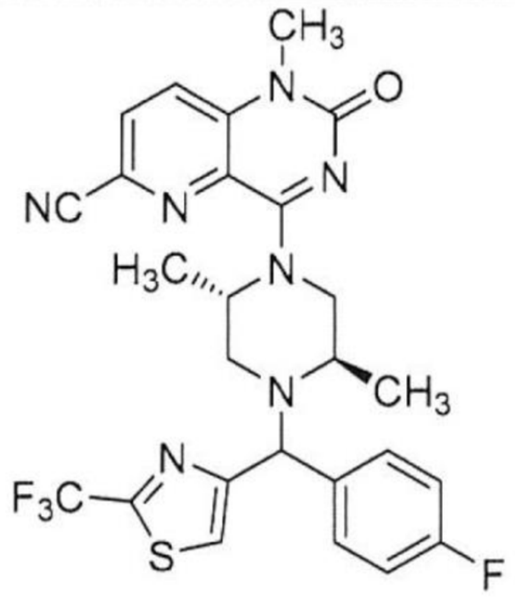
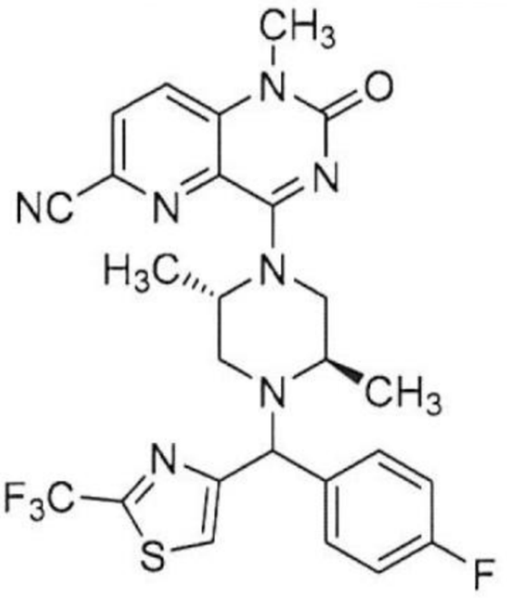
148		H	A	2.07	439.2	A
149		H	A	2.08	439.2	A
150		H	A	2.26	489.2	A
151		H	A	2.26	489.2	A

152		H	A	2.45	519.2	A
153		H	A	2.47	519.2	A
154		H	A	2.36	501.2	A
155		H	A	2.38	501.2	A

156		H	A	2.02	469.2	A
157		H	A	2.05	469.2	A
158		H	A	2.11	530.3	A
159		H	A	2.14	530.3	A

160		H	A	2.28	505.2	A
161		H	A	2.29	505.2	A
162		H	A	1.80	474.2	A
163		H	A	1.79	474.2	A

164		H	A	2.25	580.3	A
165		H	A	2.24	580.3	A
166		H	A	2.24	483.2	A
167		H	A	2.24	483.3	A

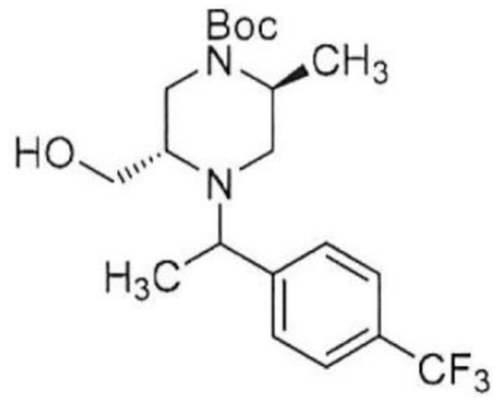
168		H	A	2.27	461.3	B
169		H	A	2.27	461.3	B
170		H	A	2.19	558.2	A
171		H	A	2.2	558.2	A

【0334】

中間物14

(2*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-

甲酸第三丁酯(非對映異構混合物)

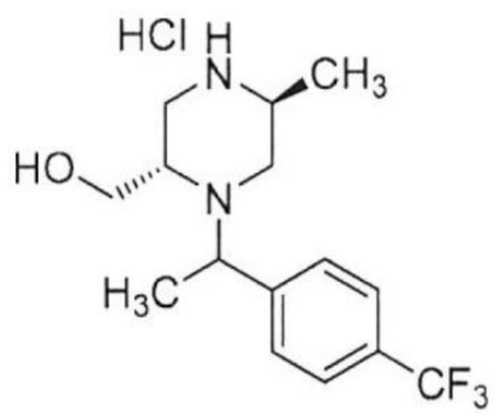


在室溫下依序向(2S,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(2 g，8.68 mmol)於乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (7.6 mL，43.4 mmol)及1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(1.8 g，8.68 mmol)，接著在80℃下加熱3小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用24 g矽膠急驟管柱將其純化，用含40-60% EtOAc之己烷溶離，得到呈灰白色固體之(2S,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(2.5 g，61%產率)。LCMS：*m/z*，403.2 (M+H)；rt 3.48分鐘。(LCMS方法：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：10 mM甲酸銨/水:乙腈(98:2)；移動相B：10 mM甲酸銨/水:乙腈(2:98)；流動：1 mL/min；梯度：20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，偵測：在220 nm下之UV)。

【0335】

中間物15

((2*S*,5S)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-2-基)甲醇，HCl鹽(非對映異構混合物)

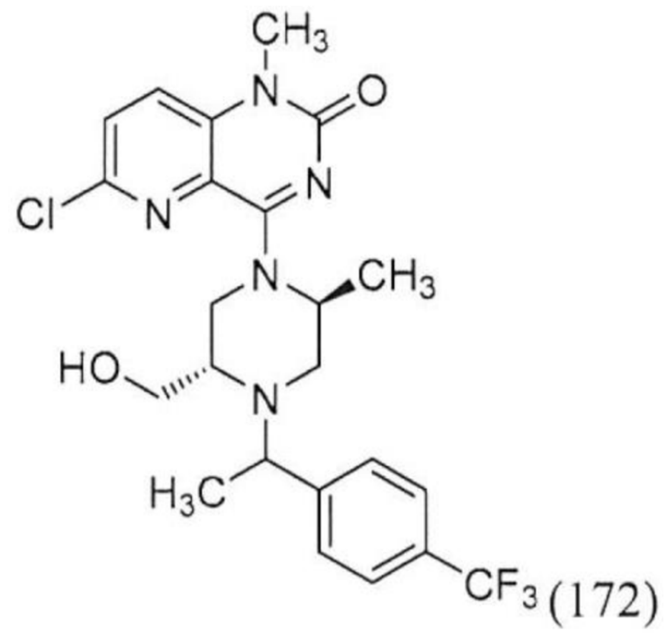


在室溫下向(2S,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.7g，1.74 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 N/二噁烷) (0.53 mL，17.4 mmol)。攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑，將固體與乙腈(3×10 mL)共蒸餾，且乾燥，得到呈灰白色固體之((*2S,5S*)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-2-基)甲 醇 ，HCl鹽(0.5 g，86%產 率)。LCMS：*m/z* ，303.2 (M+H)；rt 1.77及2.07分 鐘 。(LCMS方 法 ： 管 柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：10 mM甲酸銨/水:乙腈(98:2)；移動相B：10 mM甲酸銨/水:乙腈(2:98)；流動：1 mL/min；梯度：20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，偵測：在220 nm下之UV)。

【0336】

實例172

6-氯-4-((2*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(非對映異構混合物)



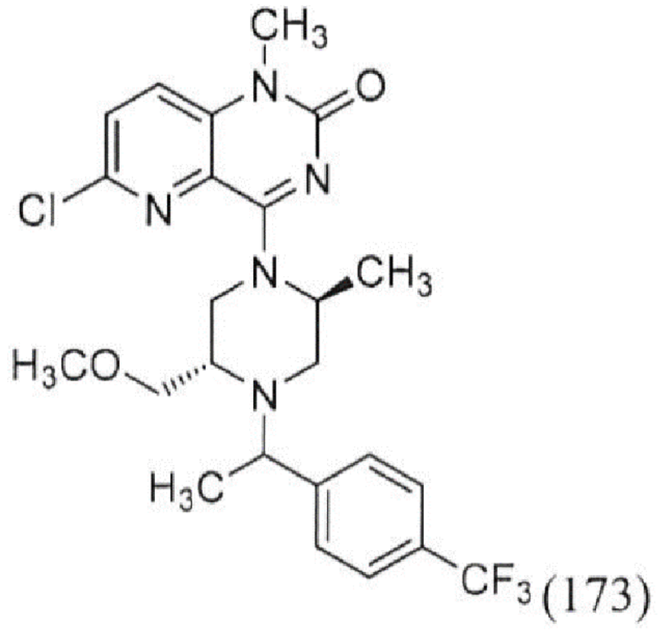
在室溫下依序向((2*S*,5*S*)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-2-基)甲醇，HCl鹽(150 mg，0.50 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.44 mL，2.48 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(114 mg，0.50 mmol)，接著在80℃下加熱12小時。使反應混合

物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用12 g急驟管柱將其純化，用含0-10% MeOH之$CHCl_3$溶離，得到6-氯-4-((2*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(150 mg，57%產率)。LCMS：*m/z*，496.2 (M+H)；rt 1.99分鐘。(LCMS方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm) 1.7 μm，移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度=20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0337】

實例173

6-氯-4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(非對映異構混合物)



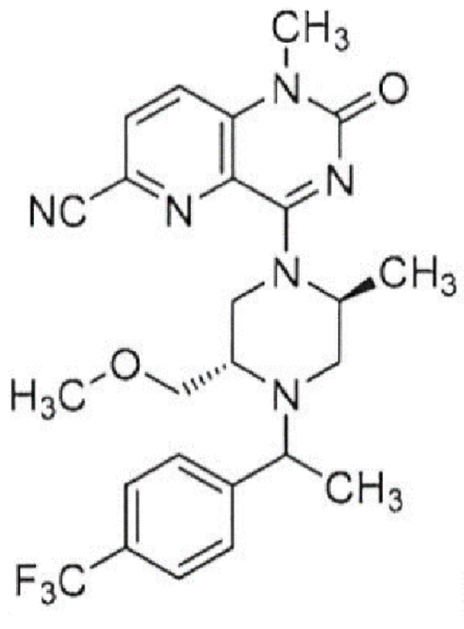
在0℃下向NaH (40.3 mg，1.01 mmol，60% w/w)於THF (5 mL)中之攪拌懸浮液中添加6-氯-4-((2S,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(250 mg，0.50 mmol)。5分鐘後，添加碘代甲烷(0.06 mL，1.01 mmol)於THF (2 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物冷卻至0℃，用冰冷的水淬滅且用EtOAc (2×50 mL)萃取。經合併有機萃取物用鹽

水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠急驟管柱層析(5-10% MeOH/DCM；12 g管柱)純化，得到6-氯-4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧 啶-2(1*H*)-酮(200 mg，78%產 率)。LCMS：*m/z*，510.1 (M+H)；rt 1.08及1.11分鐘。(LCMS方法：管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm) 1.7 μm；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)，移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，方法：%B：0 min-20:2 min-100:2.3 min-100，溫度：27℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0338】

實例174及175

4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(174-175)

向6-氯-4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(140 mg，0.27 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(27 mg，0.41 mmol)及TEA (0.15 mL，1.08 mmol)。反應混合物用氬氣脫氣5分鐘，接著添加氰化鋅(97 mg，0.82 mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (21 mg，0.03 mmol)。在90℃下加熱反應混合物12小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到殘餘物，經由製備型HPLC純化。

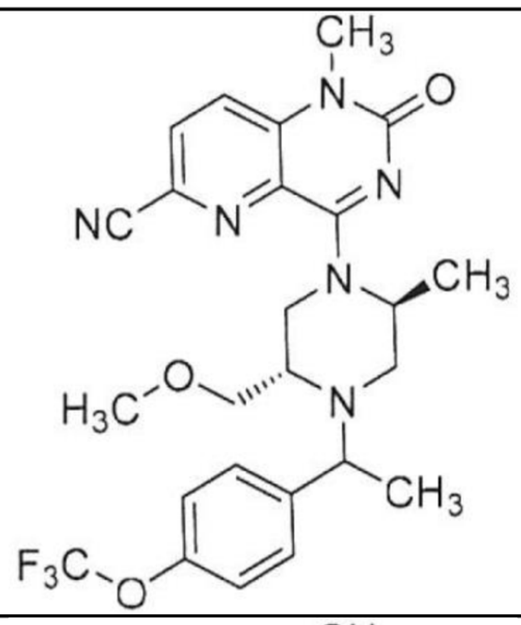
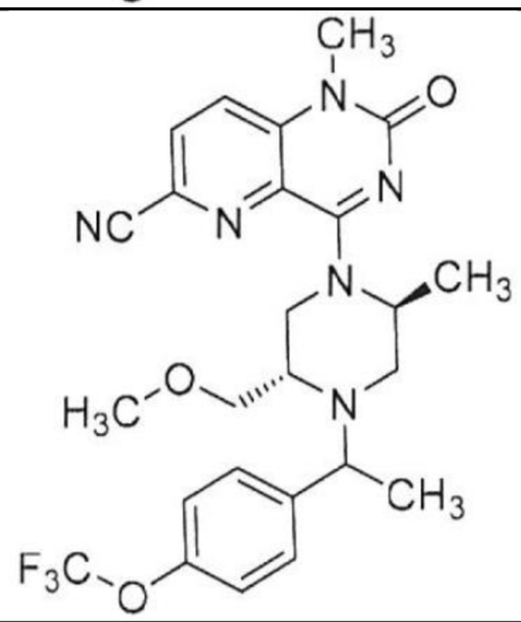
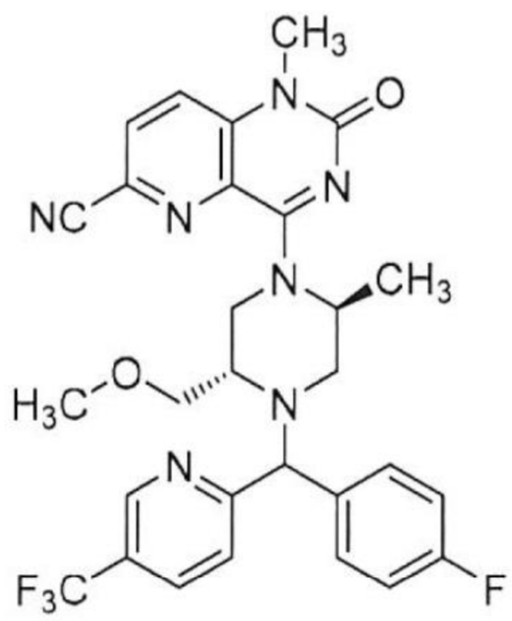
(對掌性分離方法：管柱：Cellulose-5 (250 * 19 ID) 5微米；移動相A：10 mM NH_4OAc/MeOH；流動：20mL/min；UV偵測：215 nm)。

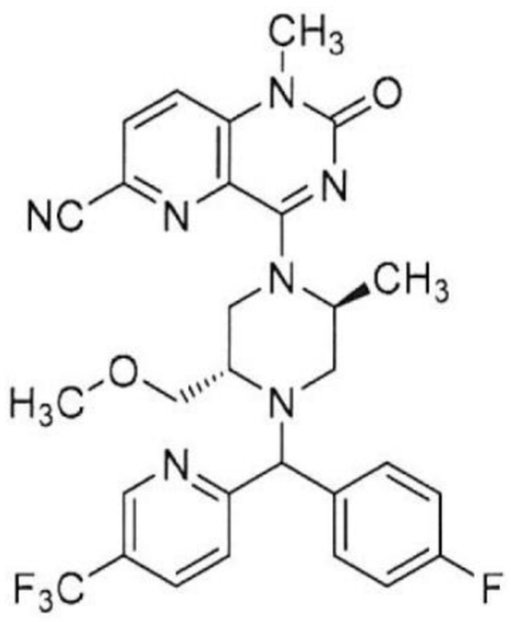
【0339】實　例174：(5　mg，4%產　率)：LCMS：*m/z*，501.3 (M+H)；rt 2.11分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (2.1×50 mm)，2.5 μm；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)，移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50 ℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.28 (m, 1 H), 7.97-8.02 (m, 1 H), 7.73 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.59 (br d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 5.57-6.01 (m, 1 H), 4.80-5.08 (m, 1 H), 3.92-4.11 (m, 1 H), 3.37-3.75 (m, 6 H), 3.07-3.23 (m, 2 H), 2.86-3.01 (m, 2 H), 2.76-2.83 (m, 1 H), 2.61-2.72 (m, 1 H), 1.05-1.68 (m, 6 H)。

【0340】實　例175：(14　mg，10%產　率)：LCMS：*m/z*，501.3 (M+H)；rt 2.14分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (2.1×50 mm)，2.5 μm；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)，移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50 ℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (br d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.70 (m, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 6.00-6.16 (m, 1 H), 4.72-4.88 (m, 1 H), 3.89-3.95 (m, 1 H), 3.70-3.83 (m, 1 H), 3.49-3.65 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.37-3.41 (m, 1 H), 3.23-3.32 (m, 2 H), 3.00-3.13 (m, 2 H), 2.53-2.65 (m, 1 H), 2.35-2.46 (m, 1 H), 1.36 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.16-1.28 (m, 3 H)。

【0341】表7中之實例根據實例174及175中所述之通用程序，使用適當的二苯甲基/經α取代之苯甲基/苯甲基鹵化物來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

表7

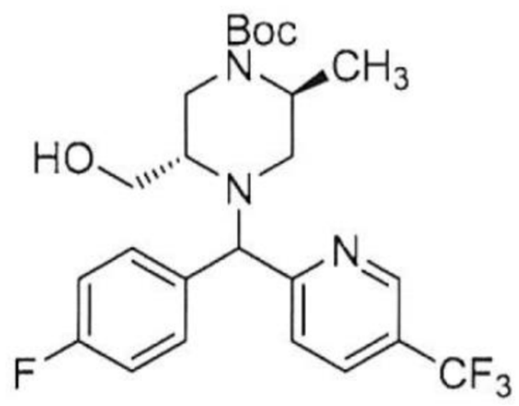
實例編號	結構	LCMS方法	LCMS RT	M+H	立體化學
176		A	2.15	517.3	H
177		A	2.19	517.3	H
178		A	2.08	582.2	H

179		A	2.07	582.1	H

【0342】

中間物18

(2*S*,5*S*)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(非對映異構混合物)



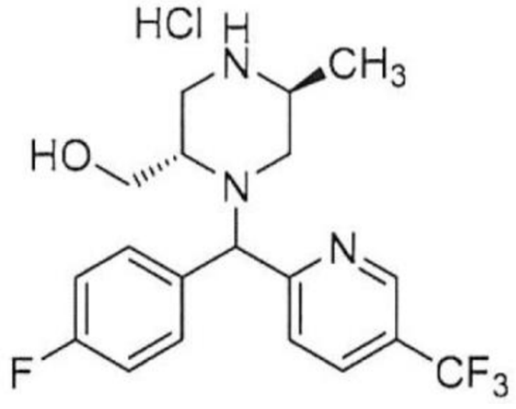
在室溫下依序向(2*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.34 mmol)於乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (3.0 mL，17.4 mmol)及2-(溴(4-氟苯基)甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.75 g，5.21 mmol)。在80℃下加熱反應混合物3小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用24 g矽膠急驟管柱純化，用含3% MeOH之$CHCl_3$溶離，得到(2*S*,5*S*)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(1.4 g，67%產率)。LCMS：*m/z*，484.2 (M+H)；rt 1.97及1.99分鐘。(LCMS方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm) 1.7 μm，移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度=20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流

動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0343】

中間物19

((2*S*,5*S*)-1-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌啡-2-基)甲醇，HCl (非對映異構混合物)



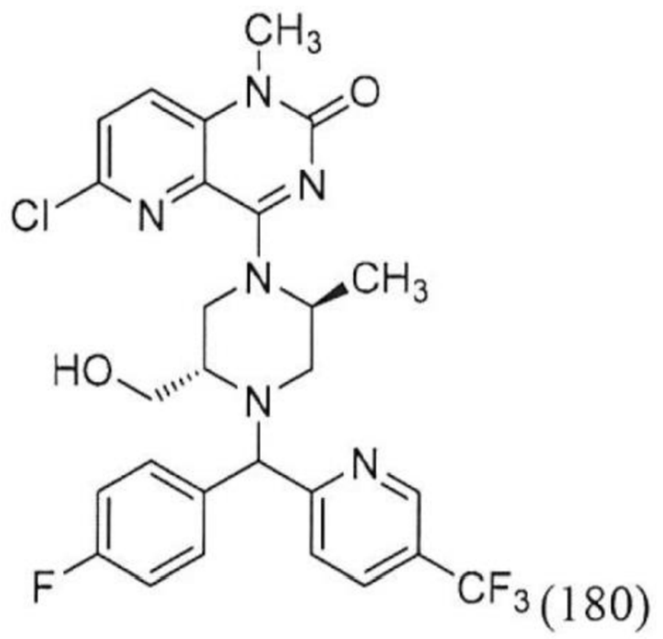
在室溫下向(2*S*,5*S*)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.07 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 N/二噁烷) (2.6 mL，10.4 mmol)。攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑，將固體與乙腈(3×10 mL)共蒸餾，且乾燥，得到呈灰白色固體之((2*S*,5*S*)-1-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌啡-2-基)甲醇，HCl (800 mg，92%產率)。LCMS：*m/z*，384.2 (M+H)；rt 1.05及1.11分鐘。(LCMS方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm) 1.7 μm，移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0344】

實例180

6-氯-4-((2*S*,5*S*)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(非對映異構

混合物)



(180)

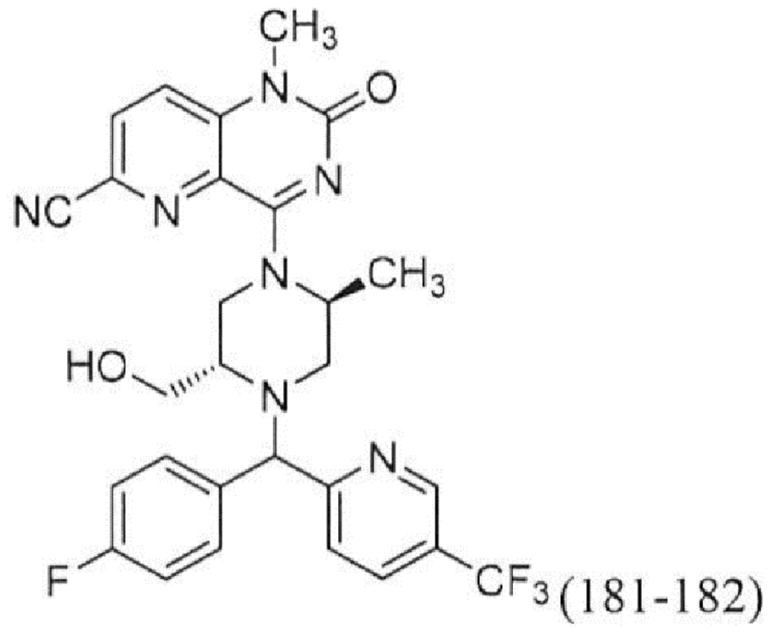
在室溫下依序向((2*S*,5*S*)-1-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌啡-2-基)甲醇，HCl (400 mg，0.95 mmol)於乙腈(15 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.8 mL，4.8 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(292 mg，0.95 mmol)，接著在80℃下加熱12小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗殘餘物，藉由矽膠管柱層析使用12 g急驟管柱將其純化，用含3-7% MeOH之$CHCl_3$溶離，得到6-氯-4-((2*S*,5*S*)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(450 mg，82%產率)。LCMS：*m/z*，577.2 (M+H)；rt 1.92及1.94分鐘。(LCMS方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 3.0×50 mm 1.7 μm，移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0345】

實例181及182

4-((*2S*,5*S*)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲

腈



(181-182)

向6-氯-4-((2*S*,5*S*)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(150 mg，0.26 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(26 mg，0.39 mmol)及TEA (0.15 mL，1.08 mmol)。反應混合物用氬氣脫氣5分鐘，接著添加氰化鋅(92 mg，0.78 mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (20 mg，0.03 mmol)。在90℃下加熱反應混合物12小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到殘餘物，經由製備型HPLC純化(對掌性分離方法：管柱：Cellulose-5 (250 * 19 ID) 5微米；移動相A：10 mM NH_4OAc/MeOH；流動：20 mL/min；UV偵測：215 nm)。

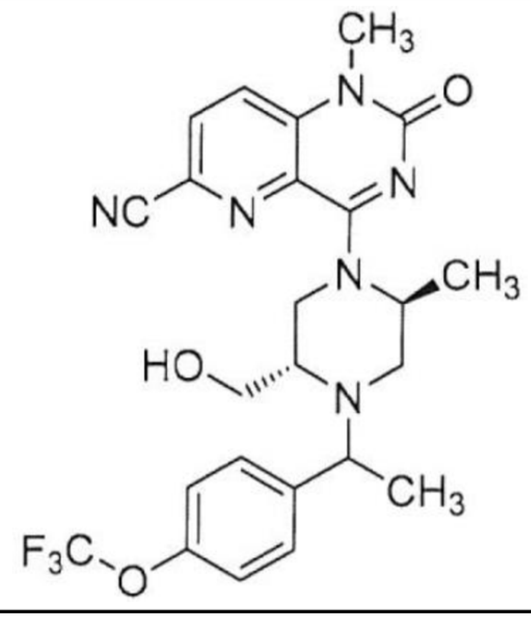
【0346】實　例181：(15　mg，10%產　率)：LCMS：*m/z*，568.2 (M+H)；rt 2.74分鐘；(LCMS方法：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：10 mM甲酸銨/水:乙腈(98:2)；移動相B：10 mM甲酸銨/水:乙腈(2:98)；流動：1 mL/min；梯度：20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (s, 1 H), 8.16-8.26 (m, 2 H), 8.00 (br d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 7.86-7.96 (m, 1 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.10-7.22 (m, 2 H), 5.50-5.86 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.02-5.15 (m, 1 H), 4.65-4.89 (m, 1 H), 4.17-4.54 (m, 1 H), 3.56-3.92 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.77-2.92

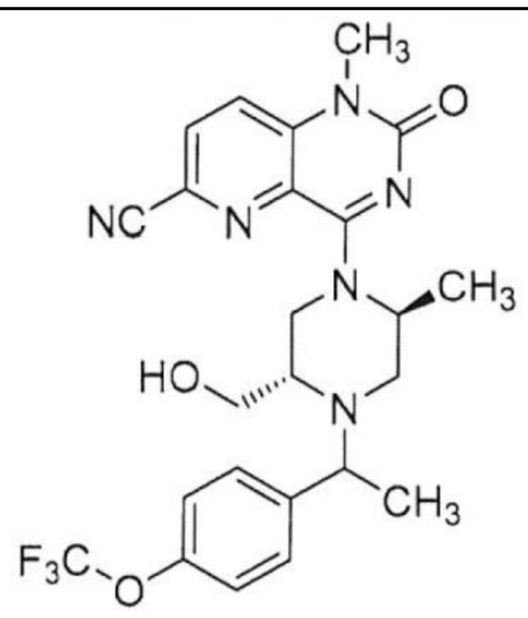
(m, 2 H), 2.52-2.61 (m, 1 H), 1.31-1.59 (m, 3 H)。

【0347】實　例182：(17　mg，11%產　率)：LCMS：*m/z*，568.2 (M+H)；rt 2.72分鐘；(LCMS方法：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：10 mM甲酸銨/水:乙腈(98:2)；移動相B：10 mM甲酸銨/水:乙腈(2:98)；流動：1 mL/min；梯度：20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (br s, 1 H), 8.23 (br d, *J*=5.5 Hz, 2 H), 7.99 (br d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 7.50-7.68 (m, 2 H), 7.18 (br t, *J*=8.8 Hz, 2 H), 5.48-5.84 (m, 1 H), 5.04-5.27 (m, 2 H), 4.69-4.84 (m, 1 H), 4.20-4.55 (m, 1 H), 3.75-3.87 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.85-2.98 (m, 2 H), 1.37-1.62 (m, 3 H)。

【0348】表8中之實例根據實例181及182中所述之通用程序，使用適當的二苯甲基/經α取代之苯甲基/苯甲基鹵化物來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

表8

實例編號	結構	LCMS方法	LCMS RT	M+H	立體化學
183		A	1.98	503.3	H

184		A	1.99	503.3	H

【0349】

LCMS條件：

方法C：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

方法D：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2 mm，2.5 μm)；移動相A：0.1% TFA/水:乙腈(95:5)；移動相B：0.1% TFA/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷時3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

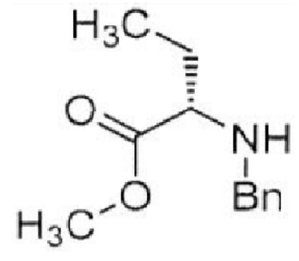
【0350】方法E：管柱-KINETEX-XB-C18 (75×3 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(02:98)；梯度= 20-100% B歷時4分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在下之UV254 nm。

方法F：管柱：XBridge C18 (50x2.1 mm，1.7 μm)；移動相A：0.1% TFA/水:乙腈(95:5)；移動相B：0.1% TFA/水，乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷時3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0351】

中間物20

(S)-2-(苯甲基胺基)丁酸甲酯

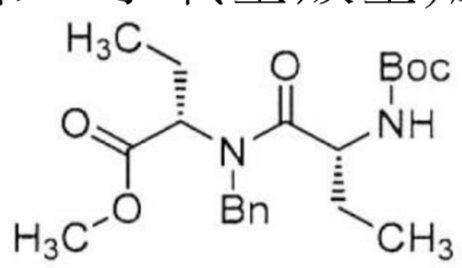


向H-ABU-OME HCl (5 g，32.6 mmol)於無水DCM (50 mL)中之攪拌溶液中添加苯甲醛(4.3 mL，42.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應混合物用冰水浴冷卻且逐份添加固態三乙醯氧基硼氫化鈉(10.35 g，48.8 mmol)約15分鐘。移除冷卻浴且在室溫下攪拌乳白色溶液16小時。在減壓下移除溶劑且將所得粗產物分配於EtOAc (約100 mL)與1 N HCl (約200 mL)之間。分離各層且用EtOAc (2×500 mL)萃取水層。用1 N NaOH (450 mL)將水層調整至pH約10且用EtOAc (3×150 mL)立即萃取乳白色水層。經合併有機層用鹽水(250 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到(*S*)-2-(苯甲基胺基)丁酸甲酯(4 g，56%產率)。LCMS：*m/z* = 208.2 $[M+H]^+$；滯留時間2.28分鐘，LCMS方法：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨/水:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨/水:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min。

【0352】

中間物21

(*S*)-2-((*R*)-*N*-苯甲基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁醯胺基)丁酸甲酯

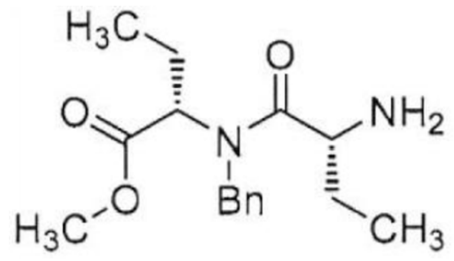


向BOC-D-ABU-OH (1 g，4.92 mmol)於無水DMF (8 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (3.74 g，9.84 mmol)及DIPEA (2.1 mL，12.3 mmol)。攪拌反應混合物5分鐘。且添加*(S)*-2-(苯甲基胺基)丁酸甲酯(1.43 g，6.89 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物，藉由矽膠層析(用20%-30%乙酸乙酯/石油醚溶離)純化，得到(*S*)-2-((*R*)-*N*-苯甲基- 2-((*第三丁氧基羰基*)胺基)丁醯胺基)丁酸甲酯(1 g，52%產率)。LCMS：*m/z* = 393.2 $[M+H]^+$；滯留時間3.26分鐘，LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨/水:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨/水:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；流動速率：1.0 mL/min；

【0353】

中間物22

(*S*)-2-((*R*)-2-胺基-*N*-苯甲基丁醯胺基)丁酸甲酯



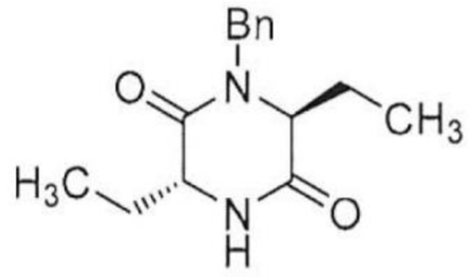
在室溫下向(*S*)-2-((*R*)-*N*-苯甲基-2-((*第三丁氧基羰基*)胺基)丁醯胺基)丁酸甲酯(1 g，2.55 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (5 mL，64.9 mmol)。攪拌反應混合物2小時。在減壓下移除溶劑，得到(*S*)-2-((*R*)-2-胺基-*N*-苯甲基丁醯胺基)丁酸甲酯，TFA (1 g，58%產率)。LCMS：*m/z* = 293.2 $[M+H]^+$；滯留時間1.08分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯

度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0354】

中間物23

(3*R*,6*S*)-1-苯甲基-3,6-二乙基哌啡-2,5-二酮

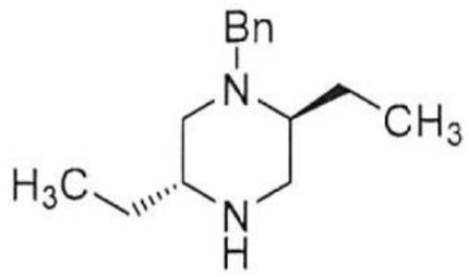


將(S)-2-((R)-2-胺基-N-苯甲基丁醯胺基)丁酸甲酯TFA (1 g，3.42 mmol)溶解於MeOH (15 mL)中且在70℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗化合物，將其溶解於DCM中且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥經合併有機層，過濾且在減壓下蒸發，得到(3*R*,6*S*)-1-苯甲基-3,6-二乙基哌啡- 2,5-二酮(0.6 g，46.0%產率)。LCMS：*m/z* = 261.2 $[M+H]^+$；滯留時間1.08分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0355】

中間物24

(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌啡

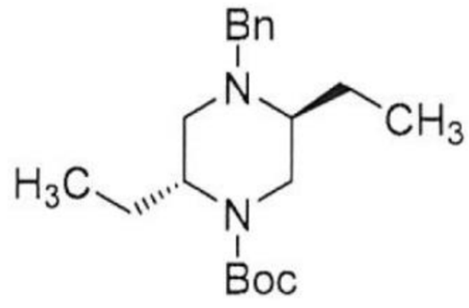


在0℃下向(3R,6S)-1-苯甲基-3,6-二乙基哌啡-2,5-二酮(0.63 g，2.42 mmol)於無水四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加BH_3.THF (1 M，12.1 mL，12.1 mmol)。在70℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫。藉由添加甲醇(20 mL)及1.5 N HCl水溶液(1 mL，32.9 mmol)淬滅反應。混合物在70℃下加熱2小時，隨後冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，將其溶解於DCM中且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且在減壓下蒸發，得到(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌啡(0.51 g，86%產率)。LCMS：*m/z* = 233.0 $[M+H]^+$；滯留時間0.454分鐘，LCMS方法：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：0.1% TFA/水，移動相B：0.1%TFA/乙腈，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；流動速率：1.5 mL/min。

【0356】

中間物25

(2*R*,5*S*)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯



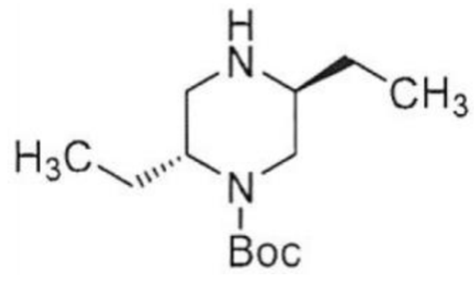
向(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌啡(0.51 g，2.19 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.8 mL，5.49 mmol)及Boc-酐(0.8 mL，3.29 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用DCM稀釋且用水、鹽水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗化合物，藉由矽膠管柱層析(用5%-10%乙酸乙酯/石油醚溶離)來純化，得到(2*R*, 5*S*)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.45

g，60%產率)。LCMS：*m/z* = 333.2 $[M+H]^+$；滯留時間2.02分鐘，LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；流動速率：1.0 mL/min。

【0357】

中間物26

(2*R*,5*S*)-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯



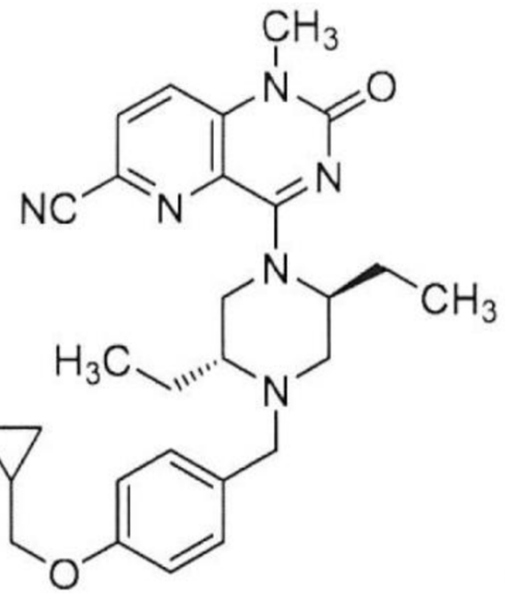
將(2R,5S)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯(450 mg，1.35 mmol)溶解於MeOH (10 mL)中且向此溶液中添加乙酸(0.1 mL，1.35 mmol)，接著Pd/C (10% w/w) (100 mg，0.026 mmol)。在H_2下在70 psi下攪拌反應混合物16小時。反應混合物經由矽藻土®墊過濾，用甲醇洗滌且在減壓下蒸發，得到(2*R*,5*S*)-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯，AcO-(0.32 g，69%產率)。LCMS：*m/z* = 243.2 $[M+H]^+$；滯留時間0.78 min，LCMS方法：管柱-Luna 3.0 C18 (2) 100 Å LC管柱(20×4.0 mm)；移動相A：0.1% TFA/水；移動相B：0.1%TFA/乙腈，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0358】

實驗方法C：

實例185

4-((2*S*,5*R*)-4-(4-(環丙基甲氧基)苯甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(185)

向4-((*2S,5R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(0.05 g，0.15 mmol)於甲醇(2 ml)中之溶液中添加4-(環丙基甲氧基)苯甲醛(0.040 g，0.23 mmol)、乙酸(4.38 μL，0.08 mmol)及硫酸鎂(0.018 g，0.15 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。向反應混合物中添加氰基硼氫化鈉(9.6 mg，0.15 mmol)。攪拌反應混合物3小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物，用水、鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化。HPLC方法：管柱：XBridge C18 (19×50 mm，5 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨/水；移動相B：乙腈；梯度：20-70% B歷經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流動：15 mL/min)，在減壓下濃縮溶離份且自(EtOH/H_2O，1:5)凍乾，得到實例185 (6 mg，8%產率)；LCMS：*m/z* = 487.3 $[M+H]^+$；rt 2.310分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23-

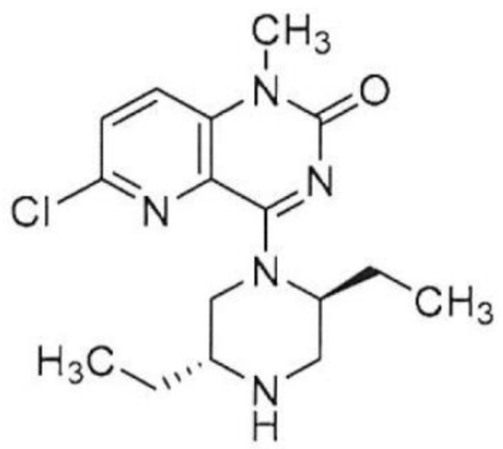
7.25 (m, 2H), 6.99-6.74 (m, 2H), 6.01-5.29 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65-3.46 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.67-2.68 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.12-1.75 (m, 2H), 1.58-1.28 (m, 2H), 1.27-1.13 (m, 1H), 0.99-0.65 (m, 6H), 0.60-0.46 (m, 2H), 0.37-0.25 (m, 2H)。

【0359】

實驗方法D：

中間物27

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮

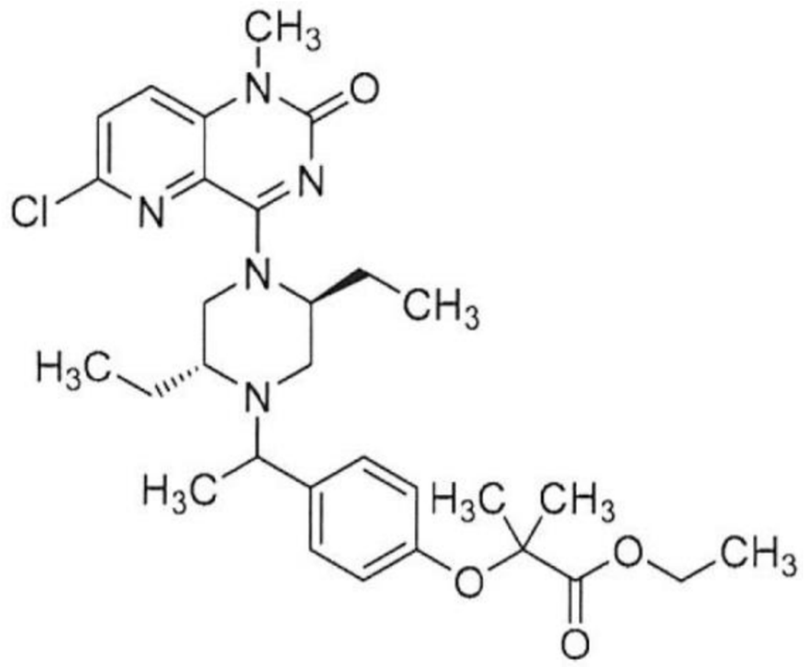


向(2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-甲酸第三丁酯(2.30 g，5.28 mmol)於DCM (50 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (8 mL，104 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時，在減壓下濃縮，得到以下之TFA鹽6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(1.55 g，87%產率)。LCMS：*m/z* = 336.2 $[M+H]^+$；rt = 0.41分鐘，LCMS方法：管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0360】

中間物28

2-(4-(1-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

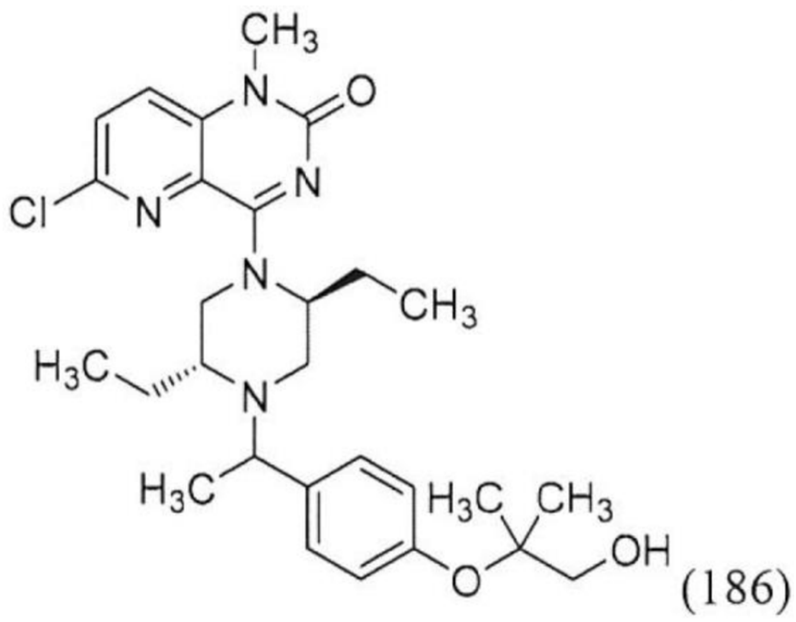


向6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮，HCl (500 mg，1.34 mmol)於乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.71 mL，4.03 mmol)及2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(436 mg，1.61 mmol)。在80℃攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯(100 ml)稀釋且用水洗滌，有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。在減壓下移除揮發物，得到粗產物，藉由矽膠急驟管柱層析(己烷:EtOAc=45:55)純化，得到2-(4-(1-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(0.35 g，45%產率)。LCMS：m/z = 556.2 (M-Et+Me-+H)；rt 2.38分鐘。LCMS方法：管柱-Luna 3.0 C18 (2) 100 Å LC管柱(20x4.0 mm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0361】

實例186

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



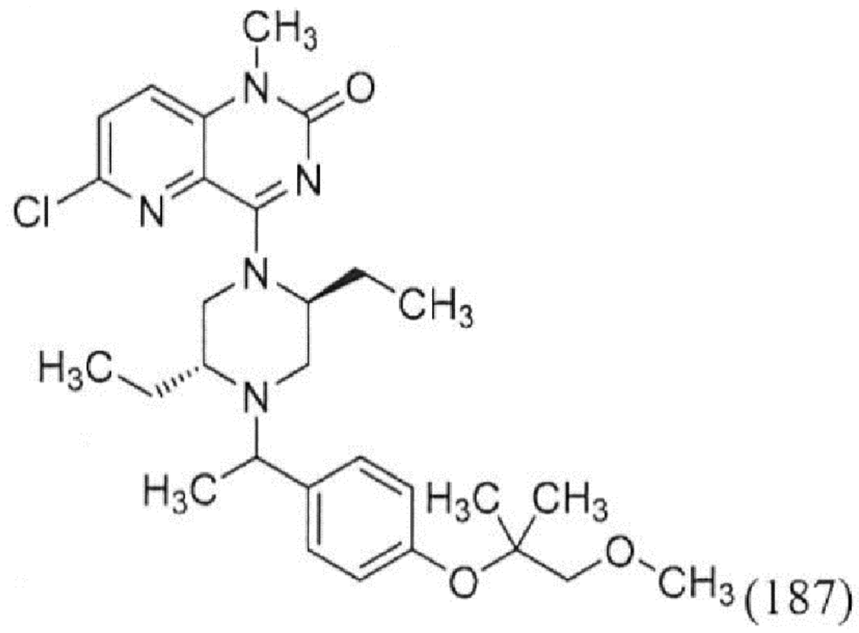
(186)

在0℃下向2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(180 mg，0.32 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加$LiBH_4$ (2 M，0.8 mL，1.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。將反應混合物溶解於乙酸乙酯中且用NH_4Cl飽和水溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且在減壓下蒸發，得到6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(0.16 g，97%產率)。LCMS：*m/z* = 528.2 $[M+H]^+$；rt 1.98分鐘。LCMS方法：管柱-Luna C18 (20x4.0 mm，100 Å)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0362】

實例187

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



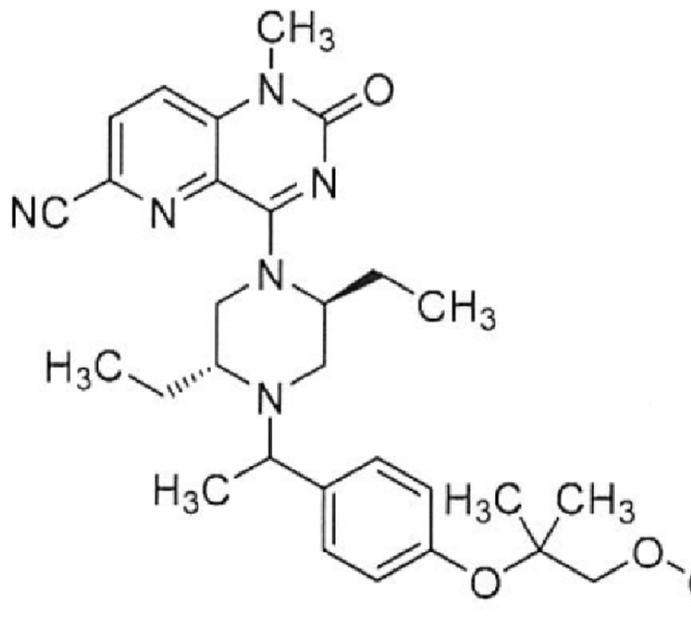
(187)

在0℃下向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(200 mg，0.379 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (22.72 mg，0.57 mmol，60% w/w)。10分鐘後，逐滴添加碘代甲烷(0.03 mL，0.45 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。用水(4 mL)淬滅反應。用EtOAc (25 mL)萃取反應混合物，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(0.16 g，17%產率)。LCMS：*m/z* = 542.5 $[M+H]^+$；rt 1.43分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：2.5 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：2.5 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0363】

實例188及189

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



(188-189)

向6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(80 mg，0.15 mmol)於DMF (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(9.7 mg，0.15 mmol)、氰化鋅(35 mg，0.295 mmol)及三乙胺(0.062 mL，0.443 mmol)。之後在氬氣下添加二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (11.16 mg，0.015 mmol)。將反應混合物加熱至90℃持續16小時，冷卻，用乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土®墊過濾，且用乙酸乙酯洗滌。在減壓下移除濾液，得到粗產物，其藉由製備型HPLC方法：管柱：Sunfire OBD (250×30 mm，5 μm)，移動相A：10 mM乙酸銨/水，移動相B：乙腈，流動19 mL/min來純化，得到實例188及189。

【0364】實例188：在減壓下濃縮溶離份1且用(EtOH/H_2O，1:5)稀釋產物且凍乾，得到實例188 (6.1 mg，7.14%產率)；LCMS：*m/z*，533.3 $[M+H]^+$；rt 2.312分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH C18 XP (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：5:95乙腈:水及10 mm NH_4OAc/水；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM NH_4OAc/水；溫度：50℃；梯度：0-100% B歷經3分鐘。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.16 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 2H), 5.82-5.41 (m, 1H), 5.00-4.76 (m, 1H), 3.43-3.66 (m, 1H), 3.42 (s,

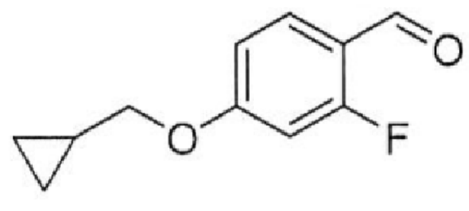
3H), 3.31-3.29 (m, 4H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.15-2.33 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.22-1.28 (m, 11H), 0.96-0.84 (m, 3H), 0.71-0.51 (m, 3H)。

【0365】實例189：在減壓下濃縮溶離份2且用(EtOH/H_2O，1:5)稀釋產物且凍乾，得到實例189 (6.0 mg，6.95%產率)；LCMS：*m/z*，533.3 $[M+H]^+$；rt 2.339分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH C18 XP (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM NH_4OAc/水，移動相B：95:5乙腈:水及10 mM NH_4OAc/水；溫度：50℃；梯度：0-100% B歷經3分鐘。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.28-8.16 (m, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.21-5.05 (m, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (s, 5H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.73-1.39 (m, 3H), 1.23-1.25 (m, 3H), 1.20 (s, 7H), 1.03-0.90 (m, 3H), 0.62-0.53 (m, 3H)。

【0366】

中間物135

4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯甲醛



向2-氟-4-羥基苯甲醛(5 g，7.14 mmol)於乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (2.96 g，21.41 mmol)及(溴甲基)環丙烷(0.832 mL，8.56 mmol)。將反應混合物加熱至60℃持續16小時。使反應混合物冷卻至室溫，在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於水(150 mL)中且用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取兩次。經Na_2SO_4乾燥有機層，在減壓下濃縮，得到粗產

物，藉由管柱層析(使用10-35% EtOAc/石油醚)來純化，得到4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯甲醛(4.2 g，60.6%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ (ppm) 10.07 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 6.81-7.08 (m, 2H), 3.96 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.21-1.29 (m, 1H), 0.53-0.69 (m, 2H), 0.23-0.44 (m, 2H)。

【0367】

中間物136

1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙-1-醇



在0℃下向4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯甲醛(4 g，20.60 mmol)於THF (40 mL)中之攪拌溶液中添加溴化乙基鎂(13.73 mL，41.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。藉由添加飽和NH_4Cl溶液(100 mL)淬滅反應。用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取反應混合物兩次。有機層經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(使用10-45% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙-1-醇(4.0 g，85%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 7.34 (m, 1H), 6.59-6.82 (m, 2H), 5.09 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.80 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.13-1.28 (m, 1H), 0.81 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.57 (m, 2H), 0.31 (m, 2H)。

【0368】

中間物137

1-(1-氯丙基)-4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯



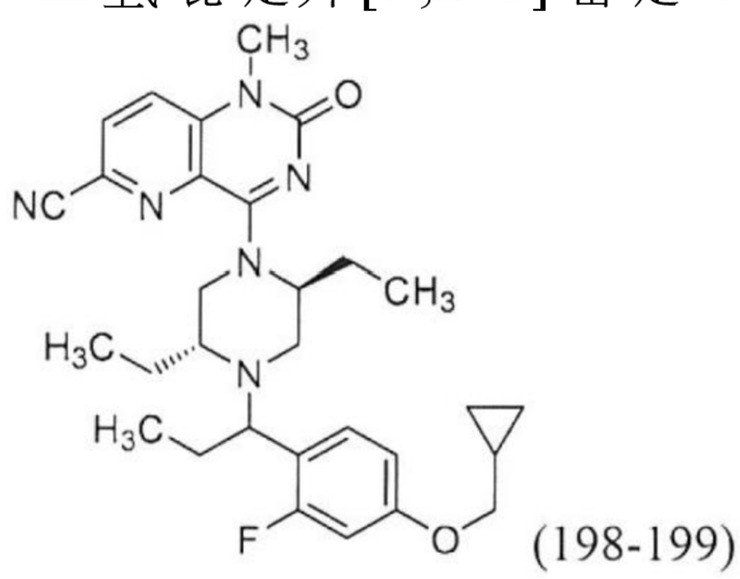
向1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙-1-醇(1 g，4.46 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加亞硫醯氯(1.627 mL，22.29 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。在減壓下蒸發揮發物，得到粗1-(1-氯丙基)-4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯(1 g，粗產物)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ (ppm) 7.44 (m, 1H), 6.73-6.89 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 3.84 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.99-2.24 (m, 2H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.51-0.63 (m, 2H), 0.24-0.37 (m, 2H)。

【0369】表9中之實例根據實例1至4及185至186中所述之通用程序(取決於所用受質，使用適當方法A至D)(二苯甲基/經α取代之苯甲基/苯甲基鹵化物/苯甲醛)來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

【0370】

實例198及199

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



(198-199)

向4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶

并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，HCl (200 mg，0.55 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.3 mL，1.65 mmol)、碘化鈉(83 mg，0.55 mmol)及1-(1-氯丙基)-4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯(268 mg，1.1 mmol)。在80℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫。添加另一批1-(1-氯丙基)-4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯(268 mg，1.102 mmol)且持續加熱再16小時。冷卻反應混合物，在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(10×20 mL)中。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化。HPLC方法：管柱：EXRS (20×250 mm，5 μm)，移動相A- 10 mM乙酸銨/水R，移動相A-B：乙腈，流動：20 mL/min。

【0371】在減壓下濃縮溶離份1且用(EtOH/H_2O，1:5)稀釋產物且凍乾，得到實例198(35 mg，11.6%產率)；LCMS：*m/z*，533.4 $[M+H]^+$，rt 1.57分鐘；(LCMS方法：管柱：KINETIX XB C18 (75×3 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨/水(pH 3.3)，移動相B：乙腈。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ (ppm) 8.23 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.62-6.92 (m, 2H), 5.29-6.06 (m, 1H), 4.70-5.05 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.99-3.10 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.74-2.11 (m, 3H), 1.51-1.66 (m, 1H), 1.17-1.46 (m, 3H), 0.84-1.01 (m, 3H), 0.61-0.78 (m, 6H), 0.53-0.61 (m, 2H), 0.29-0.35 (m, 2H)。

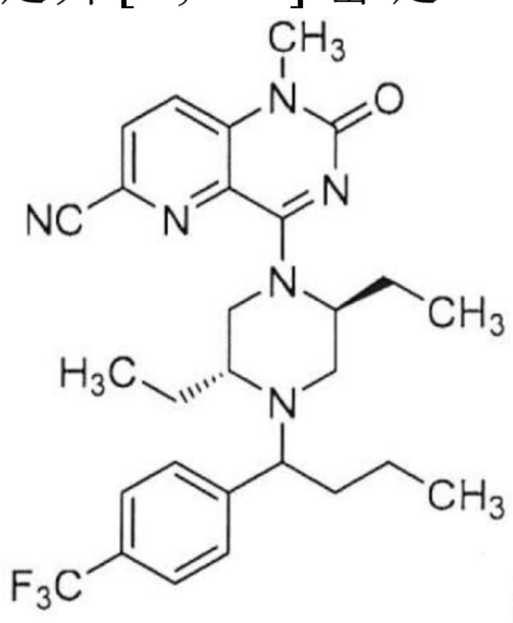
【0372】在減壓下濃縮溶離份2且用(EtOH/H_2O，1:5)稀釋產物且凍乾，得到實例199(37 mg，12.35%產率)；LCMS：*m/z*，533.4 $[M+H]^+$, rt 2.72分鐘；[(LCMS方法：管柱：KINETIX XB C18 (75×3 mm，2.6

μm)；移動相A：10 mM乙酸銨/水(pH 3.3)，移動相B：乙腈。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz)：δ (ppm) 8.13-8.35 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.61-6.89 (m, 2H), 5.18-6.15 (m, 1H), 4.66-5.13 (m, 1H), 3.63-3.90 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.35-1.61 (m, 2H), 1.15-1.26 (m, 2H), 0.88-1.00 (m, 3H), 0.61-0.71 (m, 6H), 0.51-0.59 (m, 2H), 0.32 (m, 2H)。

【0373】

實例243及244

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



(243-244)

向4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，HCl (0.4 g，1.1 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.6 mL，3.31 mmol)，接著1-(1-氯丁基)-4-(三氟甲基))苯(0.783 g，3.31 mmol)及碘化鈉(0.165 g，1.102 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。反應混合物經由矽藻土®墊過濾，用乙酸乙酯洗滌且在減壓下濃縮濾液，得到粗化合物，其藉由製備型HPLC純化[HPLC方法：管柱：YMC ExRS (250 mm×21.2 mm，5 μm)移動相A= 10 mm乙酸銨(pH 4.5)/水移動相B=乙腈梯度：80% B歷經2分鐘，隨後在100% B下

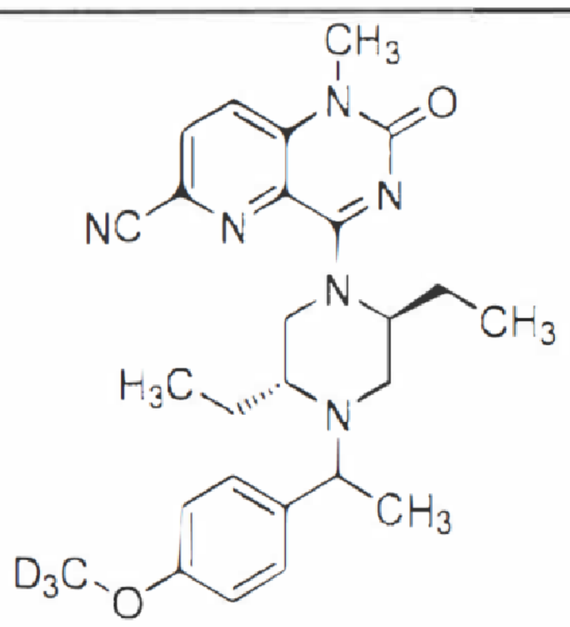
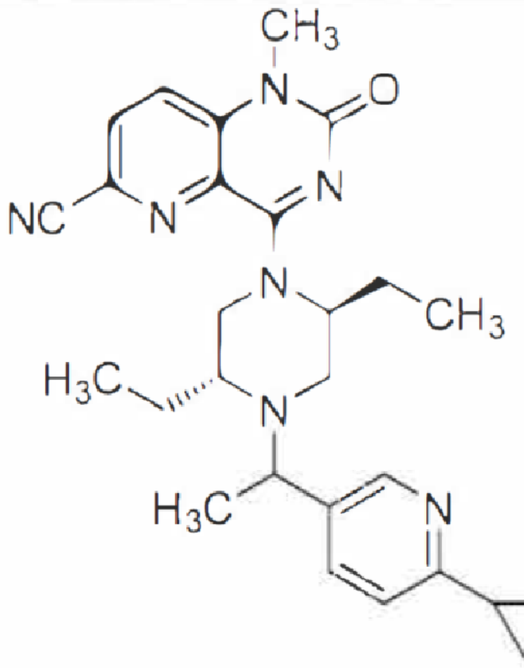
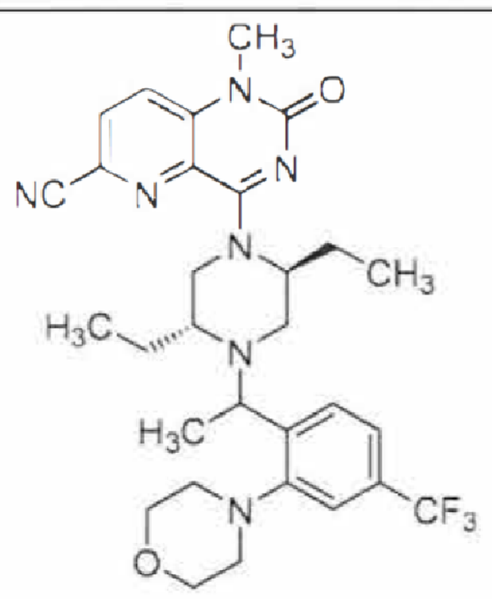
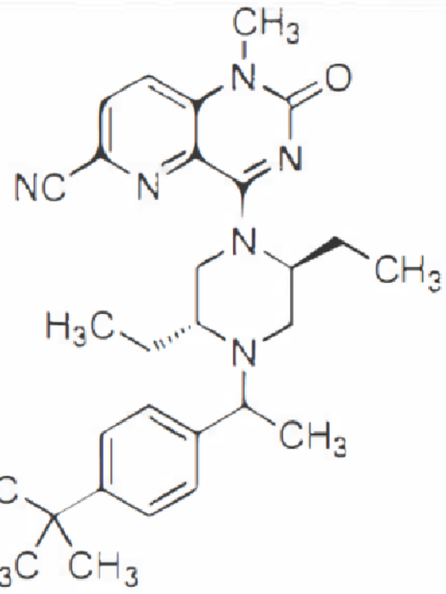
保持16分鐘；流動：19 mL/min)，得到實例243及244。

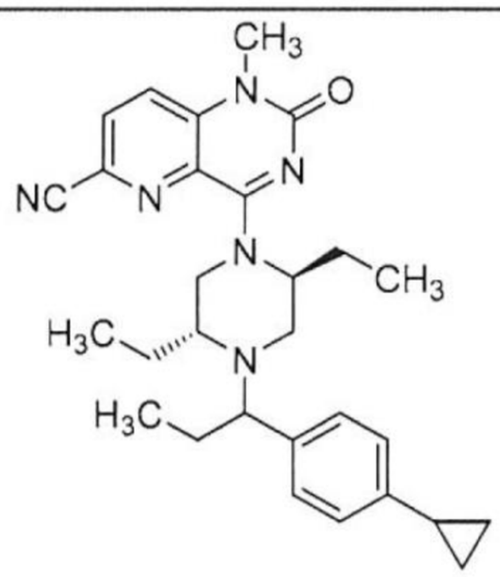
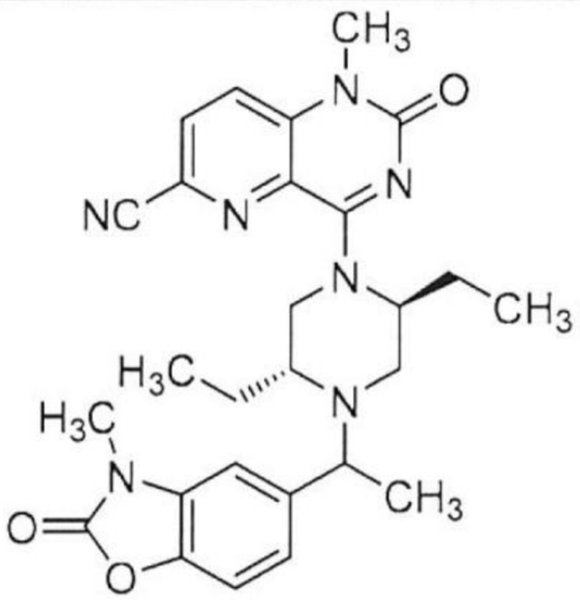
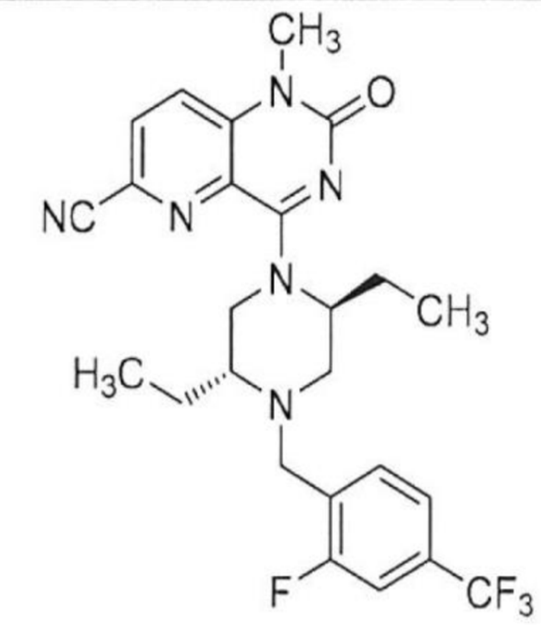
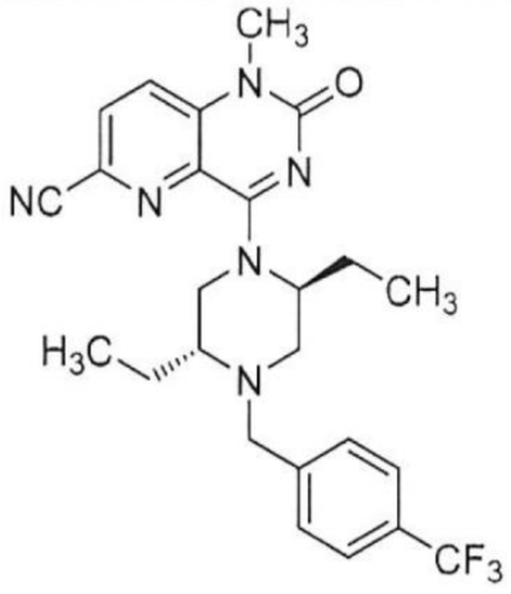
【0374】實 例243：(10 mg，1.7%產 率)，LCMS：*m/z* = 527.4 (M+H)；rt 2.626分 鐘 ；[LCMS方 法 ： 管 柱 ：XBidge BEH XP C18 (50×2.1 mm)，2.5 μm；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM NH_4OAC；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM NH_4OAC；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(min)]。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-8.16 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.86-5.44 (m, 1H),5.01-4.77 (m, 1H), 3.730-3.718(m, 1H), 3.46 (s, 3H),3.43-3.35(m, 1H) 3.13-3.01 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.17-1.74 (m, 3H), 1.63 -1.22 (m, 3H), 1.01-0.86 (m, 4H), 0.84-0.75 (m, 3H), 0.73-0.54 (m, 3H)。

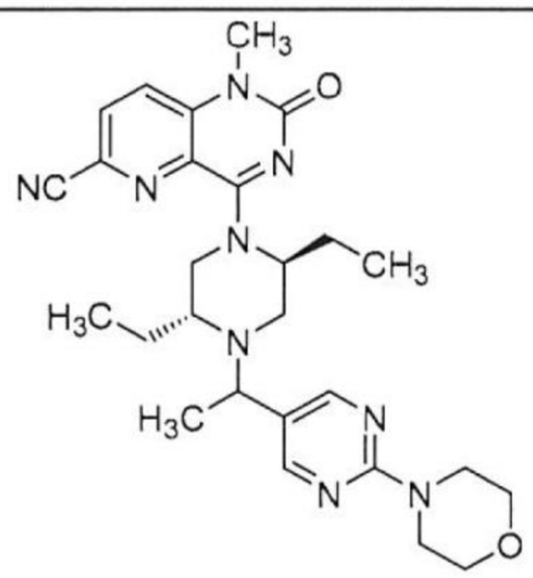
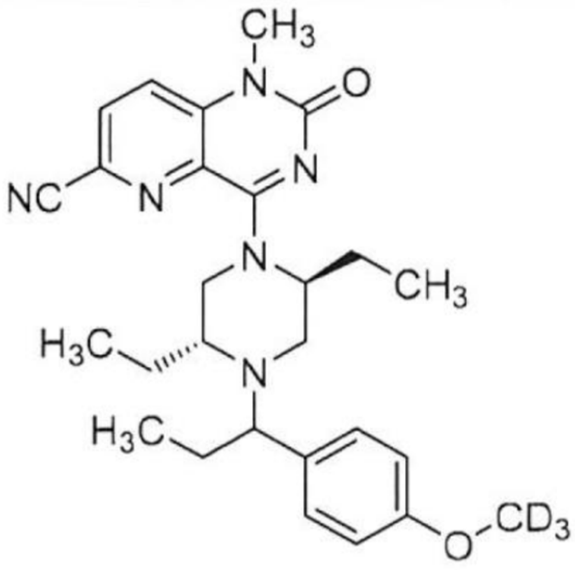
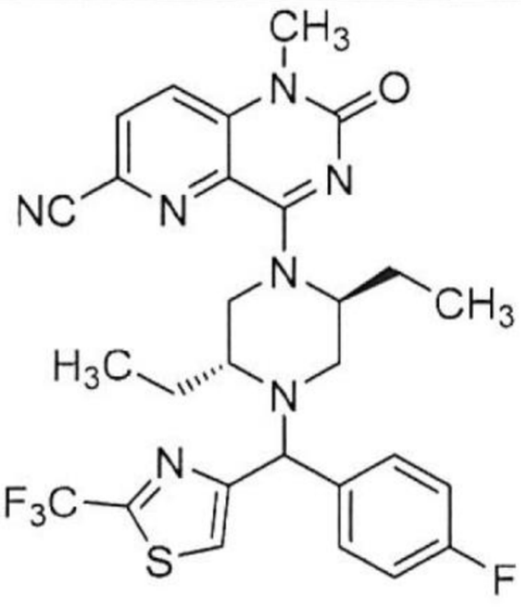
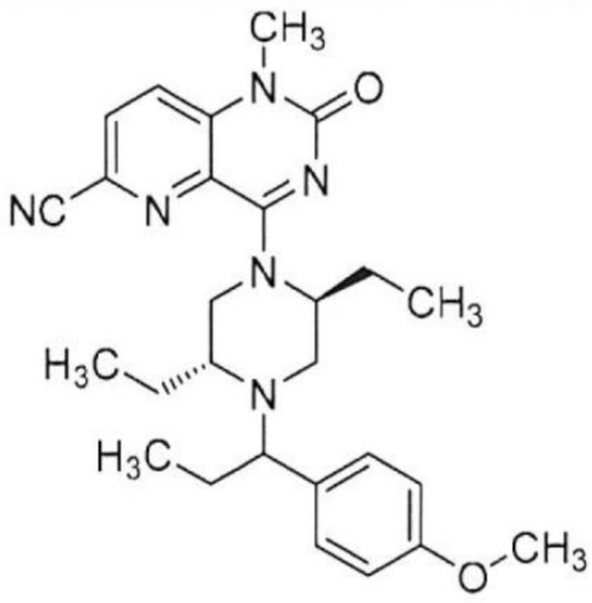
【0375】實 例244：(7.2 mg，1.23%產 率)，LCMS：*m/z* = 527.3 (M+H)；rt 2.654分 鐘 ；[LCMS方 法 ： 管 柱 ：XBidge BEH XP C18 (50×2.1) mm，2.5 μm；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM NH_4OAC；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM NH4OAC；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃；時間(min)]。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.29-8.15 (m, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.09-5.22 (m,1H), 5.13-4.66 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.28-3.04 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.04-1.68 (m, 3H), 1.60-1.29 (m,3H), 1.05-0.74 (m, 7H), 0.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

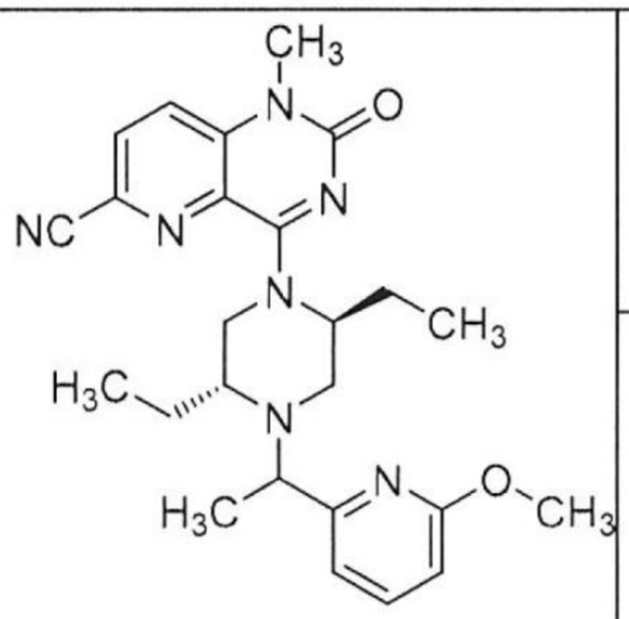
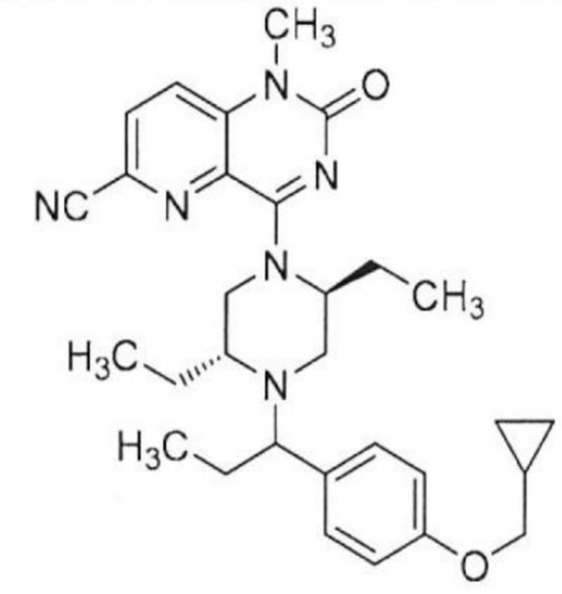
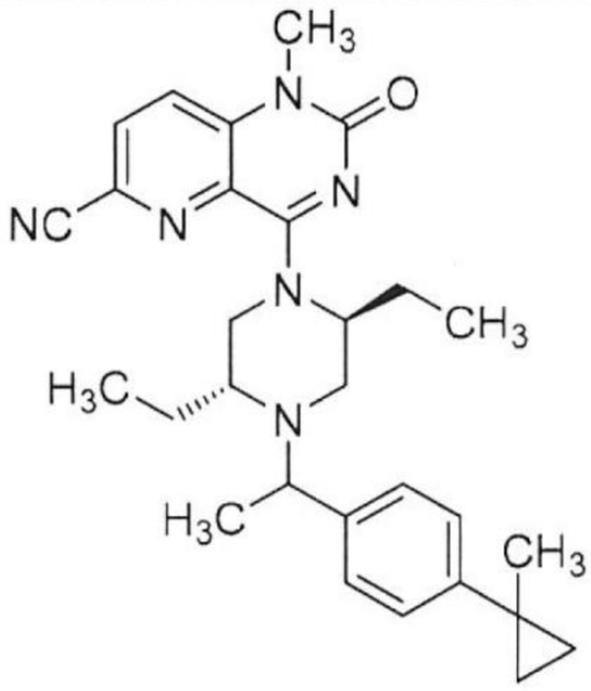
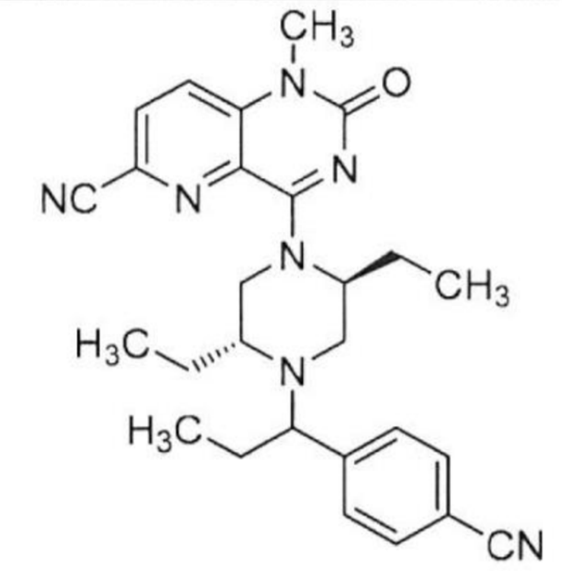
【0376】

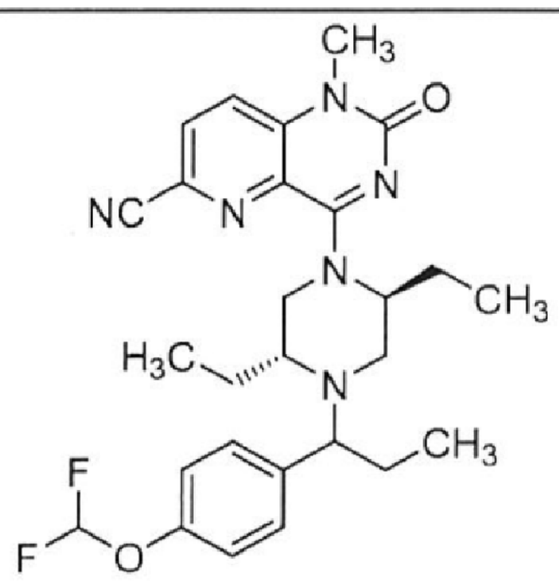
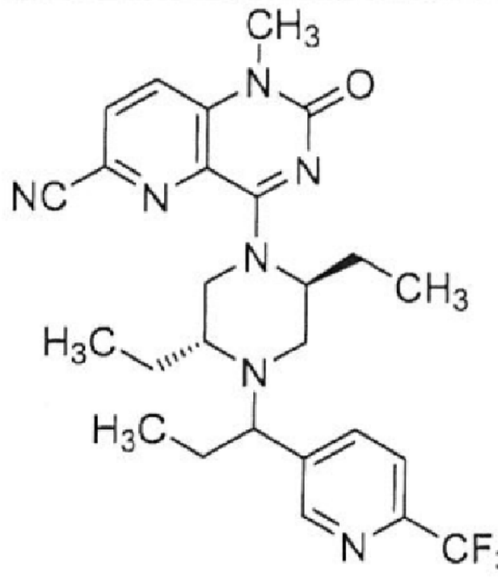
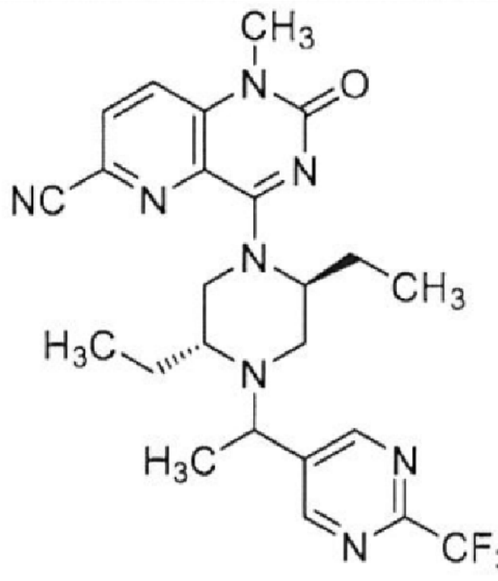
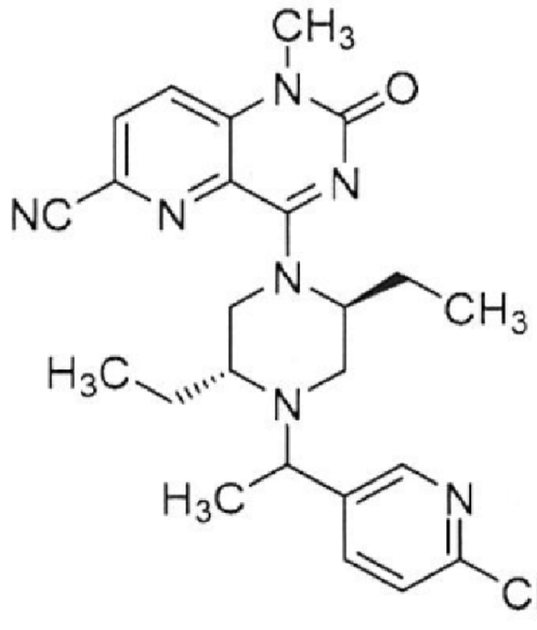
表9

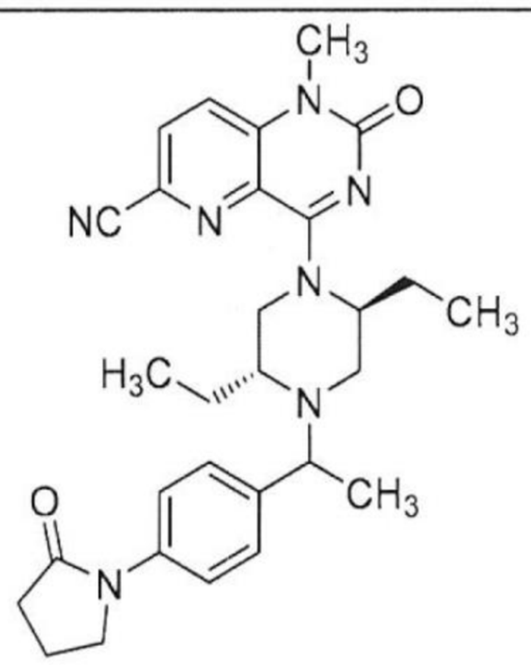
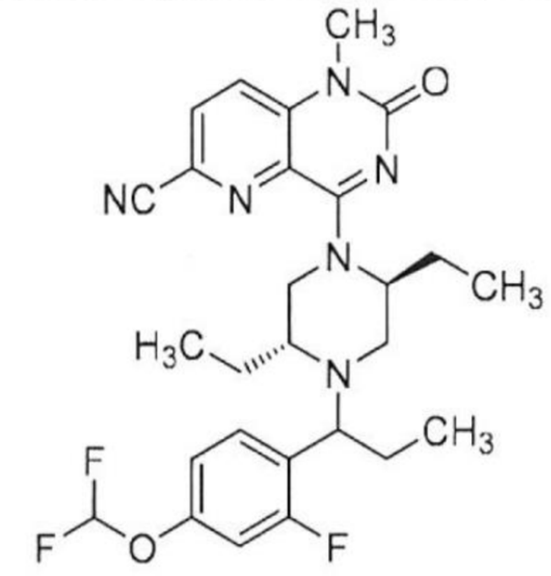
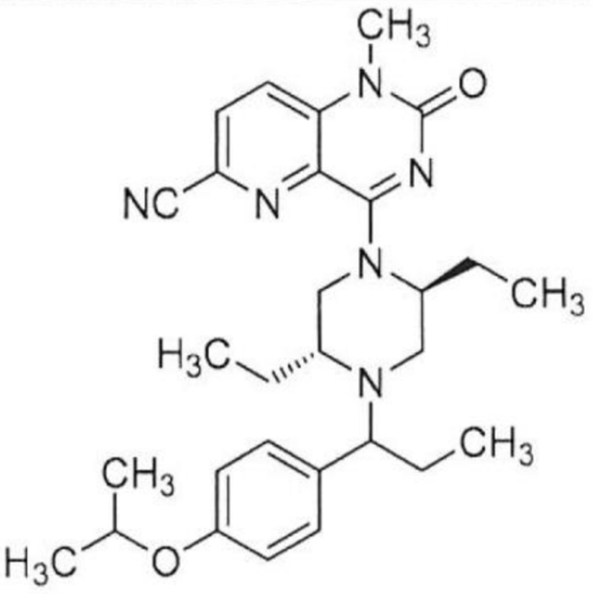
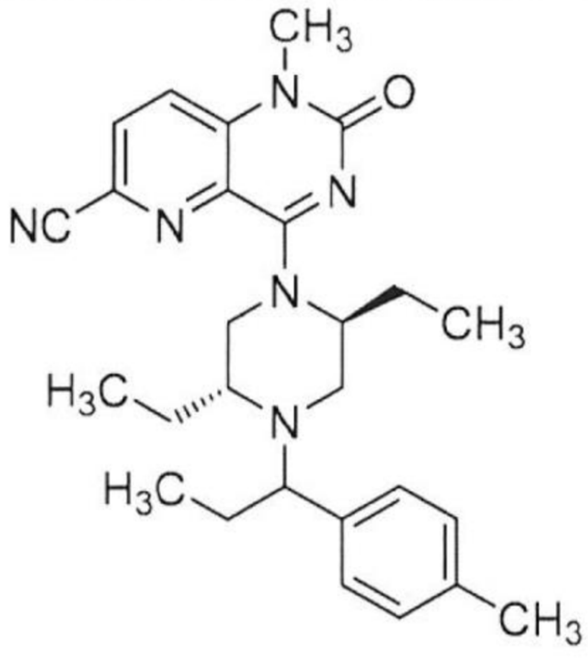
實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$	偶合方法
190		H	C	2.16	464.3	B
191		H	C	2.18	464.3	B
192		H	C	2.01	472.3	B
193		H	C	2.02	472.3	B
194		H	C	2.41	584.4	B
195		H	C	2.40	584.3	B
196		H	C	2.13	498.4	B
197		H	C	2.15	498.3	B

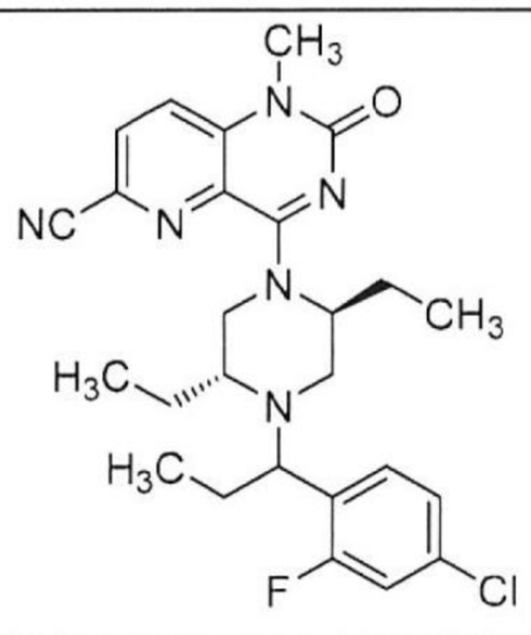
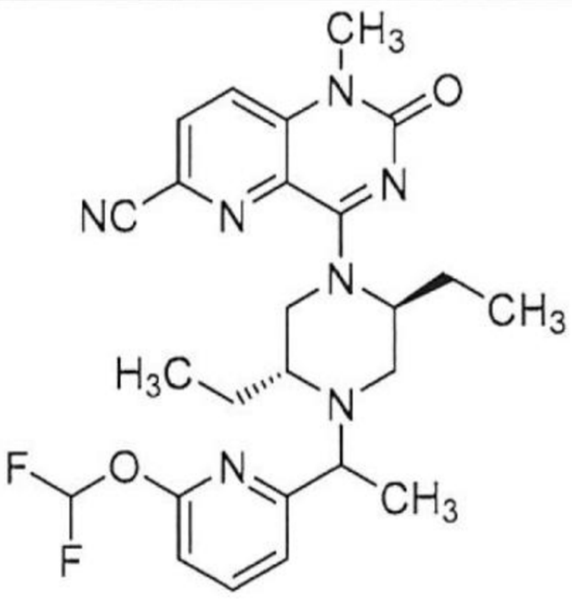
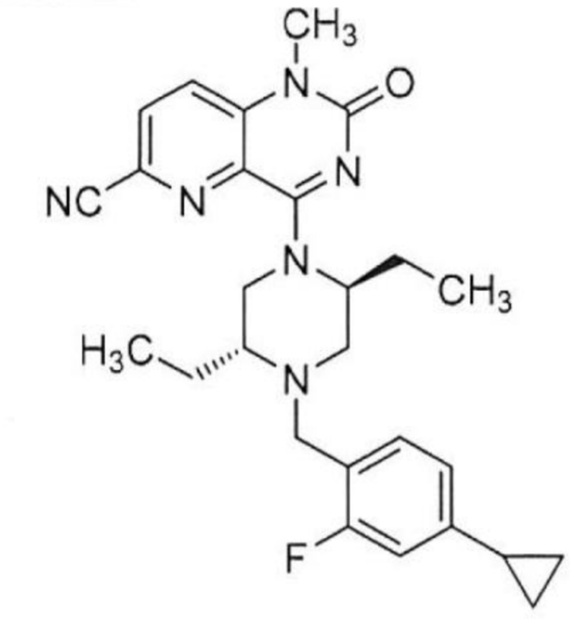
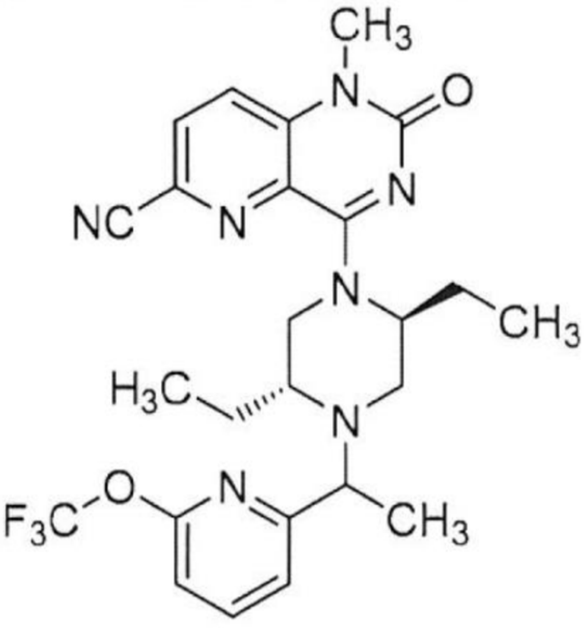
200		H	C	2.59	485.4	B
201		H	C	2.62	485.3	B
202		H	C	1.90	502.3	B
203		H	C	1.91	502.3	B
204		H	C	2.35	503.2	A
205		H	C	2.33	485.3	A

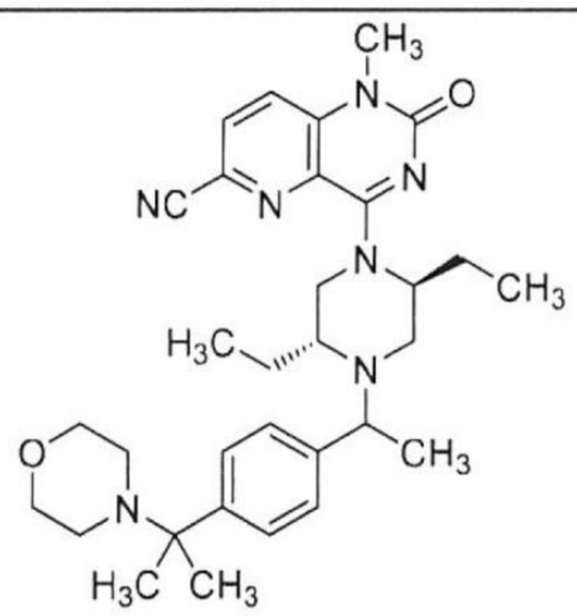
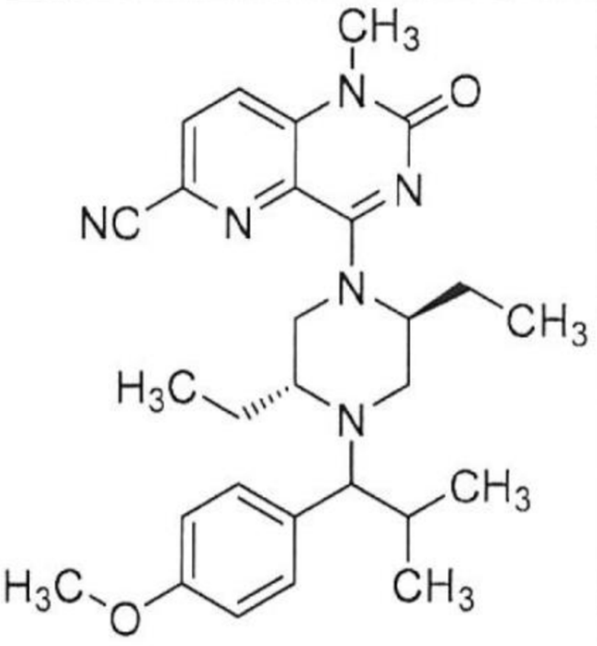
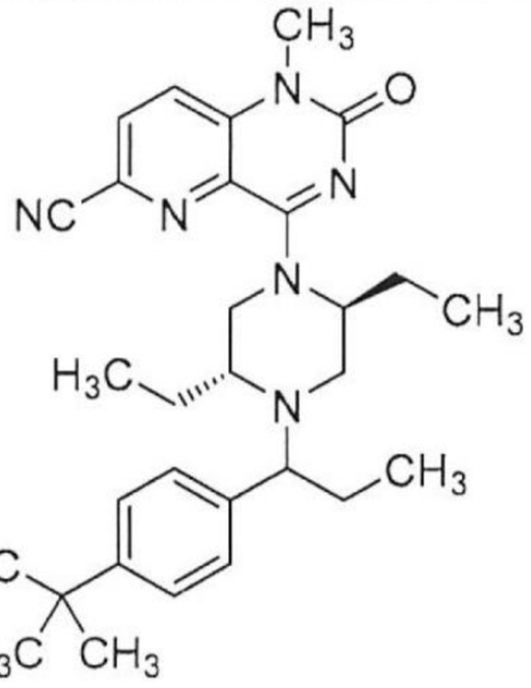
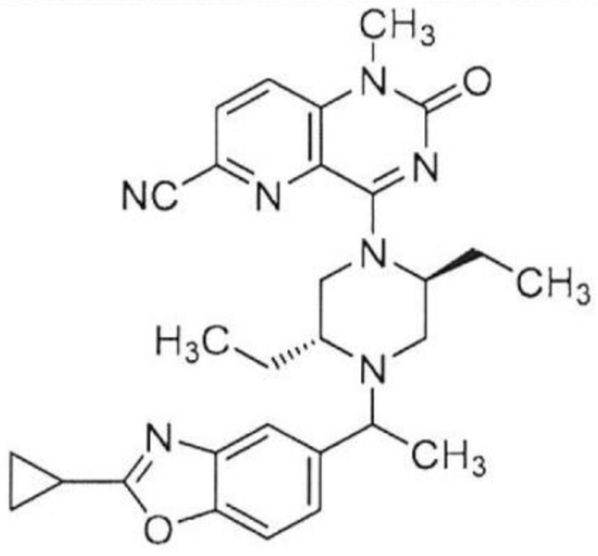
206		H	C	1.83	518.3	B
207		H	D	1.11	518.5	B
208		H	C	2.29	478.3	B
209		H	C	2.32	478.4	B
210		H	C	2.35	586.3	A
211		H	C	2.36	586.3	A
212		H	C	2.29	475.3	B
213		H	C	2.32	475.4	B

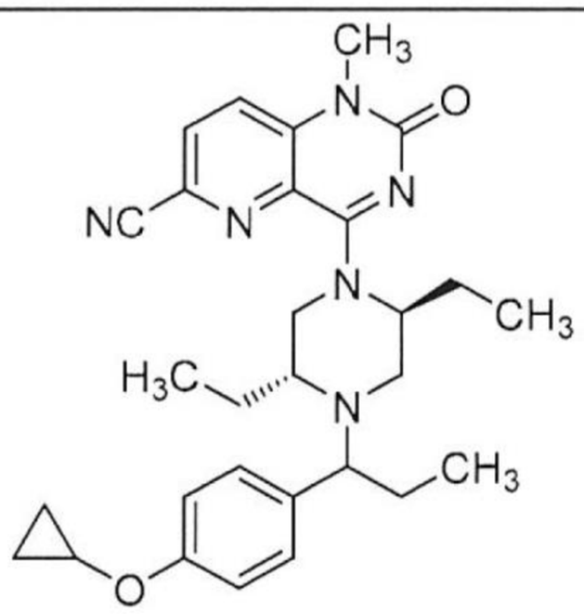
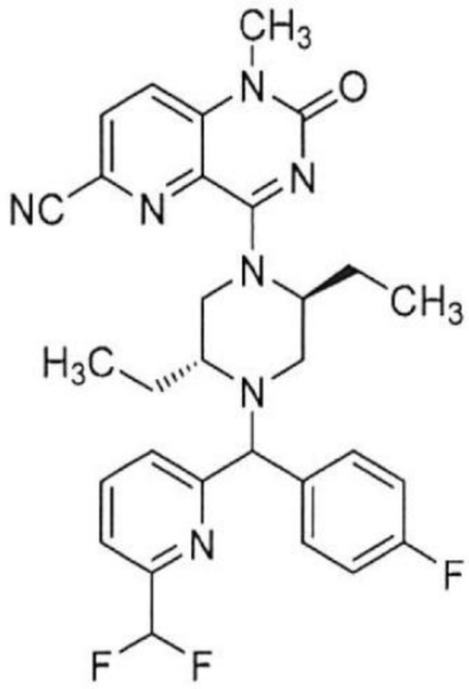
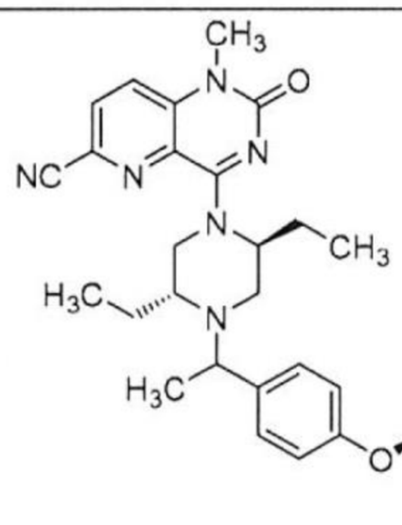
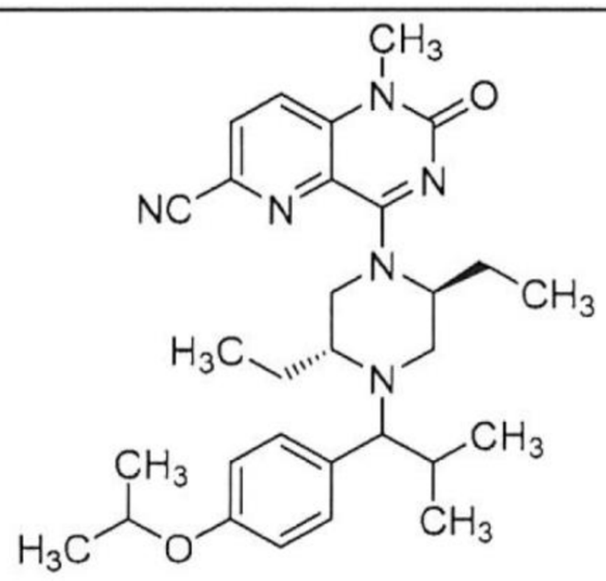
214		H	C	2.07	462.3	B
215		H	C	2.08	462.3	B
216		H	D	1.57	515.4	B
217		H	C	2.57	515.3	B
218		H	C	2.62	485.3	B
219		H	C	2.64	485.3	B
220		H	C	2.13	470.3	B
221		H	C	2.15	470.3	B

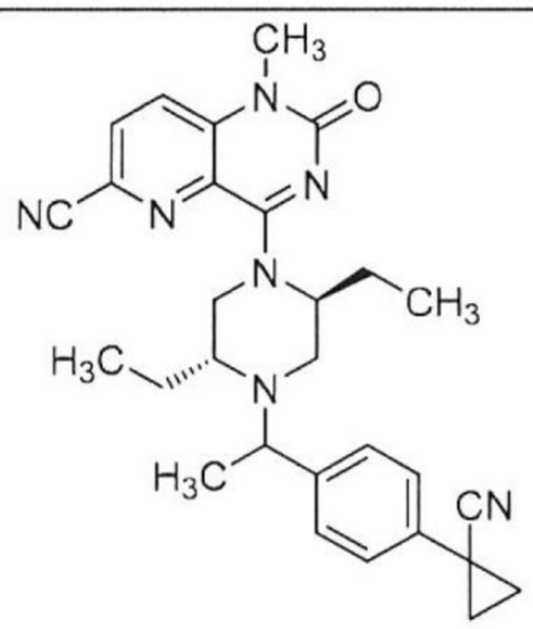
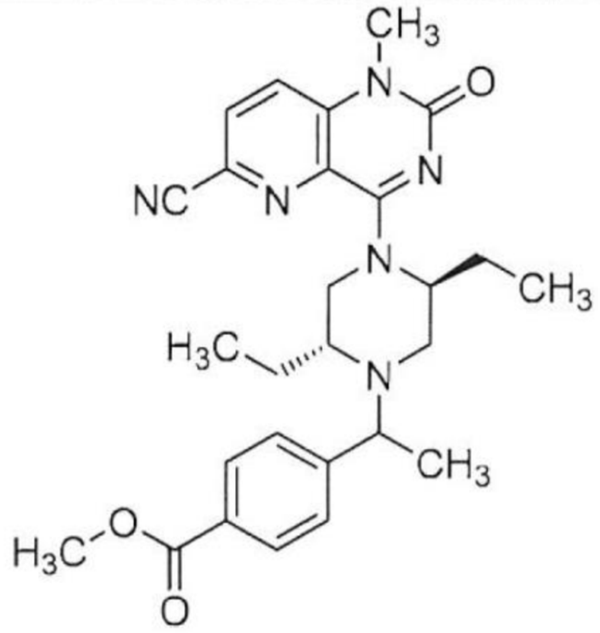
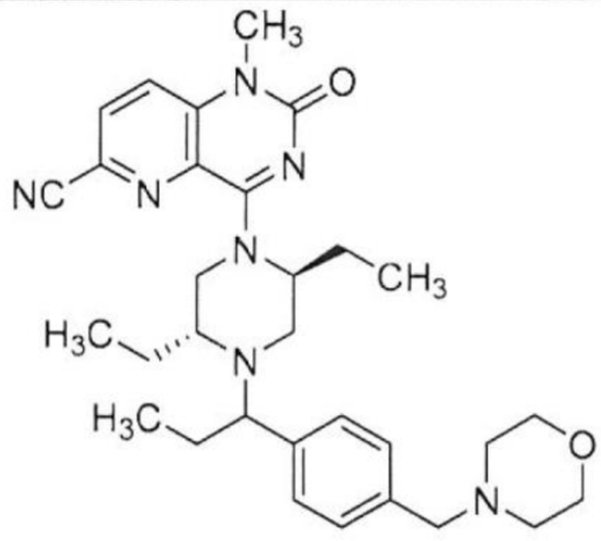
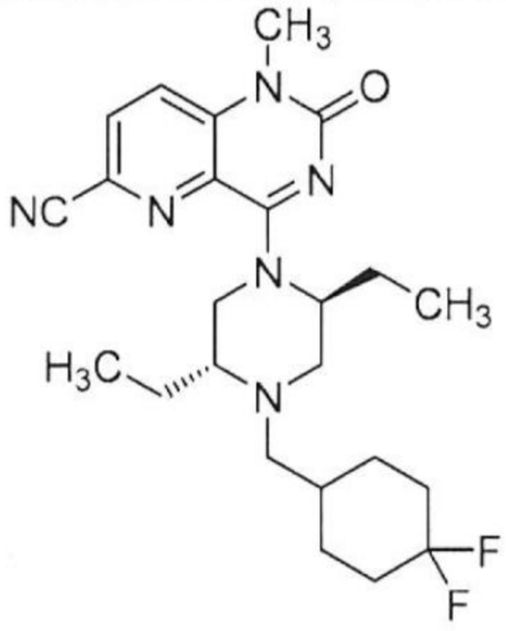
222		H	C	2.32	511.3	B
223		H	C	2.35	511.3	B
224		H	E	3.24	514.2	B
225		H	E	3.26	514.2	B
226		H	E	2.87	501.2	B
227		H	E	2.86	501.2	B
228		H	C	1.73	446.3	B
229		H	C	1.75	446.3	B

230		H	C	1.85	514.3	B
231		H	C	1.85	514.3	B
232		H	C	2.34	529.3	B
233		H	C	2.37	529.3	B
234		H	F	1.72	503.25	B
235		H	F	1.70	503.27	B
236		H	E	3.86	459.4	B
237		H	E	3.95	459.4	B

238		H	E	3.92	497.2	B
239		H	E	3.98	497.2	B
240		H	C	2.14	498.3	B
241		H	C	2.15	498.3	B
242		H	C	2.37	475.3	B
245		H	C	2.24	516.3	B
246		H	C	2.24	516.3	B

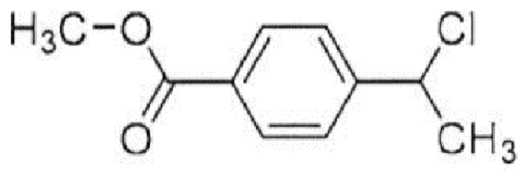
247		H	E	3.18	558.5	B
248		H	E	3.02	558.5	B
249		H	C	2.40	489.3	B
250		H	C	2.45	489.3	B
251		H	C	2.3	512.3	B
252		H	C	2.33	512.3	B
253		H	E	1.88	512.4	B
254		H	E	1.96	513.4	B

255		H	C	2.47	501.3	B
256		H	C	2.50	501.3	B
257		H	C	2.21	562.3	A
258		H	D	1.72	562.3	A
259		H	C	1.87	559.3	B
260		H	C	1.87	559.3	B
261		H	C	2.72	517.4	B
262		H	C	2.76	517.4	B

263		H	D	1.29	496.4	B
264		H	C	2.23	496.4	B
265		H	C	2.13	489.4	B
266		H	C	2.12	489.4	B
267		H	C	2.13	544.4	B
268		H	C	2.18	544.4	B
269		H	C	2.19	459.3	C

中間物29

4-(1-氯乙基)苯甲酸甲酯

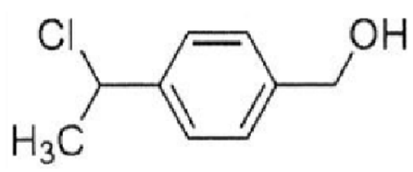


在0℃下在氮氣下向4-(1-羥基乙基)苯甲酸甲酯(2.3 g，12.76 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加亞硫醯氯(4.7 mL，63.8 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且繼續攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，與乙腈(2×10 ml)共蒸餾且乾燥，得到4-(1-氯乙基)苯甲酸甲酯(2 g，79%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.48-5.37 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0377】

中間物30

4-(1-氯乙基)苯基)甲醇

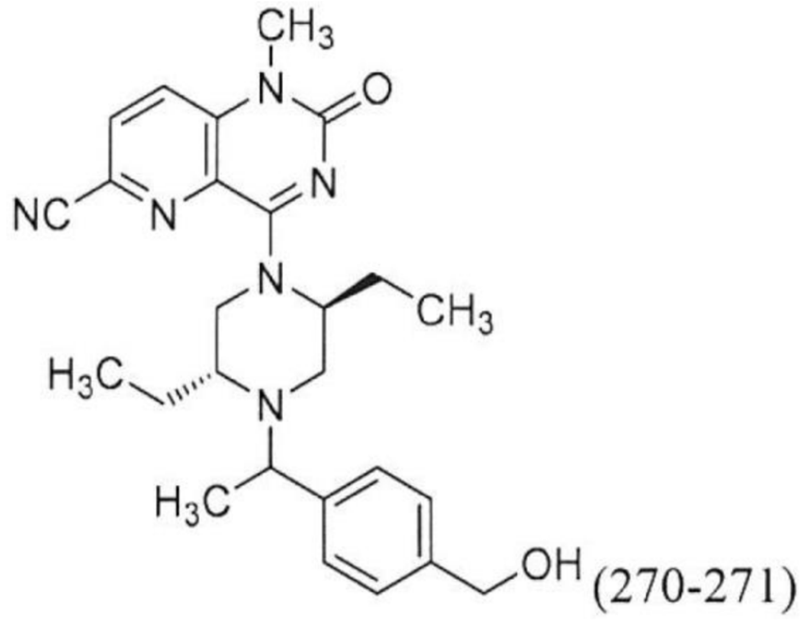


在氮氣下將4-(1-氯乙基)苯甲酸甲酯(2.5 g，12.6 mmol)於THF (25 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃且逐滴添加硼氫化鋰(2M/THF) (12.6 mL，25.2 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌12小時。使反應混合物冷卻至0℃。藉由添加NH_4Cl飽和水溶液淬滅反應。用EtOAc (3×50 mL)萃取反應混合物。用水、鹽水溶液洗滌經合併有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑，得到(4-(1-氯乙基)苯基)甲醇(1.5 g，49%產率)。LCMS：*m/z*，135.1 [M-Cl]；rt 1.89分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0378】

實例270及271

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)- 1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(270-271)

在室溫下依序向4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈鹽酸鹽(80 mg，0.22 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.12 mL，0.66 mmol)、(4-(1-氯乙基)苯基)甲醇(56.4 mg，0.33 mmol)及碘化鈉(33.0 mg，0.22 mmol)，接著在80℃下加熱12小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其使用製備型SFC純化。SFC方法：管柱：Chiralpak IG (250×30 mm，5 μm)；移動相：50% CO_2/50%共溶劑:乙腈:MeOH；流動：95 g/min；偵測波長：220 nm；溫度：40℃。

【0379】實 例270 (6.7 mg，7%產 率)。LCMS：*m/z* = 461.3 $[M+H]^+$；rt 1.71分 鐘 ；LCMS方 法 ： 管 柱 ：XBridge BEH XP C18 (50x2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.27-8.19 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 5.86-5.46 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 5.05-4.81 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.12-2.88

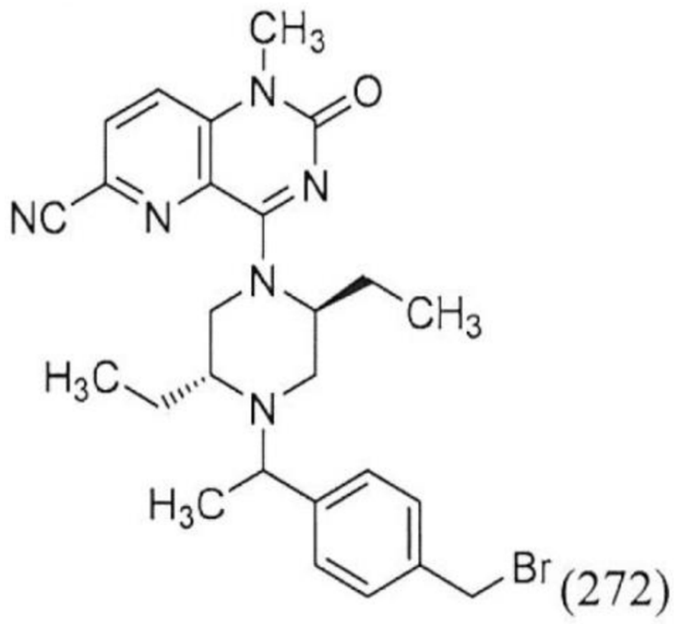
(m, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.27-1.84 (m, 2H), 1.53-1.31 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.03-0.86 (m, 3H), 0.73-0.54 (m, 3H)。

【0380】實 例271 (8 mg，8%產 率)。LCMS：*m/z* = 461.3 $[M+H]^+$；rt 1.73分 鐘 ；LCMS方 法 ： 管 柱 ：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.13 (m, 1H), 8.05-7.89 (m, 1H), 7.39-7.16 (m, 4H), 6.10-5.19 (m, 1H), 5.14-4.71 (m, 2H), 4.47 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.67-3.50 (m, 2H), 3.43, 3.41 (s, 3H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.45-2.24 (m, 2H), 2.10-1.66 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H), 0.69-0.55 (m, 3H)。

【0381】

實例272

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(非對映異構混合物)



(272)

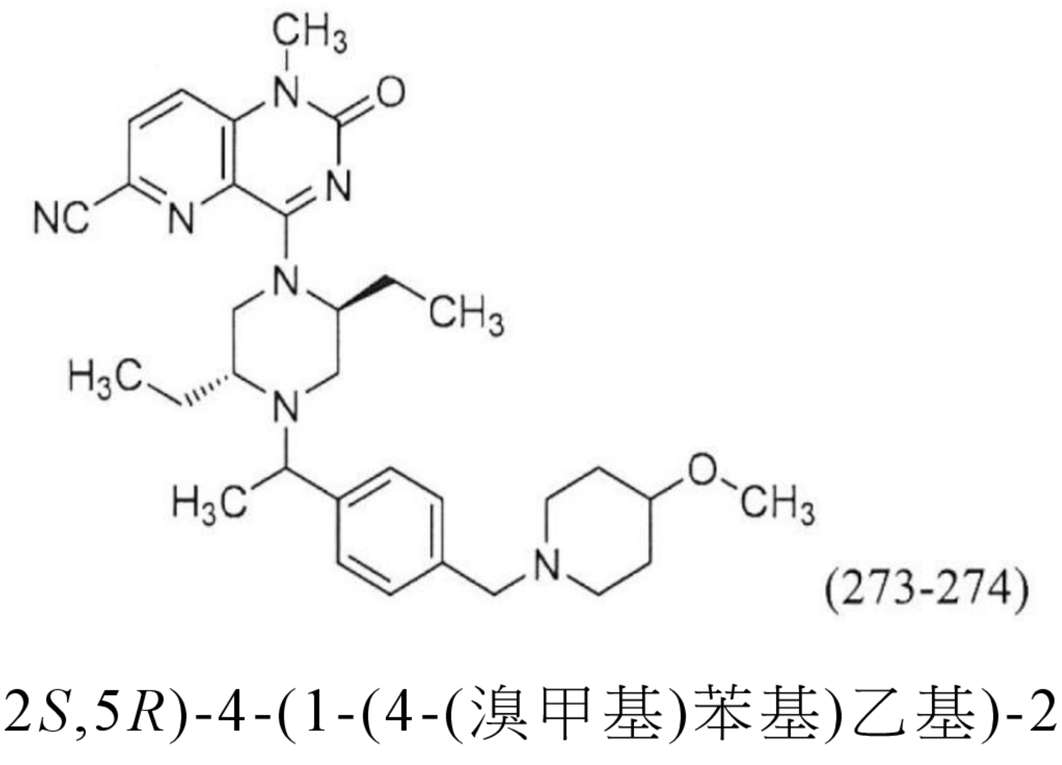
將4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(1.2 g，2.61 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃。添加所結合之三苯膦聚合物

(1.3 mmol/g) (0.820 g，3.13 mmol)，接著添加含CBr_4 (1.73 g，5.21 mmol)之DCM (10 mL)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用含10-12% MeOH之$CHCl_3$純化，得到4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(1g，0.955 mmol，36.7%產率)。LCMS：*m/z*，525.1 [M+2]；rt 1.99及2.01分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0382】

實例273及274

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(273-274)

在室溫下向4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(100 mg，0.19 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.1 mL，0.57 mmol)及4-甲氧基哌啶(44.0 mg，0.38 mmol)。在80℃下加熱反應混合物1小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其使用製備

型SFC純化。SFC方法：管柱：Chiralpak IG (250×30 mm，5 μm)；移動相：50% CO_2/ 50%共溶劑：0.2%氨/MeOH，流動：95 g/min；偵測波長：220 nm；溫度：40℃。

【0383】實 例273：(5.4 mg，5%產 率)。LCMS：*m/z* = 558.2 $[M+H]^+$；rt 1.91分 鐘 ；LCMS方 法 ： 管 柱 ：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.24-8.18 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 4H), 5.82-5.44 (m, 1H), 5.03-4.78 (m, 1H), 3.66 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 5H), 3.20 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.48-1.18 (m, 8H), 0.98-0.86 (m, 3H), 0.71-0.51 (m, 3H)。

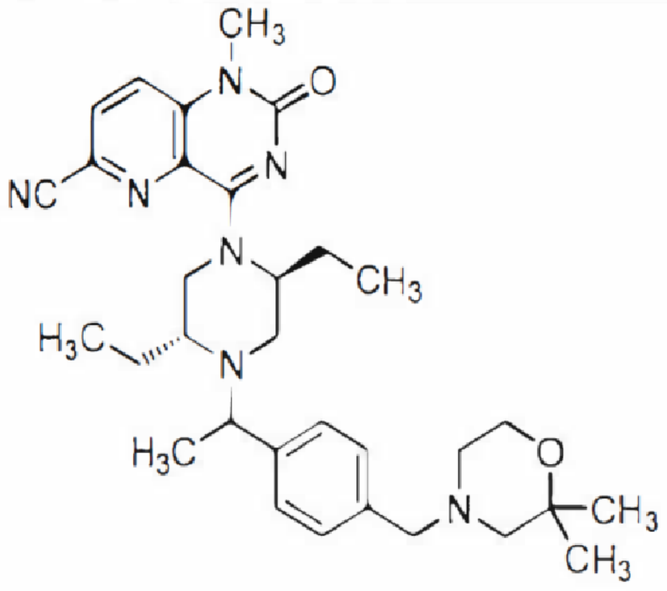
【0384】實 例274：(3.7 mg，4%產 率)。LCMS：*m/z* = 558.4 $[M+H]^+$；rt 1.93分 鐘 ；LCMS方 法 ： 管 柱 ：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.16 (m, 1H), 8.03-7.91 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 4H), 6.12-5.16 (m, 1H), 5.14-4.67 (m, 1H), 3.67-3.49 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.86-1.76

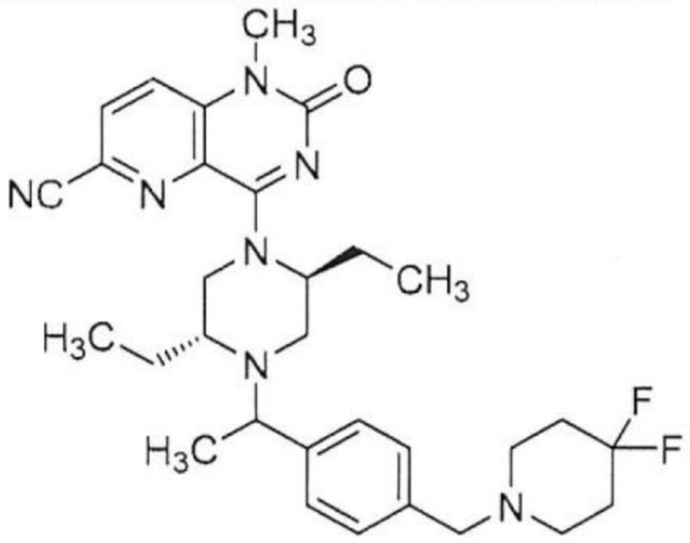
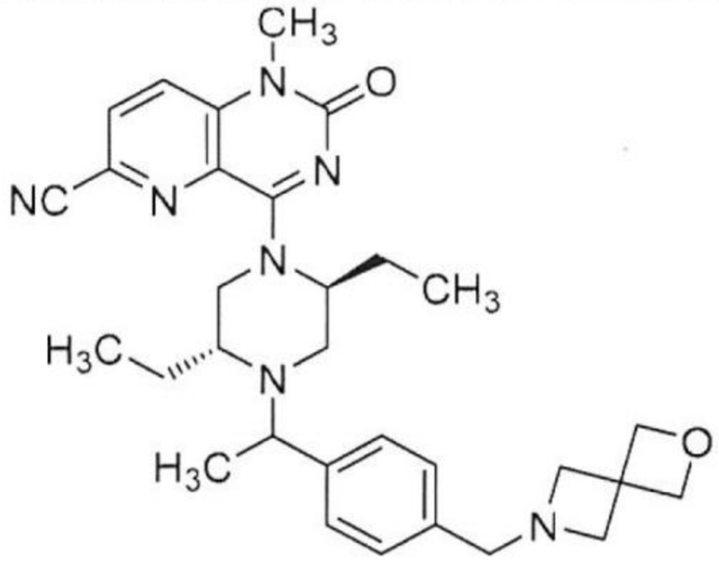
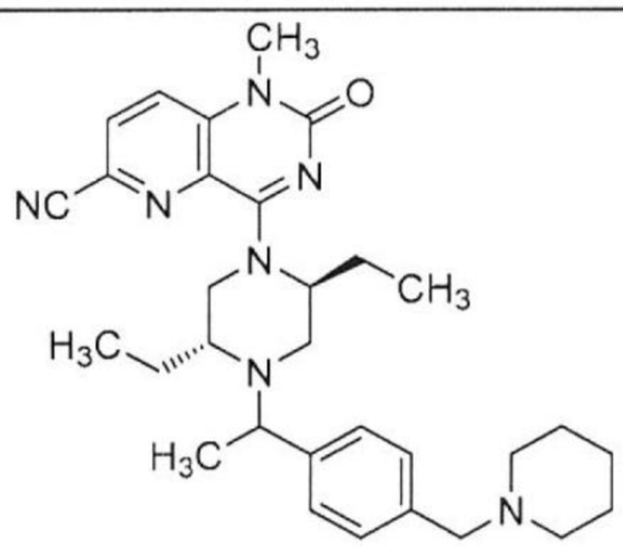
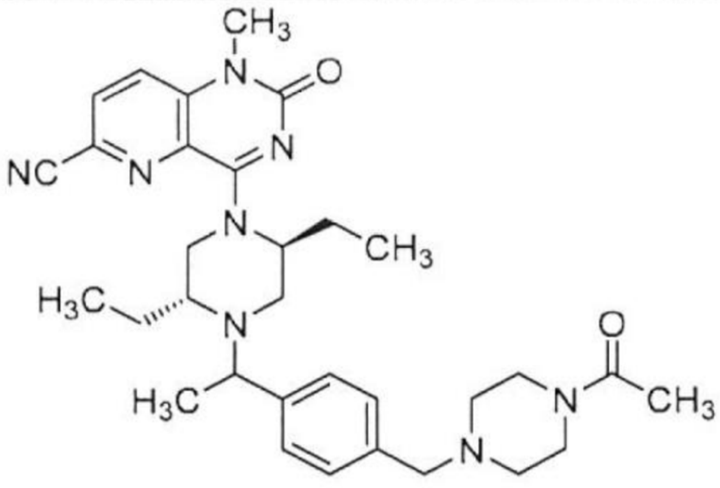
(m, 2H), 1.54-1.33 (m, 4H), 1.33-1.15 (m, 5H), 1.03-0.90 (m, 3H), 0.58 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

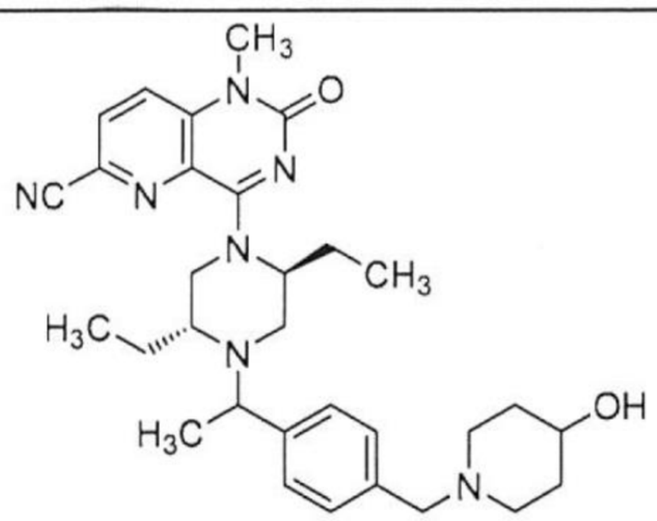
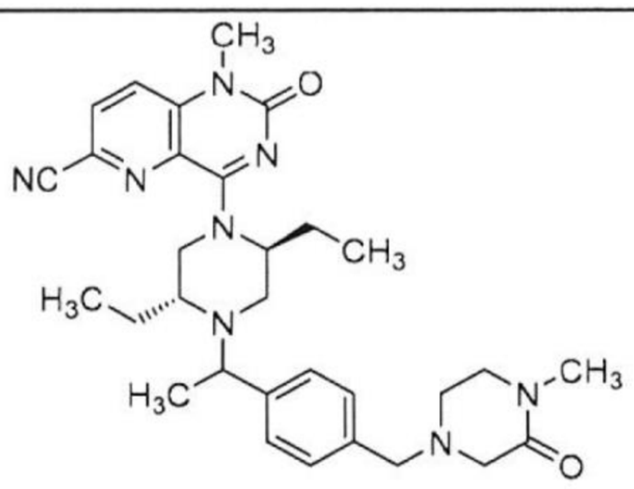
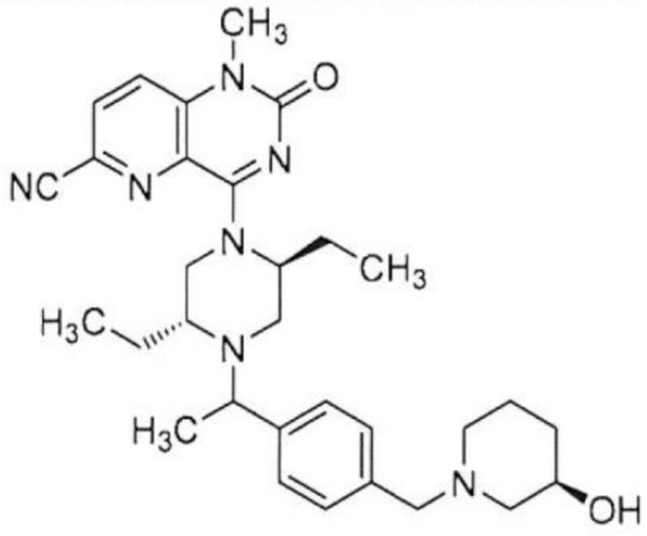
【0385】表10中之實例根據實例273及274中所述之通用程序，使用適當的胺及((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在苯甲基位置不指定絕對立體化學。

【0386】

表10

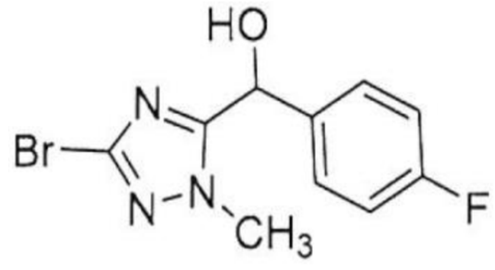
實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
275		H	E	3.76	558.4
276		H	E	3.87	558.4

277		H	E	3.76	564.4
278		H	E	3.68	564.4
279		H	C	1.67	542.4
280		H	C	1.68	542.4
281		H	E	2.68	528.4
282		H	E	2.25	528.4
283		H	C	1.8	571.4
284		H	C	1.83	571.4

285		H	C	1.52	544.4
286		H	C	1.54	544.4
287		H	C	1.76	557.4
288		H	C	1.77	557.3
289		H	C	1.68	544.4
290		H	C	1.69	544.4
291		H	C	2.27	558.4
292		H	C	2.3	558.4

中間物31

(3-溴-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇



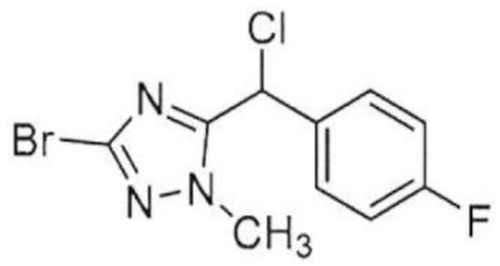
在-78℃下向3,5-二溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(1.0 g，4.15 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，1.66 mL，4.15 mmol)。

攪拌反應混合物20分鐘，在-78℃下添加4-氟苯甲醛(0.515 g，4.15 mmol)且在室溫下攪拌30分鐘。藉由添加飽和氯化銨水溶液(25 mL)淬滅反應。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取反應混合物且經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，使用矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到3-溴-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(950 mg，80%產率)。LCMS：*m/z*，286.0 $[M+2]^+$；滯留時間1.09分鐘；LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0387】

中間物32

3-溴-5-(氯(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑



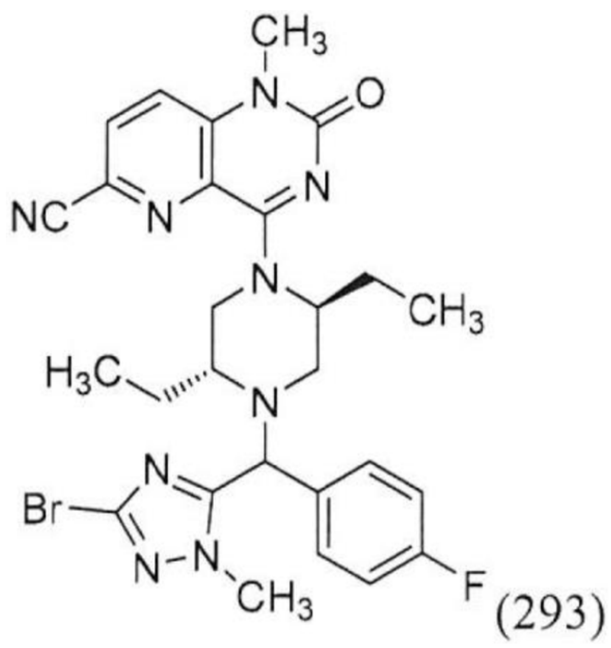
在0℃ 下 向(3-溴-1-甲 基-1*H*-1,2,4-三 唑-5-基)(4-氟 苯 基)甲 醇(200 mg，0.7 mmol)於無水DCM (3.0 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.37 mL，2.1 mmol)及甲磺醯氯(0.07 mL，0.84 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。藉由添加水(5 ml)淬滅反應。用DCM (1×100 mL)萃取粗物質，用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到呈棕色半固體之3-溴-5-(氯(4-氟苯基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(200 mg，94%產率)。LCMS：*m/z*，304.0 [M +2]；滯留時間1.56分鐘；LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM

NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0388】

實例293

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-溴-1-甲 基-1H-1,2,4-三 唑-5-基)(4-氟 苯 基)甲 基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(293)

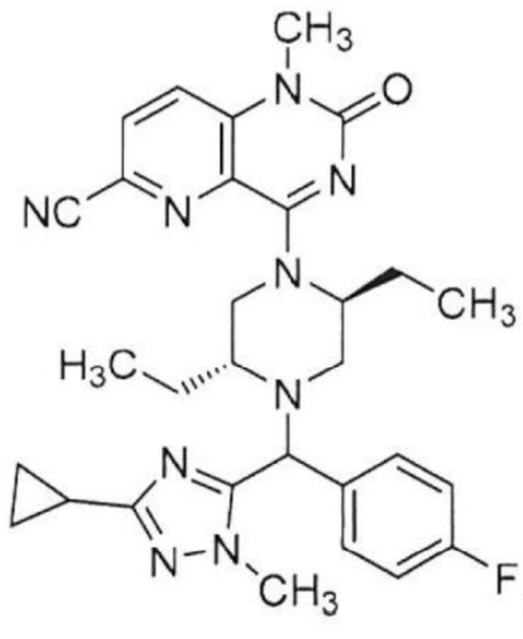
向3-溴-5-(氯(4-氟 苯 基)甲 基)-1-甲 基-1*H*-1,2,4-三 唑(120 mg，0.39 mmol)、4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (208 mg，0.473 mmol)於乙腈(6.0 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.21 mL，1.18 mmol)。在85℃下加熱反應混合物3小時且隨後冷卻至室溫。在減壓下移除揮發物，得到粗產物，藉由矽膠(12 g)層析使用0-10%甲醇/氯仿作為溶離劑將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到4-((2*S*,5*R*)-4-((3-溴-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲 腈(120 mg，51%產 率)。LCMS：*m/z* ，594.3 $[M+H]^+$；滯 留 時 間 1.70分鐘；LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，

1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0389】

實例294及295

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-環丙基-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(294-295)

用氬氣吹掃4-((2S,5R)-4-((3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(70 mg，0.12 mmol)、環丙基硼酸(10.11 mg，0.118 mmol)及Cs_2CO_3 (115 mg，0.35 mmol)於無水二噁烷(2.0 mL)中之溶液10分鐘。添加$PdCl_2$(*dppf*)-CH_2Cl_2加合物(9.62 mg，0.01 mmol)。用氬氣吹掃反應混合物再5分鐘且在120℃下加熱6小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除揮發物，得到粗產物，其使用製備型對掌性LCMS純化。HPLC方法：管柱：XBridge C18 (19×150 mm，5 μm)；移動相A：水:乙腈(95:5)；移動相B：水:乙腈(5:95)；15-47%歷經25分鐘，隨後在100% B

下保持5分鐘；流動：15 mL/min；在減壓下濃縮溶離份且自(EtOH/H_2O，1:5)凍乾，得到實例294及295。

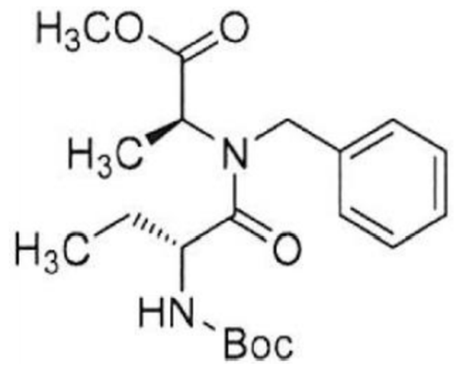
【0390】實　例294：(13　mg，19%產　率)；LCMS：*m/z*，556.6 $[M+H]^+$；rt 1.85分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50x2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.31-8.18 (m, 1H), 8.06-7.93 (m, 1H), 7.69-7.54 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.97-5.35 (m, 1H), 5.1 (s, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.62 (ddd, *J* = 1.3, 2.0, 14.2 Hz, 2H), 2.22-1.75 (m, 3H), 1.52-1.30 (m, 2H), 0.87 (dd, *J* = 2.9, 8.3 Hz, 2H), 0.80-0.57 (m, 9H)。

【0391】實　例295：(21　mg，30%產　率)；LCMS：*m/z*，556.4 $[M+H]^+$；rt 1.85分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.76-7.62 (m, 2H), 7.31-7.17 (m, 2H), 5.96-5.32 (m, 1H), 5.29-4.81 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.77 (br s, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.31-2.00 (m, 3H), 1.95-1.69 (m, 2H), 1.62-1.33 (m, 2H), 0.94-0.58 (m, 10H)。

【0392】

中間物33

N-*苯甲基*-N-((*R*)-2-((*第三丁氧基羰基*)胺基)丁醯基)-L-丙胺酸甲酯

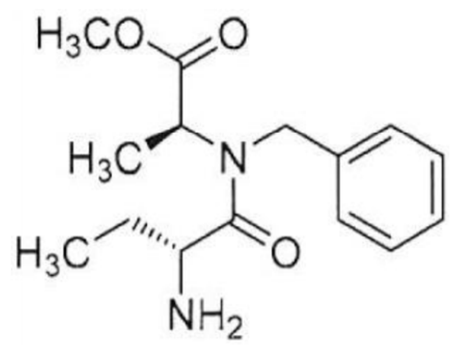


在室溫下向(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸(6.31 g，31.0 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (8.85 g，23.29 mmol)、DIPEA (8.13 mL，46.6 mmol)及苯甲基-L-丙胺酸甲酯(3 g，15.52 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取反應混合物，經合併有機層用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用30% EtOAc/石油醚將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到經純化*N*-苯甲基-*N*-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁醯基)-*L*-丙胺酸甲酯(5g，13.21 mmol，85%產率)。LCMS：*m/z* = 379.4 $[M+H]^+$；滯留時間1.80分鐘。LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0393】

中間物34

N-((*R*)-2-胺基丁醯基)-*N*-苯甲基-*L*-丙胺酸甲酯

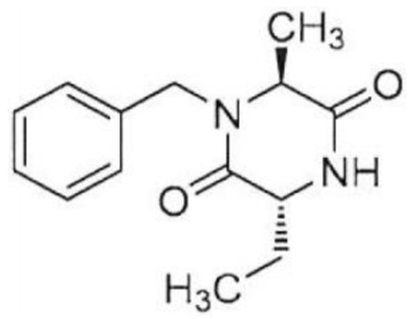


在0℃下向N-苯甲基-N-((R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁醯基)-L-丙胺酸甲酯(5 g，13.21 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (15.27mL，198mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物且用1:1乙醚及石油醚洗滌粗產物，且在高真空下乾燥，得到*N*-((*R*)-2-胺基丁醯基)-*N*-苯甲基-*L*-丙胺酸甲酯，TFA (5g，10.96 mmol，83%產率))。LCMS：*m/z* = 279.3 $[M+H]^+$；滯留時間0.96分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0394】

中間物35

(3*R*,6*S*)-1-苯甲基-3-乙基-6-甲基哌啡-2,5-二酮



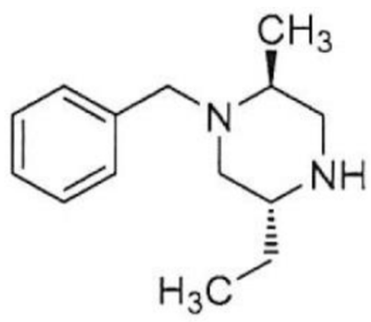
將*N*-((*R*)-2-胺基丁醯基)-N-苯甲基-L-丙胺酸甲酯，TFA (5 g，12.74 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液在65℃下回流隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且在高真空下乾燥，得到(3*R*,6*S*)-1-苯甲基-3-乙基-6-甲基哌啡-2,5-二酮(2.5 g，10.15 mmol，80%產率)。LCMS：*m/z* = 247.3 $[M+H]^+$；滯留時間0.46分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之

UV。

【0395】

中間物36

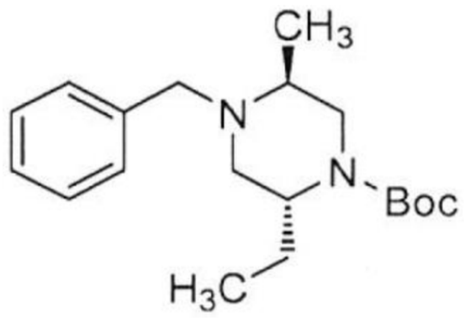
(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌啡



【0396】在0℃下向(*3R,6S*)-1-苯甲基-3-乙基-6-甲基哌啡-2,5-二酮(2.5 g，10.15 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加1 M硼烷四氫呋喃複合物(50.7 mL，50.7 mmol)於THF中之溶液。使混合物回流隔夜且冷卻。藉由添加甲醇緩慢淬滅反應。向此反應混合物中添加濃HCl (0.5 mL)且回流3小時，冷卻且在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DCM中且用$NaHCO_3$飽和水溶液、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌啡(2.0 g，7.33 mmol，72.2%產率)。LCMS：*m/z* = 219.2 $[M+H]^+$；滯留時間0.33分鐘。管柱：Kinetex XB-C18 (75×3 mm，2.6 μm)移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(2:98)。

中間物37

(*2R,5S*)-4-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯



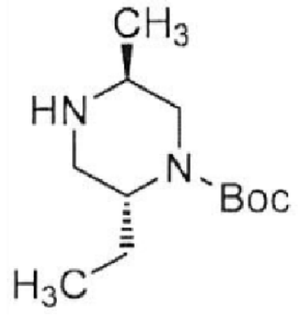
在室溫下向(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌啡(2.3 g，10.53 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (2.202 mL，15.80 mmol)、Boc-酐(2.446 mL，10.53 mmol)。攪拌反應混合物3小時。用水淬滅反

應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取反應混合物，經合併有機層用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用40% EtOAc/石油醚將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到經純化(2*R*,5*S*)-4-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(2 g，5.53 mmol，52.5%產率)。LCMS：*m/z* = 319.4 $[M+H]^+$；滯留時間1.69分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0397】

中間物38

(2R,5S)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯



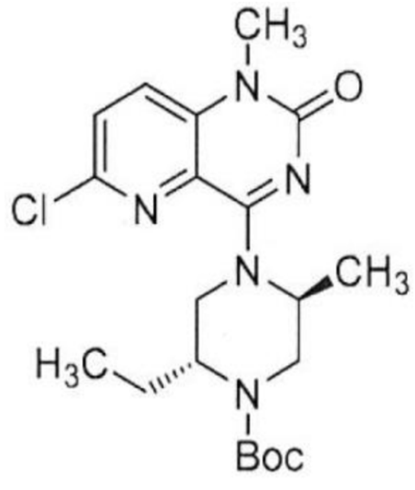
在100 mL高壓釜中，在室溫下用氮氣吹掃(2R,5S)-4-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(2.1g，6.59 mmol)於甲醇(5 mL)及乙酸(0.413 mL，7.22 mmol)中之溶液。添加鈀/碳(0.211 g，1.978 mmol，10% w/w)且將反應混合物抽成真空。將反應混合物置放在氫氣下且在氫氣下攪拌隔夜。經由矽藻土®床過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。在高真空下乾燥產物，得到(2*R*,5*S*)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯，AcOH (1.5 g，5.20 mmol，79%產率)。LCMS：*m/z* = 229.2 $[M+H]^+$；滯留時間0.90分鐘。管柱：Kinetex XB-C18 (75×3 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈

(2:98)。

【0398】

中間物39

(2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,5-啶啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯



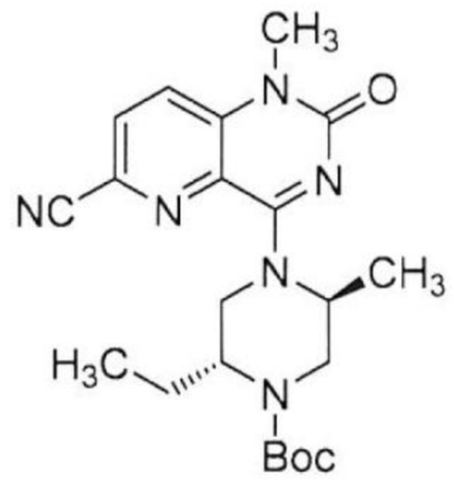
在室溫下向*(2R,5S)*-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.6 g，2.63 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.37 mL，7.88 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(0.907 g，3.94 mmol)。在85℃下加熱反應混合物6小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到粗產物，使用矽膠管柱層析(60-70% EtOAc/石油醚)將其純化，得到*(2R,5S)*-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,5-啶啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.5g，0.797 mmol，30.3%產率)。LCMS：*m/z* = 422.3 $[M+H]^+$；rt 1.76分鐘。LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在2200 nm之UV。

【0399】

中間物40

(2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-

基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯

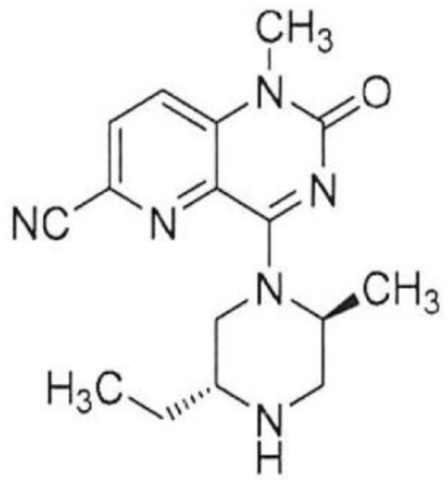


向(2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-1,5-啶啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.55 g，1.304 mmol)於NMP (2 mL)中之攪拌溶液中添加dppf (0.145 g，0.261 mmol)、鋅(0.085 g，1.304 mmol)及氰化鋅(0.306 g，2.61 mmol)。使反應混合物脫氣5分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$ (0.119 g，0.130 mmol)且在90℃下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土®墊過濾。用水、鹽水洗滌濾液，且有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物，其使用矽膠層析(70-80% EtOAc/石油醚)純化，得到*(2R,5S)*-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.3g，0.473 mmol，36.3%產率)。LCMS：*m/z* = 413.1 $[M+H]^+$；rt 1.50分鐘。LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在110 nm下之UV)。

【0400】

中間物41

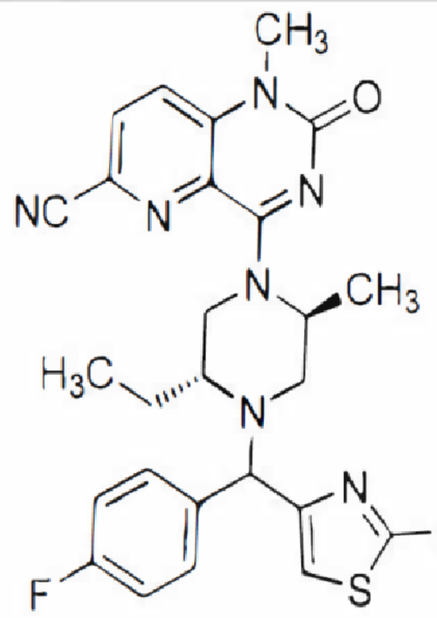
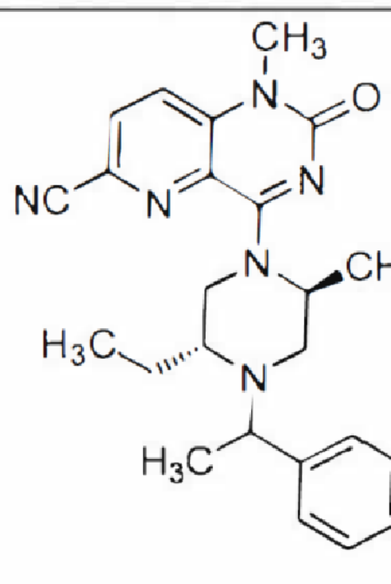
4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

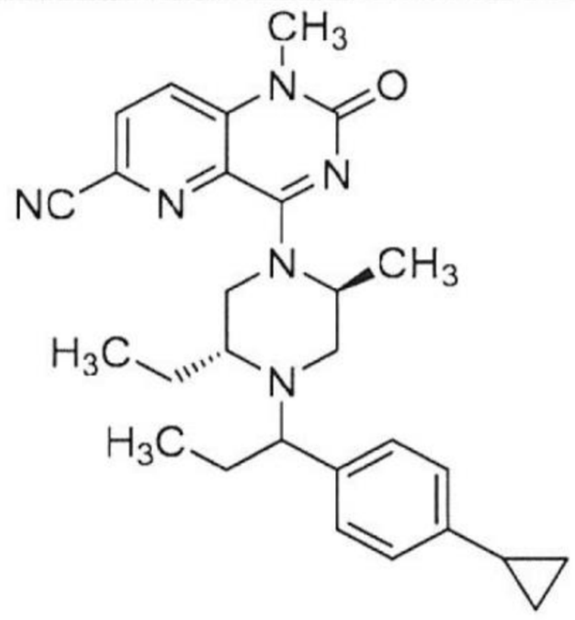
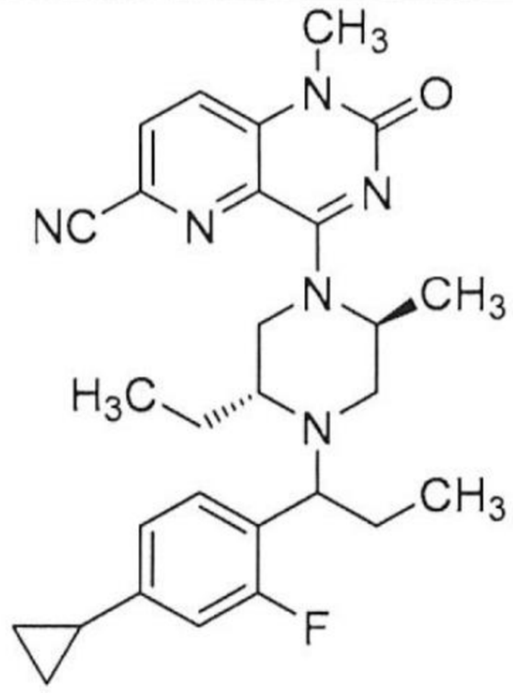
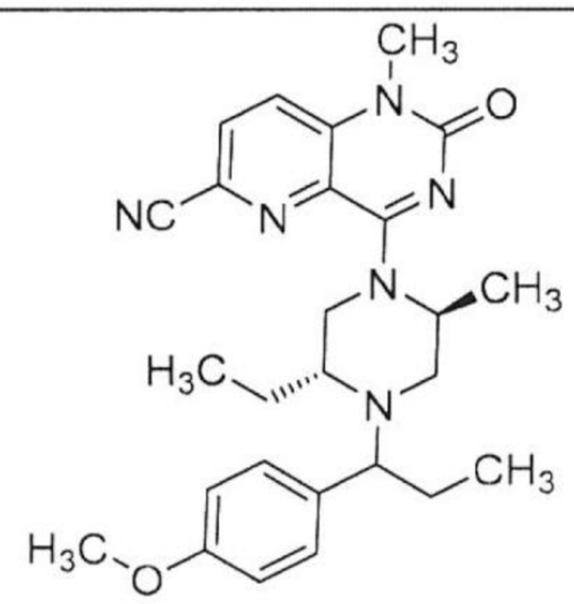
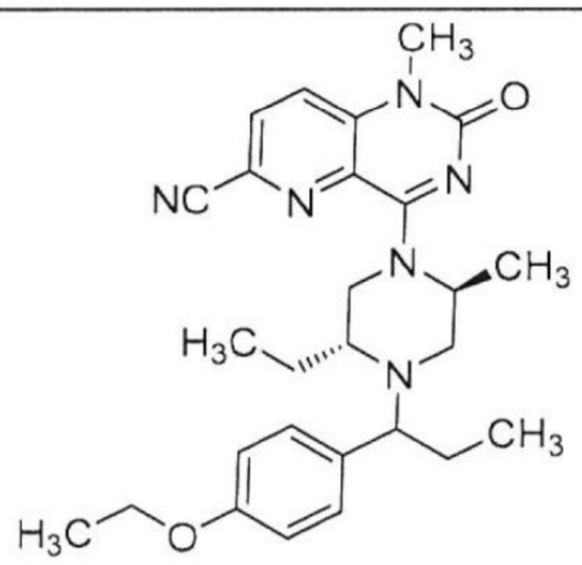


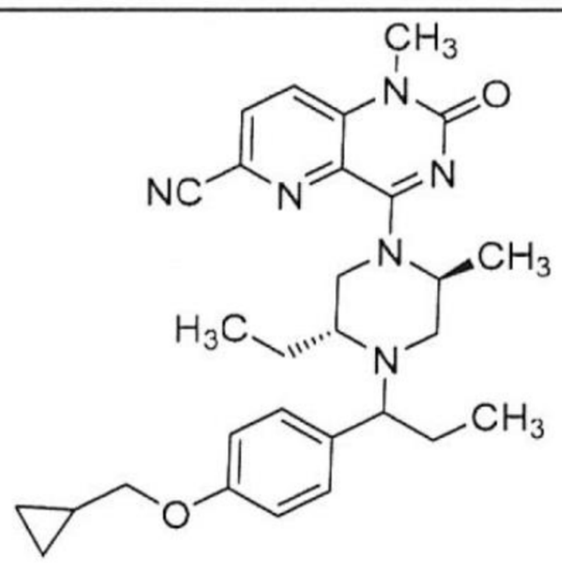
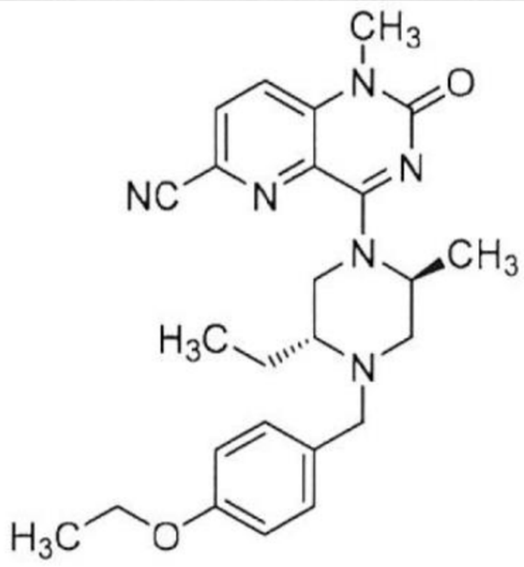
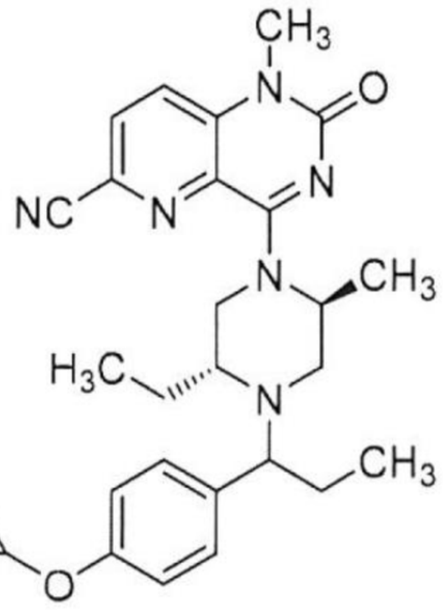
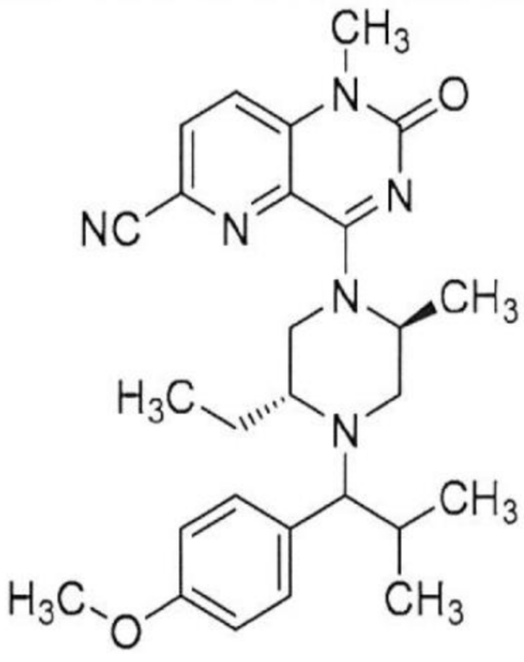
在室溫下向(2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.2 g，0.485 mmol)於無水DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.560 mL，7.27 mmol)。攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑，得到呈TFA鹽之4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(0.15 g，0.392 mmol，81%產率)。LCMS：*m/z* = 313.1 $[M+H]^+$；rt 0.63分鐘。LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在110 nm下之UV)。

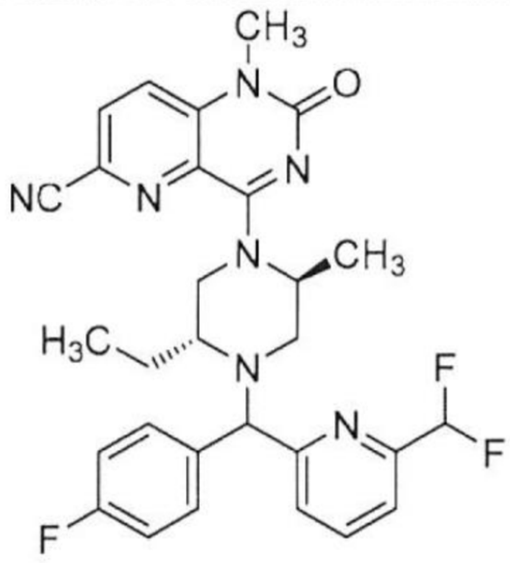
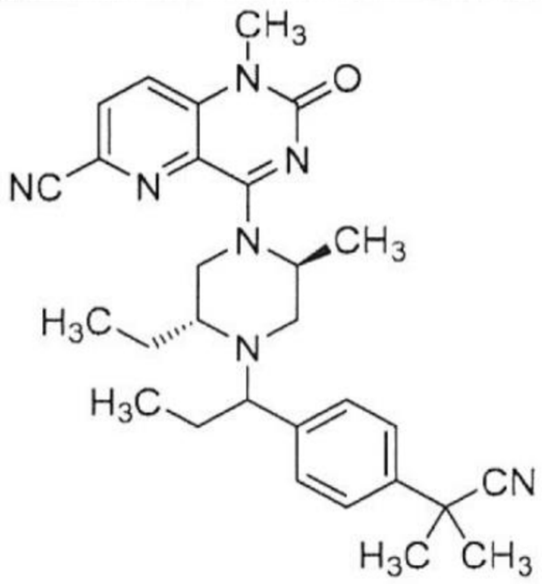
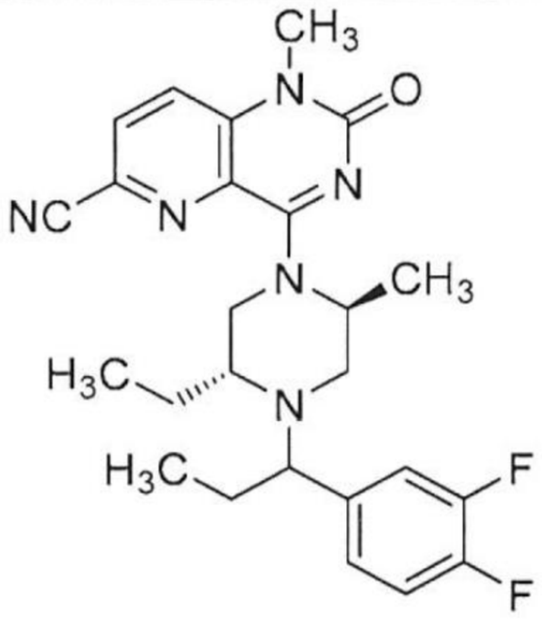
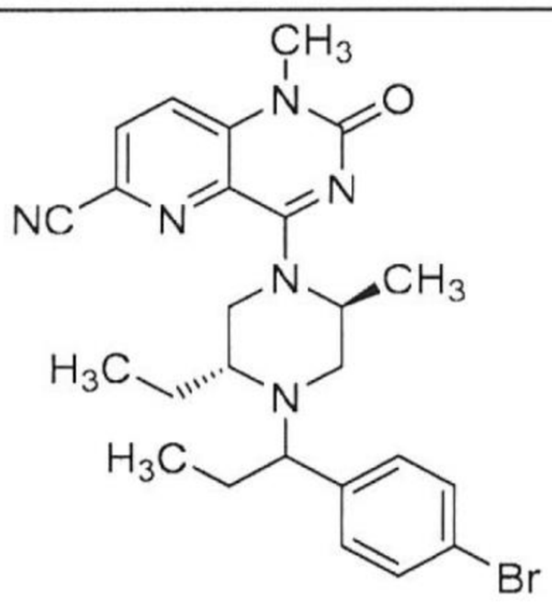
【0401】表11中之實例根據實例152至153中所述之通用程序，使用適當的二苯甲基/經α取代之苯甲基/苯甲基鹵化物來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

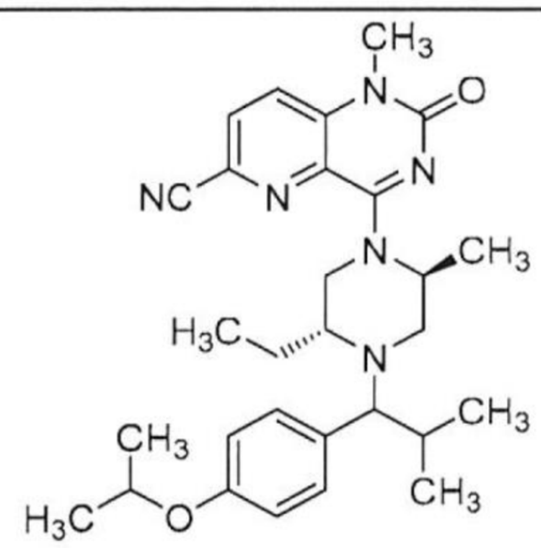
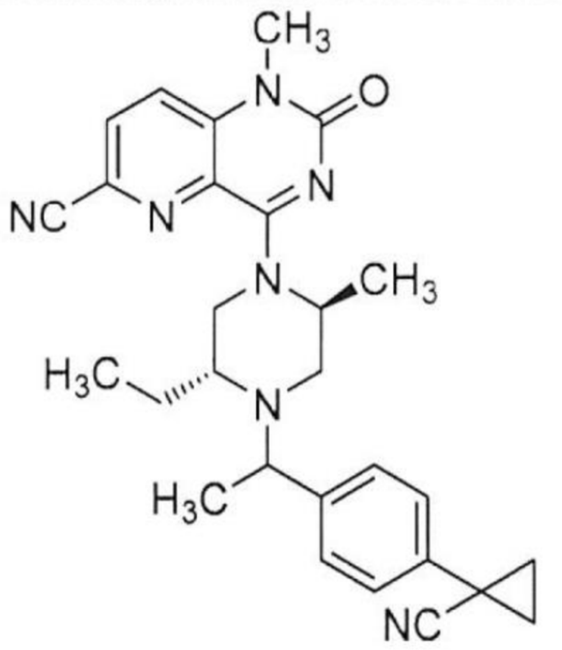
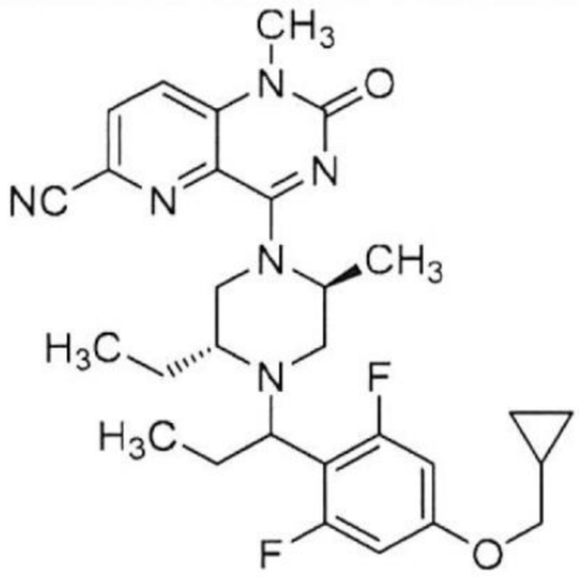
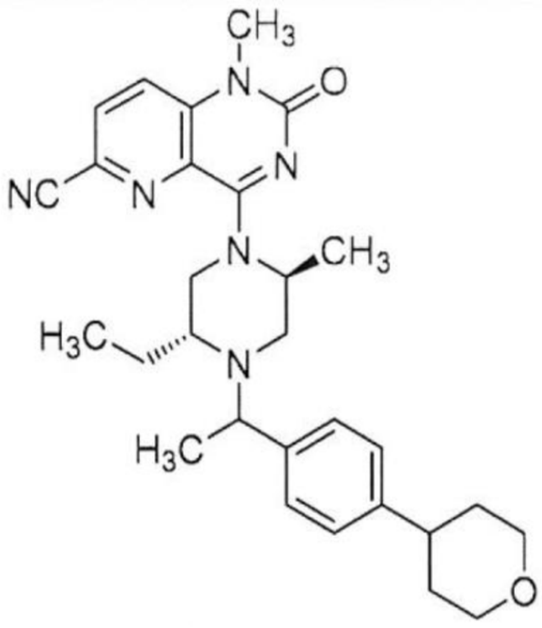
表11

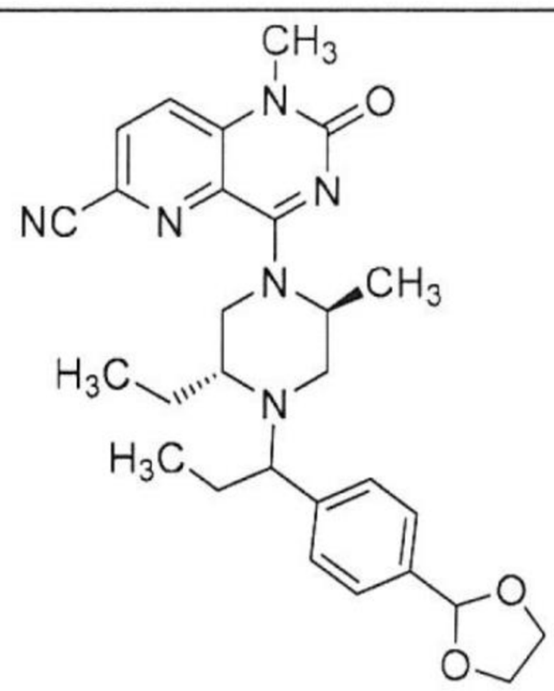
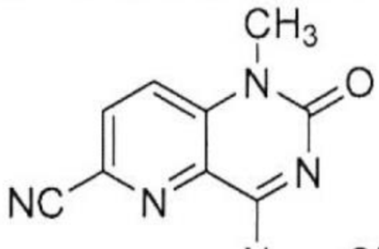
實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$	偶合方法
296		H	C	2.27	572.3	A
297		H	C	2.28	572.3	
298		H	C	1.753	488.3	B
299		H	C	1.833	488.3	B

300		H	C	2.46	471.3	B
301		H	C	2.53	471.3	B
302		H	C	2.45	489.3	B
303		H	C	2.52	489.3	B
304		H	C	2.146	461.3	B
305		H	C	2.23	461.3	B
306		H	C	2.29	475.3	B
307		H	C	2.36	475.3	B

308		H	F	1.73	500.9	B
309		H	F	1.6	500.9	B
310		H	C	2.07	447.3	B
311		H	C	2.33	487.2	B
312		H	C	2.40	487.2	B
313		H	C	2.35	475.3	B
314		H	C	2.26	475.4	B

315		H	C	2.092	548.3	A
316		H	C	2.087	548.3	A
317		H	C	2.145	498.3	B
318		H	C	2.22	498.3	B
319		H	C	2.28	467.3	B
320		H	C	2.34	467.3	B
321		H	C	2.464	511.2	B
322		H	C	2.521	511.2	B

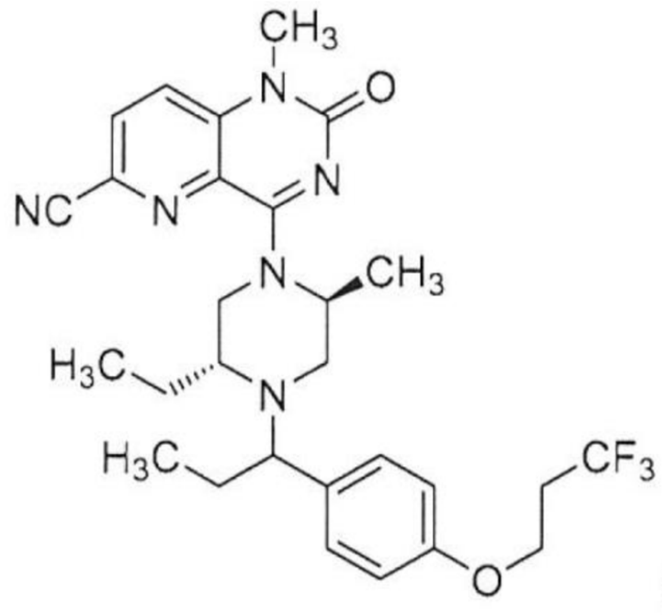
323		H	C	2.60	503.4	B
324		H	C	2.64	503.3	B
325		H	C	2.085	482.3	B
326		H	C	2.159	482.4	B
327		H	C	2.54	537.3	B
328		H	C	2.59	537.3	B
329		H	C	2.17	501.3	B
330		H	C	2.09	501.3	B

331		H	F	1.37	503.21	B
332		H	F	1.36	503.15	B
333		H	F	1.65	489.16	B
334		H	F	1.57	489.22	B

【0402】

實例335及336

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(335-336)

用氬氣沖洗4-((2S,5R)-4-(1-(4-溴苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(100 mg，0.20 mmol)、3,3,3-三氟丙-1-醇(45 mg，0.39 mmol)、Cs_2CO_3 (192 mg，0.59 mmol)、2-二-第三丁基膦-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二

苯，97% (9.20 mg，0.02 mmol)於甲苯(5 mL)持續10分鐘。隨後，添加$Pd_2(dba)_3$ (9 mg，9.81 μmol)。密封反應容器且在110℃下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土®墊過濾，用過量10% MeOH/DCM (20 mL)洗滌且在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，其藉由急驟層析(3% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到以下之非對映異構混合物4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈。使用製備型HPLC進一步純化非對映異構混合物(對掌性分離方法：管柱：Gemini NX (250×21.2 mm，5 μm)；移動相A = 10 mm乙酸銨/MeOH；移動相B=乙腈；流動20 mL/min。梯度：10-90% B歷經20分鐘)。在減壓下濃縮溶離份且自(EtOH/H_2O，1:5)凍乾，得到實例335及336。

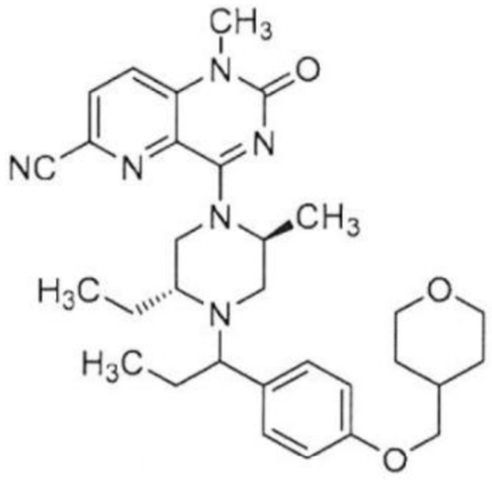
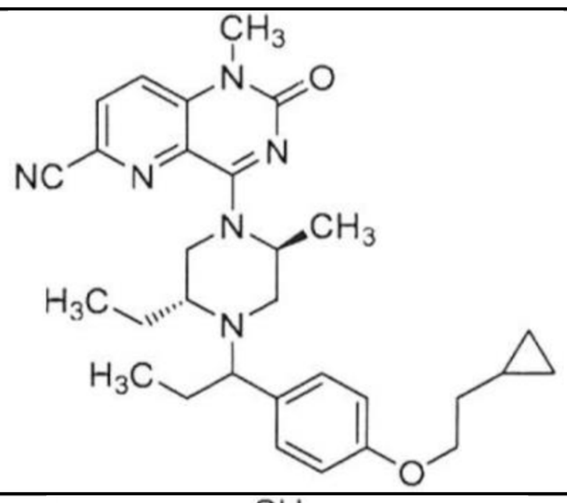
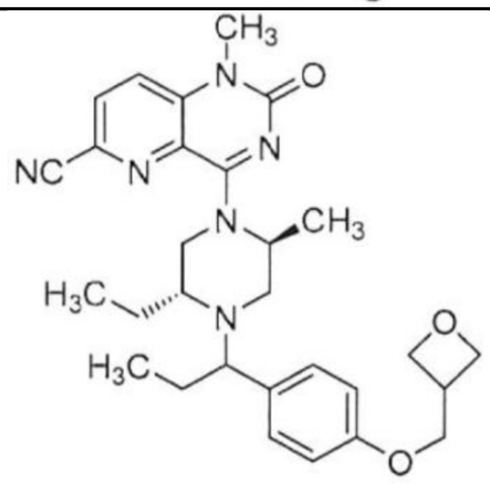
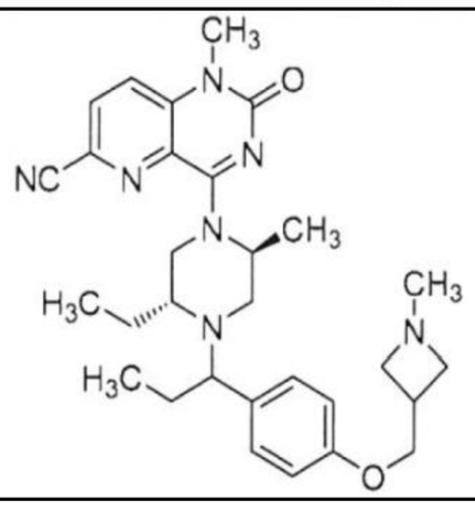
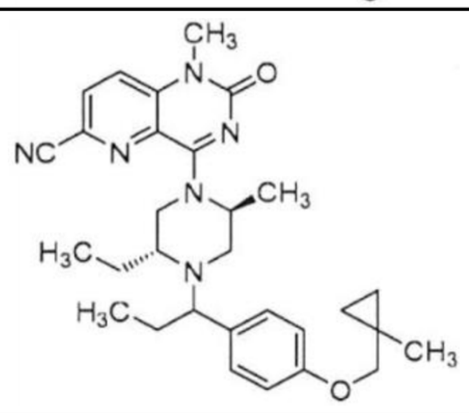
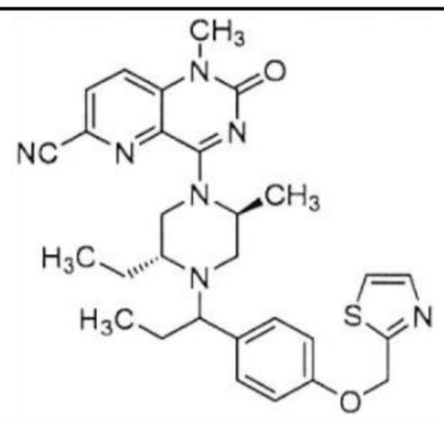
【0403】實　例335　(18　mg，16%產　率)。LCMS：*m/z*，543.3 $[M+H]^+$；rt 2.03分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.26-8.16 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 5.95-5.55 (m, 1H), 5.04-4.81 (m, 1H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 5H), 2.91-2.69 (m, 3H), 1.91-1.20 (m, 9H), 0.76-0.56 (m, 6H)。

【0404】實　例336　(14　mg，13%產　率)。LCMS：*m/z*，543.3 $[M+H]^+$；rt 2.09分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM

甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.31-8.17 (m, 1H), 8.08-7.91 (m, 1H), 7.26 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.16-5.36 (m, 1H), 5.04-4.75 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.61-1.41 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 3H), 0.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0405】表12中之實例根據實例335及336中所述之通用程序，使用適當醇及4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-溴苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

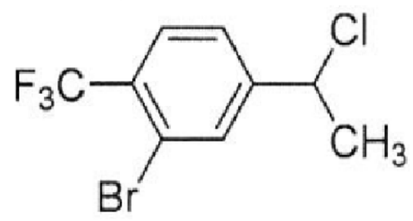
表12

實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
337		H	E	1.74	545.4
338		H	E	1.83	545.4
339		H	E	2.22	515.4
340		H	E	2.28	515.4
341		H	E	1.38	517.4
342		H	E	1.38	518.4
343		H	E	2.5	530.4
344		H	E	2.68	530.4
345		H	E	2.27	515.4
346		H	E	2.27	515.3
347		H	E	1.65	544.3
348		H	E	1.61	544.3

【0406】

中間物42

2-溴-4-(1-氯乙基)-1-(三氟甲基)苯

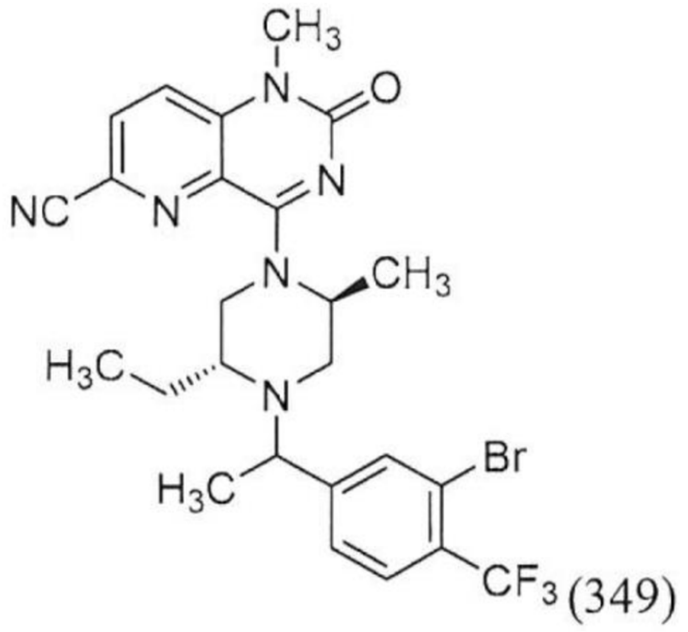


在0℃下向1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(600 mg，2.23 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中緩慢添加亞硫醯氯(0.16 mL，2.23 mmol)。攪拌反應混合物10分鐘，且隨後使其歷經16小時達到室溫。在減壓下濃縮反應混合物，得到2-溴-4-(1-氯乙基)-1-(三氟甲基)苯(640 mg，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.78 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 1.36 (d , *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0407】

實例349

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



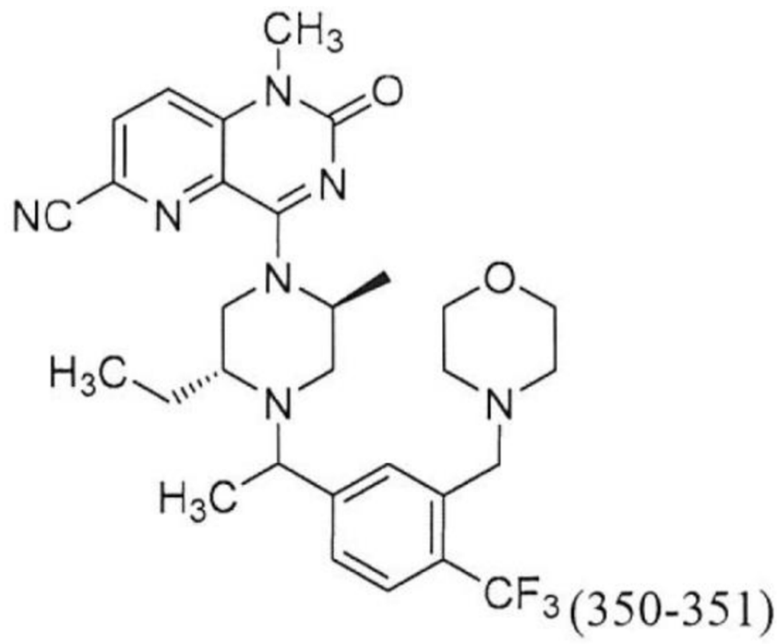
向4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (600 mg，1.41 mmol)、2-溴-4-(1-氯乙基)-1-(三氟甲基)苯(809 mg，2.81 mmol)、碘化鈉(211 mg，1.41 mmol)於乙腈(6.0 mL)中之攪拌懸浮液添加DIPEA (0.74 mL，4.22 mmol)。攪

拌反應混合物5分鐘。將反應混合物加熱至85℃且維持3小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，藉由矽膠(24 g)管柱層析使用0-10%甲醇/氯仿作為溶離劑將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(750 mg，80%產率)。LCMS：*m/z*，563.2 $[M+H]^+$；滯留時間2.12分鐘；LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0408】

實例350及351

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-((N-嗎啉基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(350-351)

用氬氣吹掃4-((2S,5R)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(50 mg，0.09 mmol)、三氟((N-嗎啉基)甲基)硼酸酯(17.88 mg，0.106 mmol)、Cs_2CO_3 (87 mg，0.27 mmol)於THF (1.0 mL)及水(0.1 mL)之懸浮液持續10分鐘，接著添加XPhos (8.46 mg，0.02 mmol)及$Pd(OAc)_2$

(1.992 mg，8.87 μmol)。用氬氣吹掃反應混合物5分鐘。將反應混合物加熱至85℃且維持16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，其藉由製備型SFC純化。SFC方法：管柱：ChiralCel OJ-H (250×21 mm，5 μm)；移動相：90% CO_2/ 10%共溶劑0.2% DEA/甲醇，流動：100 g/min；偵測波長：230 nm。實例350：分離1：第一溶離峰，rt=2.69分鐘。實例351：分離2：第二溶離峰，rt=4.03 min。

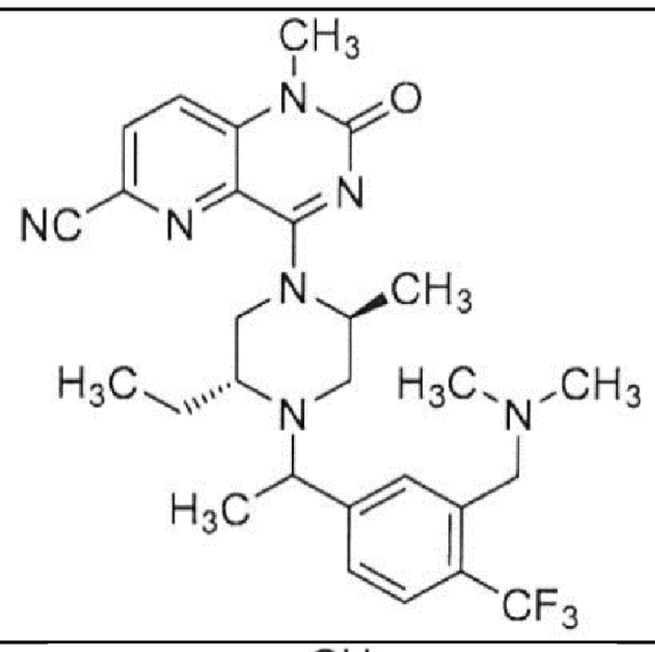
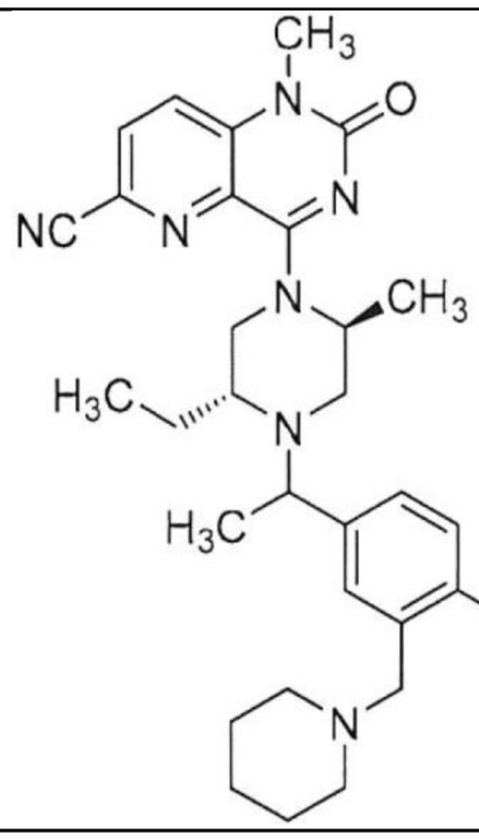
【0409】實 例350：(20.6 mg，39%產 率)；LCMS：*m/z*，584.2 $[M+H]^+$；rt 2.32分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) =8.38-8.13 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (br d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.51-7.37 (m, 1H), 5.86-5.61 (m, 1H), 5.10-4.78 (m, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 1.7, 5.6, 6.9 Hz, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 3H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.64-1.34 (m, 3H), 1.29 (br dd, *J* = 1.8, 4.8 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 7H), 0.69 (br t, *J* = 5.5 Hz, 3H)。

【0410】實 例351：(18.4 mg，35%產 率)；LCMS：*m/z*，584.2 $[M+H]^+$；rt 2.32分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50x2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.43-8.15 (m, 3H), 8.05-7.95 (m, 1H),

7.83 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 6.08-5.52 (m, 1H), 5.08-4.83 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.46-2.13 (m, 3H), 1.62-1.36 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.07-0.91 (m, 3H)。

【0411】表13中之實例根據實例350及351中所述之通用程序製備，用適當的三氟硼酸酯以合成順序取代氨。當合成得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。

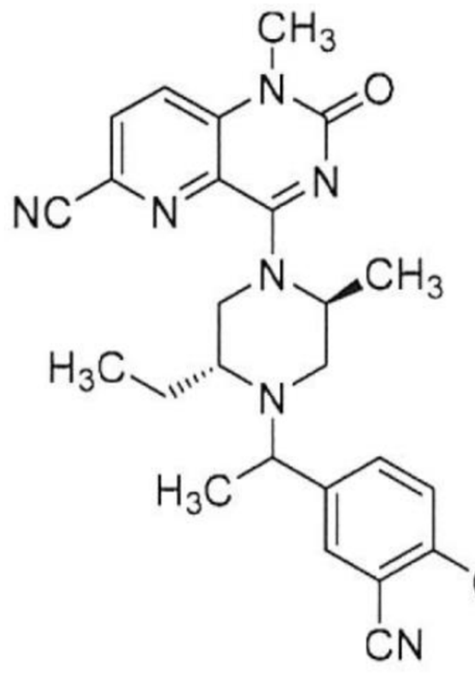
表13

實例編號	結構	立體-化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
352		H	C	2.32	542.4
353		H	C	2.37	542.4
354		H	C	2.73	582.3
355		H	C	2.77	582.3

【0412】

實例356及357

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-氰基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(356-357)

在室溫下向4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(50 mg，0.089 mmol)於DMF (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加氰化銅(I) (15.90 mg，0.177 mmol)。在130℃下加熱反應混合物16小時，冷卻且經由矽藻土®墊過濾，隨後用DCM洗滌矽藻土®墊。用水、鹽水洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由使用製備型SFC純化。SFC方法：管柱：Chiralpak IG (250×30 mm，5 μm)；移動相：65% CO_2/35%甲醇，80 g/min；偵測波長：230 nm。實例356：分離1：第一溶離峰，rt = 7.5 min，實例357：分離2：第二溶離峰，rt = 8.8分鐘。

【0413】實　例356：(1.7　mg，4%產　率)；LCMS：*m/z*，510.3 $[M+H]^+$；rt 2.14分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.26-8.20 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.03-7.93 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.97 (br d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.44

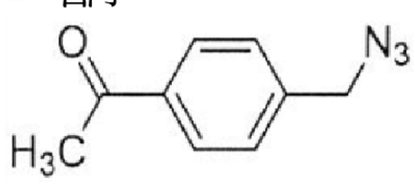
(s, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.59-1.35 (m, 6H), 1.33-1.28 (m, 4H), 1.24 (m, 2H), 0.80-0.68 (m, 3H)。

【0414】實　例357：(2.0　mg，4%產　率)；LCMS：*m/z*，510.3 $[M+H]^+$；rt 2.14分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.32-8.21 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.03-7.93 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.97 (br d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.59-1.35 (m, 6H), 1.33-1.28 (m, 4H), 1.24 (m, 2H), 01.00-0.98 (m, 3H)。

【0415】

中間物43

1-(4-(疊氮基甲基)苯基)乙-1-酮



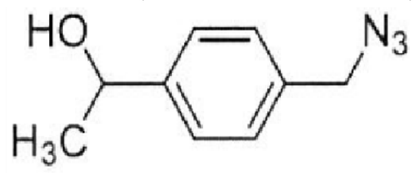
在室溫下向1-(4-(溴甲基)苯基)乙-1-酮(2 g，9.39 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.91 g，14.08 mmol)，且在80℃下加熱反應混合物12小時。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (2×50 mL)萃取，用冷水(2×100 mL)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析使用20-30% EtOAc/正己烷純化，得到1-(4-(疊氮基甲基)苯基)乙-1-酮(1.4 g，51%產率)。LCMS：*m/z*，176.1 $[M+H]^+$；rt 1.35分鐘。(LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相

B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)。

【0416】

中間物44

1-(4-(疊氮基甲基)苯基)乙-1-醇(外消旋體)

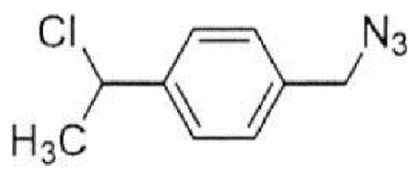


在0℃在氮氣下向1-(4-(疊氮基甲基)苯基)乙-1-酮(1.3 g，7.42 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中分兩份添加$NaBH_4$ (0.56 g，14.84 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。藉由添加NH_4Cl飽和水溶液淬滅反應，用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取且用水洗滌。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下蒸發，得到1-(4-(疊氮基甲基)苯基)乙-1-醇(1 g，62%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.34 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 5.27-5.12 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0417】

中間物45

1-(疊氮基甲基)-4-(1-氯乙基)苯(外消旋體)



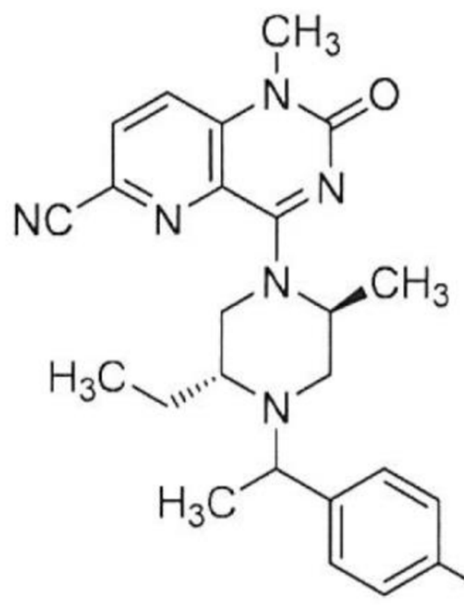
在0℃下向1-(4-(疊氮基甲基)苯基)乙-1-醇(0.6 g，3.39 mmol)於二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (1.25 mL，16.93 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在減壓下自反應混合物移除揮發物，與乙腈(2×10

mL)共蒸餾且乾燥，得到1-(疊氮基甲基)-4-(1-氯乙基)苯(0.5 g，75%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 5.46-5.29 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0418】

中間物46

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(疊氮基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(非對映異構混合物)



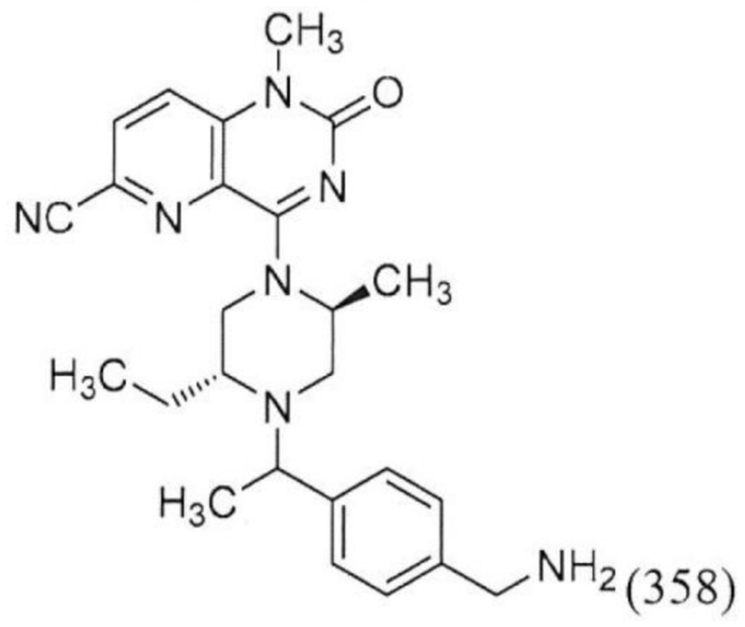
在室溫下向4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(0.6 g，1.921 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1 mL，5.76 mmol)、1-(疊氮基甲基)-4-(1-氯乙基)苯(0.56 g，2.88 mmol)及碘化鈉(0.29 g，1.92 mmol)。在80℃下加熱反應混合物12小時，且隨後冷卻至室溫。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用10-15% MeOH/DCM純化，得到4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(疊氮基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(0.5 g，0.944 mmol，49.1%產率)。LCMS：*m/z* ，472.2 $[M+H]^+$；rt：3.21及3.35分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm) 2.6 μm；移動相A：10 mM甲酸銨/0.1%甲

酸，移動相B：乙腈，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0419】

實例358

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(胺基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(非對映異構混合物)

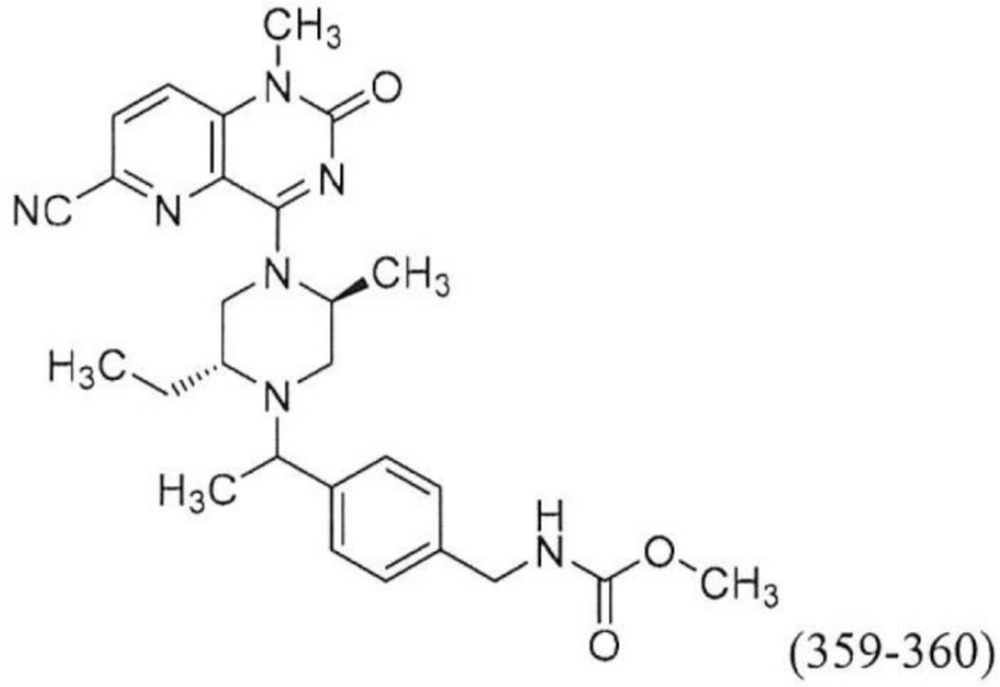


在室溫下向4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(疊氮基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(500 mg，1.060 mmol)於THF (6 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(556 mg，2.121 mmol)。在70℃下加熱反應混合物12小時，且隨後冷卻至室溫。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用8-10% MeOH/DCM純化，得到4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(胺基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(0.3 g，50%產率)。LCMS：*m/z*，446.4 $[M+H]^+$；rt：1.22及1.31分鐘。(LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0420】

實例359及360

(4-(1-((2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-基)乙基)苯甲基)胺基甲酸甲酯



(359-360)

使4-((2S,5R)-4-(1-(4-(胺基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(60 mg，0.14 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃且在氮氣下添加TEA (0.04 mL，0.269 mmol)，接著氯甲酸甲酯(0.02 mL，0.269 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。在減壓下移除揮發物，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化[方法：管柱：Sunfire C18 (150×19 mm，5 μm)；移動相A= 10 mM乙酸銨/水pH約4.5；移動相B= MeOH；梯度：50-80% B歷經22分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流動速率：19 mL/min]，在減壓下濃縮溶離份且自(EtOH/H_2O，1:5)凍乾，得到實例359及360。

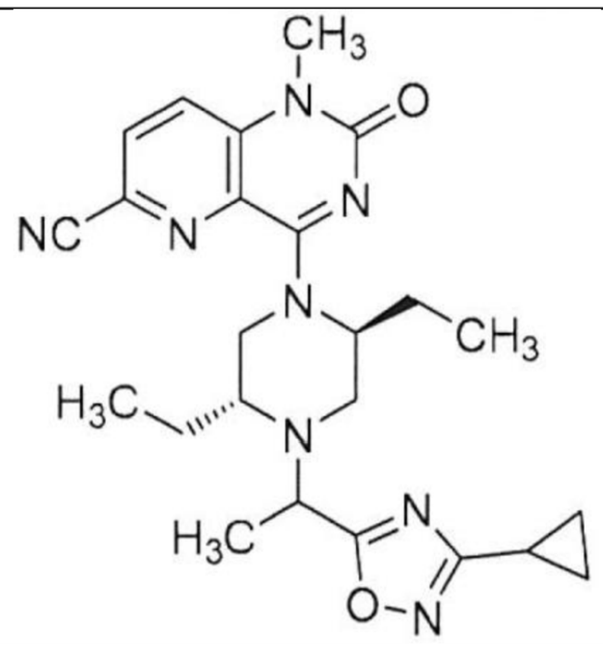
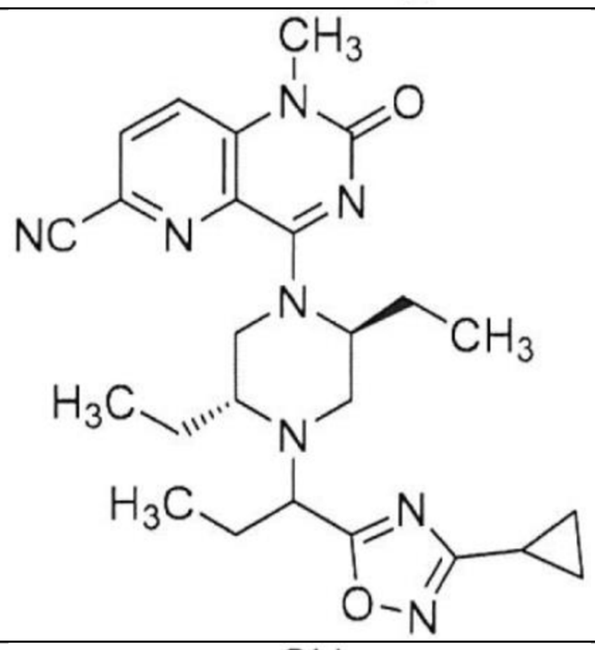
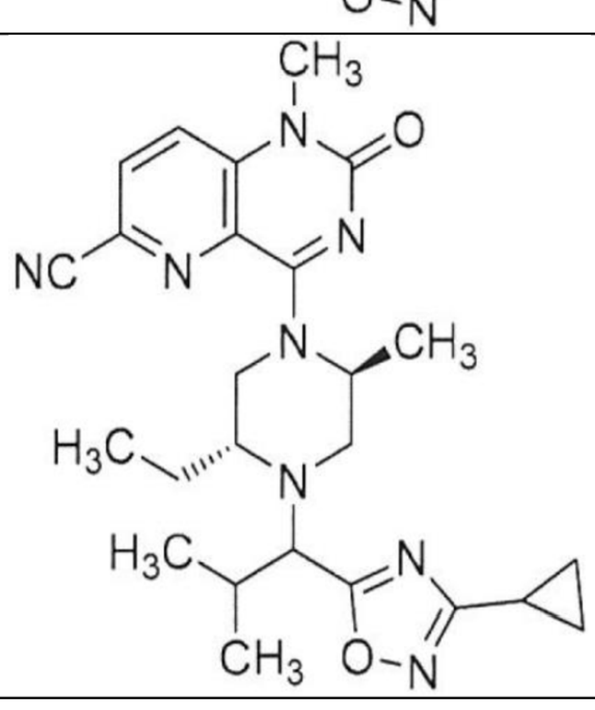
【0421】實　例359：(5　mg，7%產　率)，LCMS：*m/z*，504.2 (([M+H]$^+$；rt 1.14分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm) 2.6 μm；移動相A：10 mM甲酸銨/水(pH約3.3)，移動相B：乙腈，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27

℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.91-5.57 (m, 1H), 5.12-4.72 (m, 1H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 4H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.58-1.30 (m, 5H), 1.30-1.23 (m, 3H), 0.73-0.66 (m, 3H)。

【0422】實　例360：(5　mg，7%產　率)，LCMS：*m/z*，504.2 $[M+H]^+$；rt 1.22分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨/水(pH ~3.3)，移動相B：乙腈，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.31-8.17 (m, 1H), 8.04-7.92 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.34 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.13-5.35 (m, 1H), 5.16-4.75 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74-3.53 (m, 5H), 3.46-3.39 (m, 4H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 5H), 0.99 (br t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0423】根據實例110及111中所述之通用程序，使用適當哌啡製備表14中之實例。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

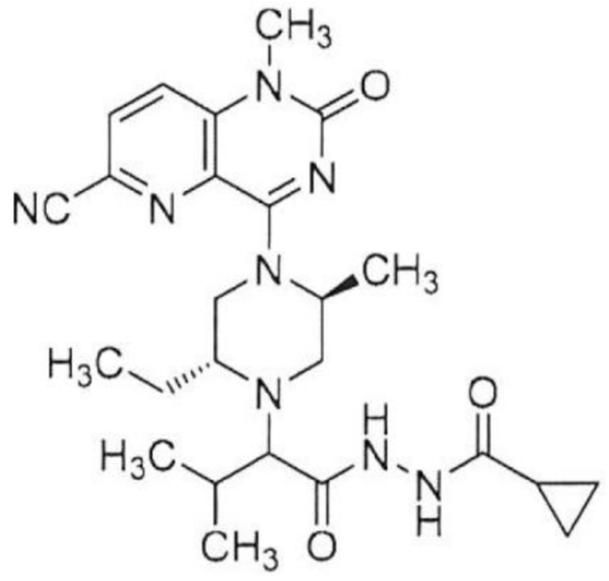
表14

實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
361		H	C	1.86	463.3
362		H	C	1.84	463.3
363		H	C	2.01	477.3
364		H	C	2.02	477.3
365		H	C	2.02	477.3
366		H	C	2.06	477.3

【0424】

中間物46

N'-(2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-基)-3-甲基丁醯基)環丙烷二胺脲

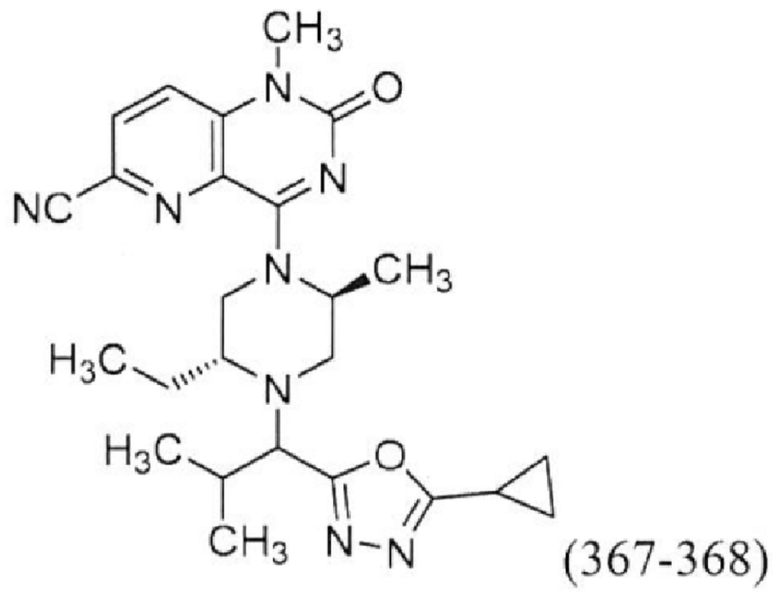


向2-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-基)-3-甲基丁酸(500 mg，1.21 mmol)於DMF (3 mL)之溶液中添加HATU (922 mg，2.42 mmol)及DIPEA (0.42 mL，2.42 mmol)。攪拌反應混合物10分鐘。之後，添加環丙烷二胺脲(182 mg，1.82 mmol)且繼續攪拌16小時。用冷水淬滅反應。反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物，藉由矽膠層析(12 g)使用0-10% MeOH/$CHCl_3$作為溶離劑將其純化。收集純溶離份且濃縮，得到*N*'-(2-((*2R,5S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-基)-3-甲基丁醯基)環丙烷二胺脲(350 mg，58%產率)。LCMS：*m/z* = 495.3 $[M+H]^+$；滯留時間1.05及1.11分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0425】

實例367及368

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(367-368)

向*N'*-(2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-基)-3-乙基丁醯基)環丙烷二胺脲(50 mg，0.1 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加$POCl_3$ (0.02 mL，0.20 mmol)。在80℃下加熱反應混合物16小時，冷卻，在減壓下濃縮。用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅反應。反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物，其藉由製備型HPLC純化。HPLC方法：管柱：XBridge C18 (19×50 mm，5 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨/水；移動相B：乙腈；梯度15-50% B歷經23分鐘，隨後在100 B下保持5分鐘，流動20 mL/min。

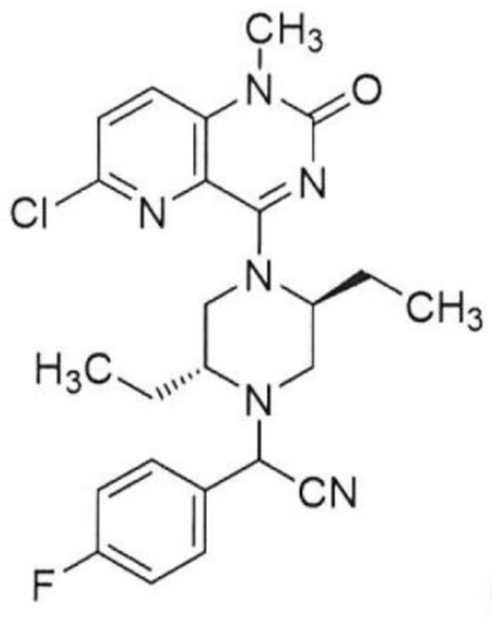
【0426】實例367：(第一溶離異構體，2 mg，2%產率)；LCMS：*m/z*，477.3 $[M+H]^+$；rt 1.82分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.12-5.79 (m, 1H), 5.01-4.76 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.37 (br d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.28-1.10 (m, 6H), 1.06-0.88 (m, 6H), 0.84-0.70 (m, 6H)。

【0427】實例368：(第二溶離異構體，1.8 mg，2%產率)；LCMS：*m/z*，477.3 $[M+H]^+$；rt 2.02分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.24 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.05-7.90 (m, 1H), 5.94-5.56 (m, 1H), 5.05-4.86 (m, 1H), 3.76-3.56 (m, 2H), 3.46- 3.41 (m, 3H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.22 (br dd, *J* = 4.5, 3.0 Hz, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.58-1.25 (m, 4H), 1.20 -1.02 (m, 6H), 1.00-0.81 (m, 6H), 0.72 (br d, *J* = 5.5 Hz, 3H)。

【0428】

實例369

2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈



(369)

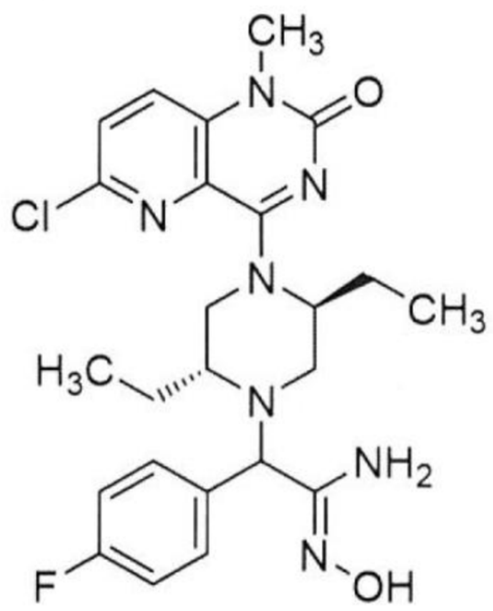
在室溫下向6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(0.85 g，2.53 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.33 mL，7.59 mmol)及2-溴-2-(4-氟苯基)乙腈(1.27 g，5.06 mmol)。將混合物在85℃下加熱16小時且隨後冷卻至室溫。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，其藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚)來

純化，得到2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈(550 mg，29%產率)。LCMS：m/z = 469.4 $[M+H]^+$；滯留時間0.92分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0429】

中間物47

(*Z*)-2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)-*N*'-羥基乙醯亞胺醯胺



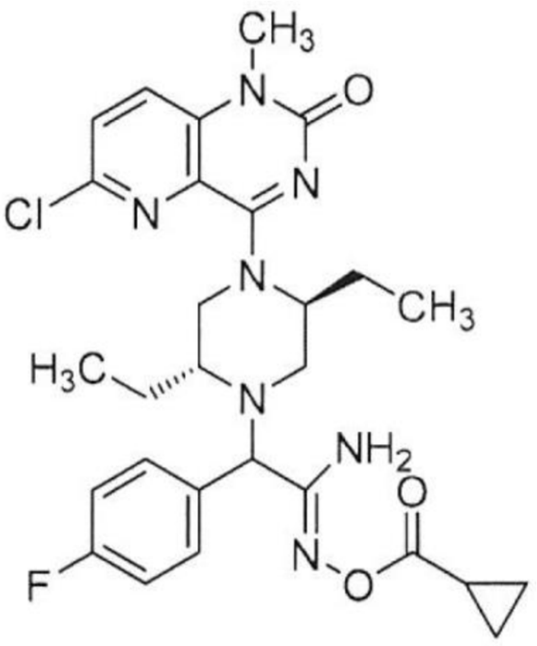
在室溫下向2-((*2R*,*5S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈(0.320 g，0.68 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加羥胺溶液(0.046 mL，0.751 mmol)且攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物，懸浮於水(10 mL)中且用EtOAc (2×10 mL)萃取。經Na_2SO_4乾燥經合併有機層且濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)-*N*-羥基乙醯亞胺醯胺(200 mg，43%產率)。LCMS：*m/z* = 502.2

$[M+H]^+$；滯留時間1.41分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0430】

中間物48

(*Z*)-2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-*N*'-((環丙烷羰基)氧基)-2-(4-氟苯基)乙醯亞胺醯胺



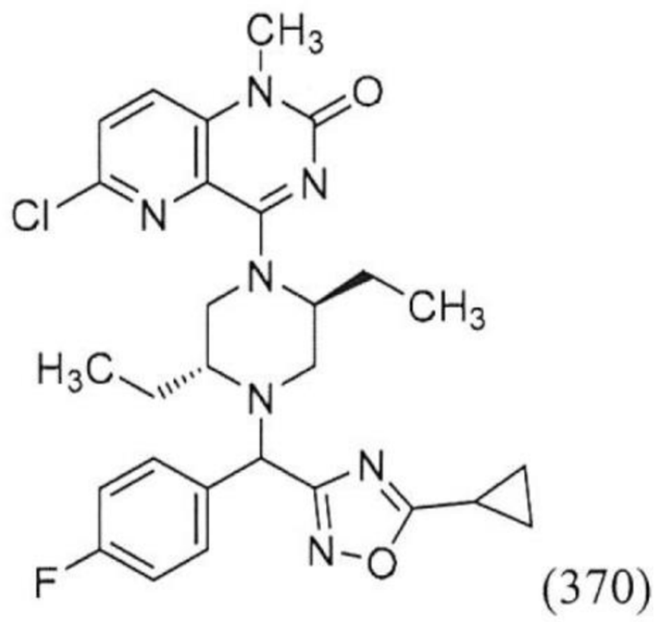
在室溫下向2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)-*N*-羥基乙醯亞胺醯胺(0.200 g，0.32 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.14 mL，0.97 mmol)、BOP (0.36 g，0.81 mmol)及環丙烷甲酸(0.034 g，0.39 mmol)。在攪拌2小時之後，用飽和氯化銨(5 mL)洗滌反應混合物且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗化合物*N*-((*E*)-2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)-1-(羥亞胺基)乙基)環丙烷甲醯胺(180 mg，69%產率)。LCMS：*m/z* = 570.2

$[M+H]^+$；滯留時間1.59及1.61分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0431】

實例370

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



(370)

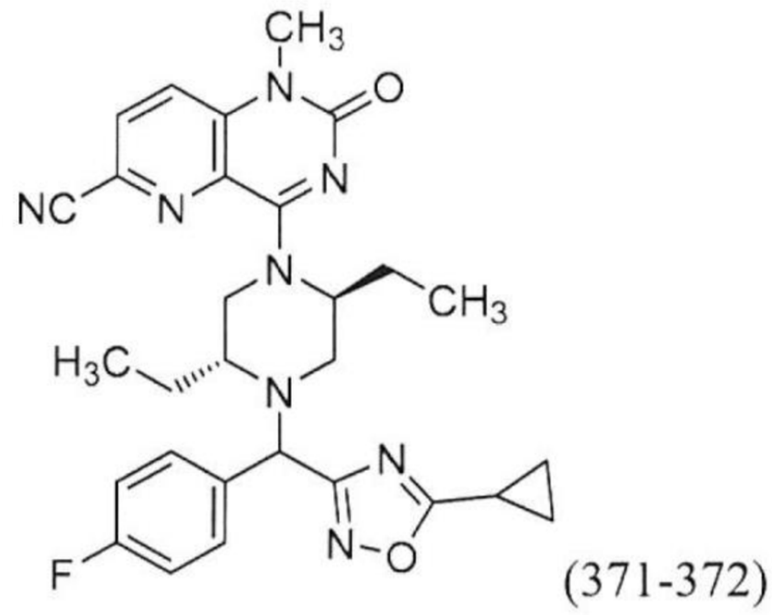
在室溫下向*N*-((E)-2-((2R,5S)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)-1-(羥亞胺基)乙基)環丙烷甲醯胺、TFA (0.180 g，0.263 mmol)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF (1.316 mL，1.316 mmol)。在65℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物達到室溫，用水(10 mL)洗滌且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。將有機層用鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且隨後在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠層析(10% MeOH/DCM作為溶離劑)來純化，得到6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(130 mg，58%產率)LCMS：*m/z* = 552.2 $[M+H]^+$；滯留時間2.04及2.06分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移

動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0432】

實例371及372

4-((2*S*,5*R*)-4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(371-372)

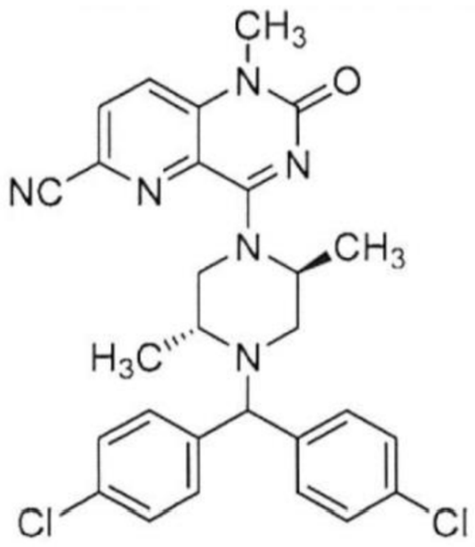
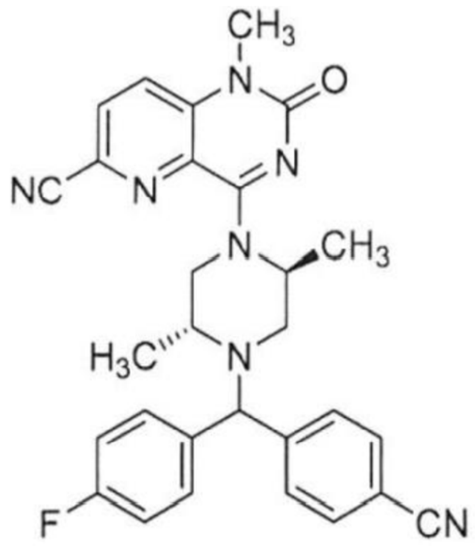
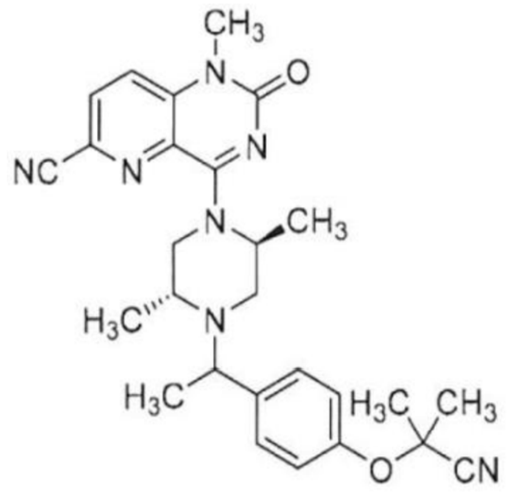
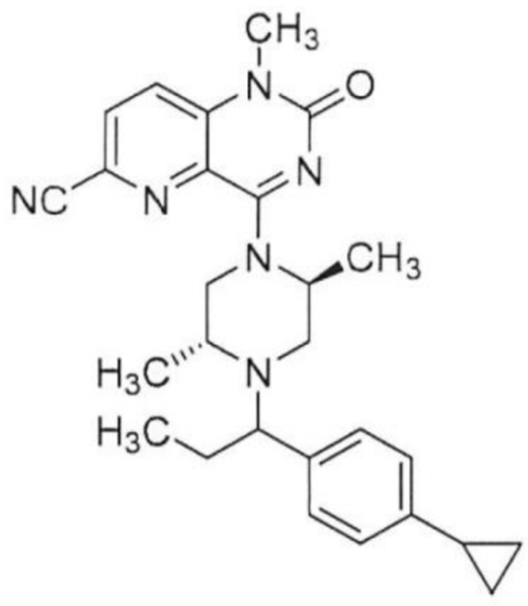
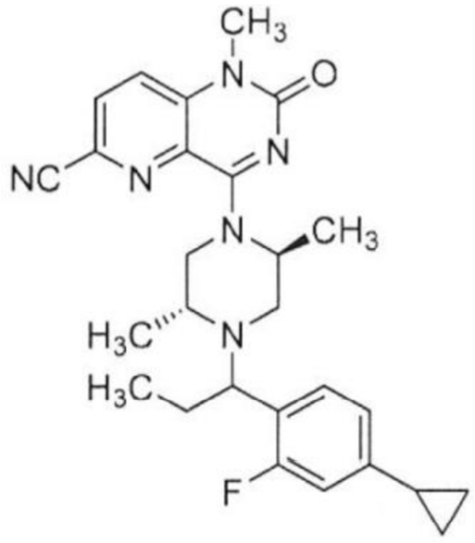
向6-氯-4-((2S,5R)-4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.06 g，0.11 mmol)於THF (3 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加氰化鋅(0.03 g，0.22 mmol)、t-BuXPhos (4.62 mg，10.87 mmol)。用氮氣沖洗反應混合物，隨後添加t-BuXPhos-Pd-G1 (0.043 mg，1.087 μmol)且再次用氮氣沖洗1分鐘。在40℃下加熱反應混合物16小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液(2 mL)及EtOAc (3 mL)處理。攪拌兩相混合物5分鐘。進一步用EtOAc (3×3 mL)萃取水層。經合併有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化。HPLC方法：管柱：Cellulose-2 (250×21 mm，5 μm)；移動相0.1% DEA/乙腈；流動：19 mL/min)。實例371：分離1：第一溶離峰，rt = 9.54分鐘。實例372：分離2：第二溶離峰，rt = 12.04分鐘。

【0433】實例371：(2.3 mg，4%產率)；LCMS：*m/z*，543.3 $[M+H]^+$；rt 2.13分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.16 (m, 1H), 8.04-7.92 (m, 1H), 7.70-7.56 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.99-5.25 (m, 1H), 5.02-4.80 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.12-1.40 (m, 3H), 1.23 (br s, 3H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.81-0.64 (m, 6H)，(2H埋在溶劑峰下)。

【0434】實　例372：(2.2　mg，4%產　率)；LCMS：*m/z*，543.3 $[M+H]^+$；rt 2.15分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.05-7.91 (m, 1H), 7.66 (br dd, *J* = 5.8, 8.3 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.92-5.31 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.97-4.81 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H), 2.08-1.70 (m, 1H), 1.57-1.35 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 2H), 1.17-0.98 (m, 3H), 0.92-0.76 (m, 4H), 0.74-0.55 (m, 3H)。

【0435】表15中之實例根據實例371及372中所述之通用程序，使用適當的二苯甲基/經α取代之苯甲基/苯甲基鹵化物來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

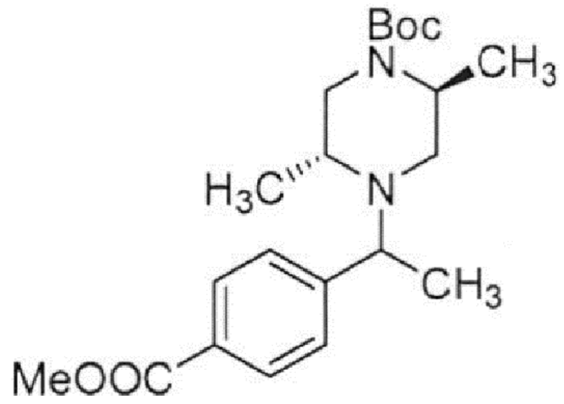
表15

實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$	合成途徑(A或B)
373		H	D	1.53	533.25	D
374		H	F	1.89	508.33	B
375		H	F	1.87	508.08	B
376		H	E	2.83	486.2	D
377		H	E	3.02	486.2	D
378		H	C	2.38	457.3	B
379		H	C	2.4	457.3	B
380		H	C	2.39	475.3	B
381		H	C	2.4	475.3	B

【0436】

中間物49

(2S,5R)-4-(1-(4-(甲氧基羰基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯

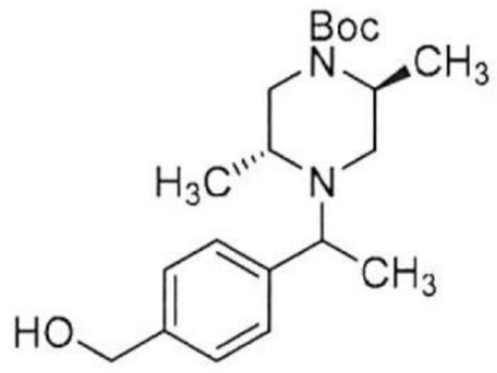


在室溫下依序向(*2S,5R*)-2,5-二甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(2.5 g，11.67 mmol)於乙腈(30 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (6.1 mL，35.0 mmol)、碘化鉀(1.94 g，11.67 mmol)及4-(1-氯乙基)苯甲酸甲酯(2.32 g，11.67 mmol)。在80℃下加熱反應混合物24小時，隨後將其冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析使用20-30% EtOAc/正己烷純化，得到*(2S,5R)*-4-(1-(4-(甲氧基羰基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(3.5 g，62%產率)。LCMS：*m/z*，377.3 $[M+H]^+$；rt 1.39 min rt (LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0437】

中間物50

(2S,5R)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯

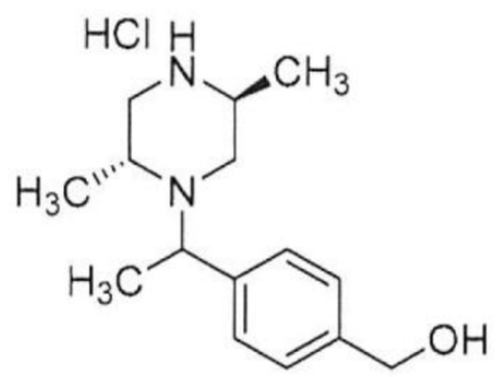


使(*2S,5R*)-4-(1-(4-(甲氧基羰基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(1.8 g，4.78 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃，且在氮氣下逐滴添加硼氫化鋰(2 M於THF中) (24 mL，47.8 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2小時。使反應混合物冷卻至0℃。藉由添加NH_4Cl飽和水溶液淬滅反應。用EtOAc (3×50 mL)萃取反應混合物。用水、鹽水洗滌經合併有機萃取物，經硫酸鈉乾燥且在減壓下移除溶劑，得到(2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，76%產率)。LCMS：*m/z*，349.3 $[M+H]^+$；rt 3.05分鐘。(LCMS方法：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨/水:乙腈(98:2)；移動相B：10 mM甲酸銨/水:乙腈(2:98)；流動：1 mL/min；梯度：20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，偵測：在220 nm下之UV)。

【0438】

中間物51

(4-(1-((*2R,5S*)-2,5-二甲基哌啡-1-基)乙基)苯基)甲醇，HCl鹽(非對映異構混合物)



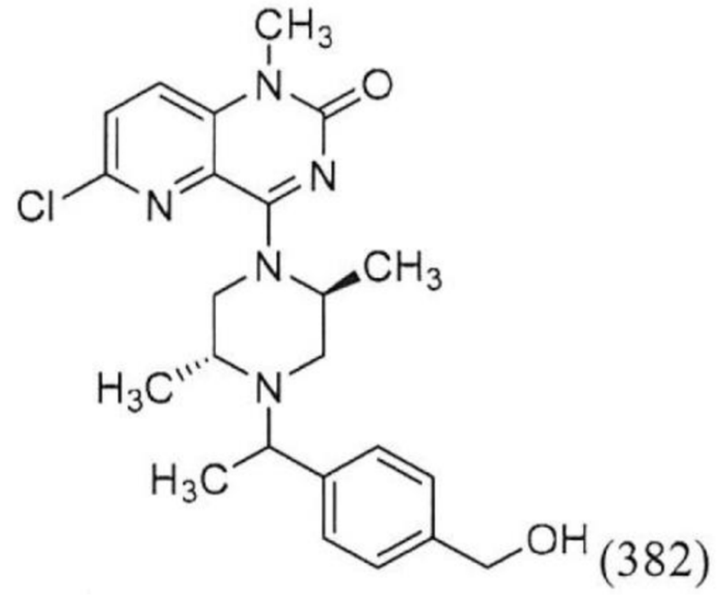
在室溫下向(*2S,5R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.8 g，2.30 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴

添加HCl (4 N於二噁烷中) (2.9 mL，11.5 mmol)。攪拌反應混合物3小時，在減壓下移除溶劑，將固體與乙腈(3×10 mL)一起共蒸餾，且乾燥，得到呈灰白色固體之(4-(1-((2*R*,5*S*)-2,5-二甲基哌啡-1-基)乙基)苯基)甲醇，HCl鹽(0.4 g，45%產率)。LCMS：*m/z*，249.2 $[M+H]^+$；rt 0.51及0.55分鐘。(LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0439】

實例382

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(非對映異構混合物)



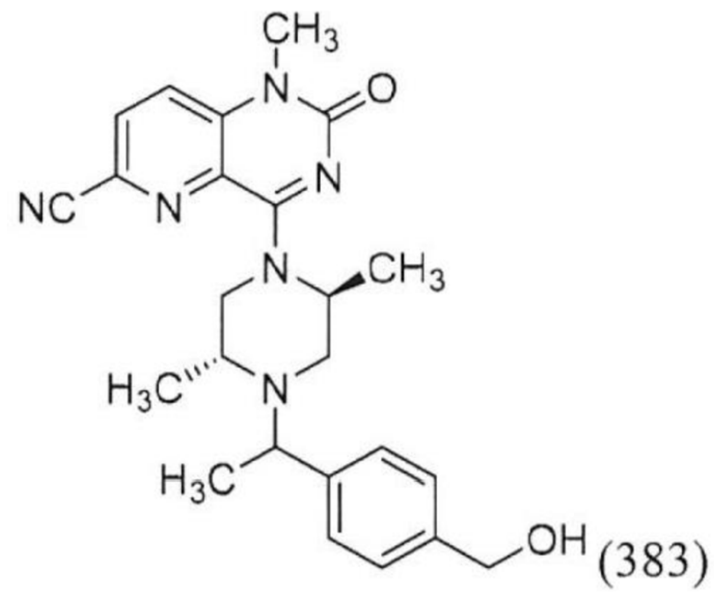
在室溫下依序向(4-(1-((2R,5S)-2,5-二甲基哌啡-1-基)乙基)苯基)甲醇，HCl鹽(600 mg，2.416 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (2.1 mL，12.1 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(560 mg，2.42 mmol)。在80℃下加熱反應混合物12小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析純化，使用含0-10% MeOH之$CHCl_3$溶離，得到6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]

嘧啶-2(1*H*)-酮(0.6 g，51%產率)。LCMS：*m/z*，442.3 $[M+H]^+$；rt 1.48分鐘。(LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0440】

實例383

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(非對映異構混合物)



(383)

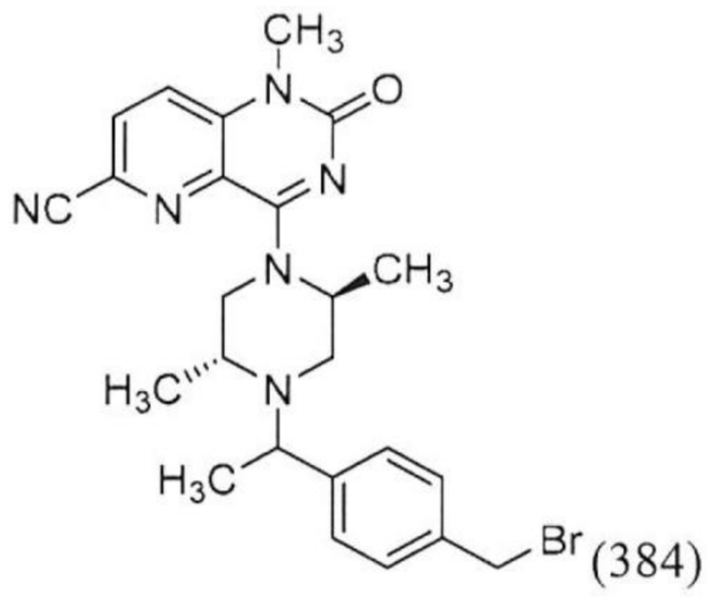
向6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(400 mg，0.905 mmol)於DMF (10.0 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(89 mg，1.36 mmol)及TEA (0.5 mL，3.62 mmol)。用氬氣沖洗反應混合物5分鐘，接著添加氰化鋅(320 mg，2.72 mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (68.4 mg，0.091 mmol)。在90℃下加熱反應混合物16小時，隨後冷卻至室溫，經由矽藻土®墊過濾，用過量EtOAc (40 mL)洗滌且在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析使用0-10% MeOH/$CHCl_3$純化，得到4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(260 mg，57%產率)。

LCMS：*m/z*，433.2 $[M+H]^+$；rt 1.22及1.23分鐘。(LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0441】

實例384

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(非對映異構混合物)



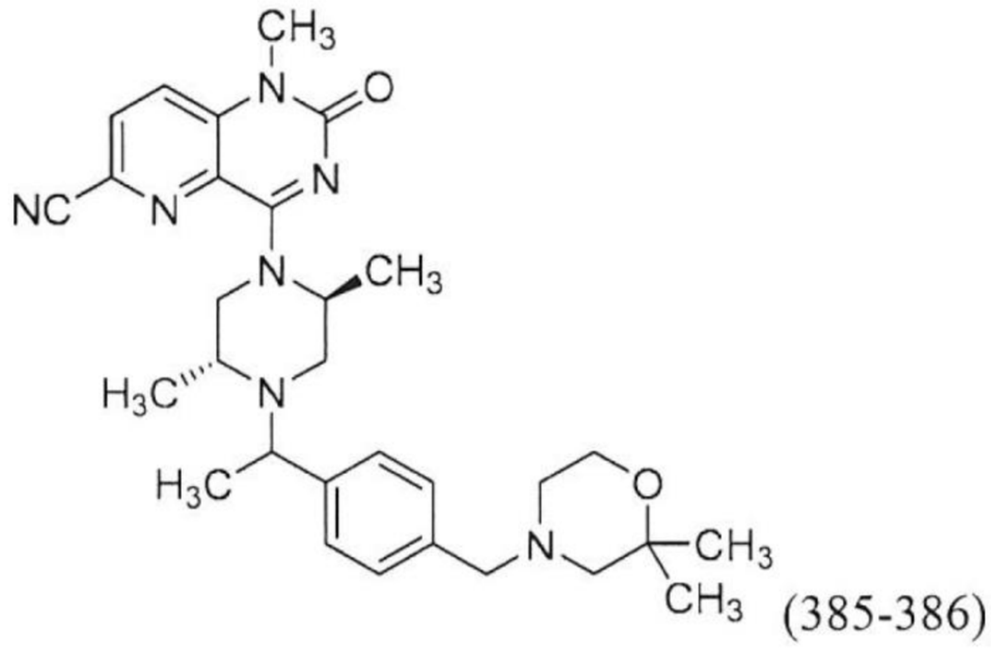
使4-((*2S*,*5R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(300 mg，0.69 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃，添加所結合之三苯膦聚合物(1.3 mmol/g) (1.5 g，5.55 mmol)，接著添加含CBr_4 (460 mg，1.40 mmol)之DCM (5 mL)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析使用80-100% EtOAc/正己烷純化，得到4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(360 mg，49%產率)。LCMS：*m/z*，495.2 $[M+H]^+$；rt 1.89分鐘。LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM乙酸

銨:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(5:95)，梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0442】

實例385及386

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-嗎啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(385-386)

在室溫下依序向4-((*2S*,*5R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(80 mg，0.16 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(89 mg，0.65 mmol)及2,2-二甲基嗎啉(37.2 mg，0.32 mmol)且在60℃下加熱1小時。使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土®墊過濾，用過量乙腈(10 mL)洗滌且在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，其使用製備型HPLC純化(對掌性分離方法：管柱：Cellulose-5 (250×21.2 mm，5 μm)；移動相：0.3% DEA/MeOH；流動：20 mL/min；UV偵測：215 nm)。

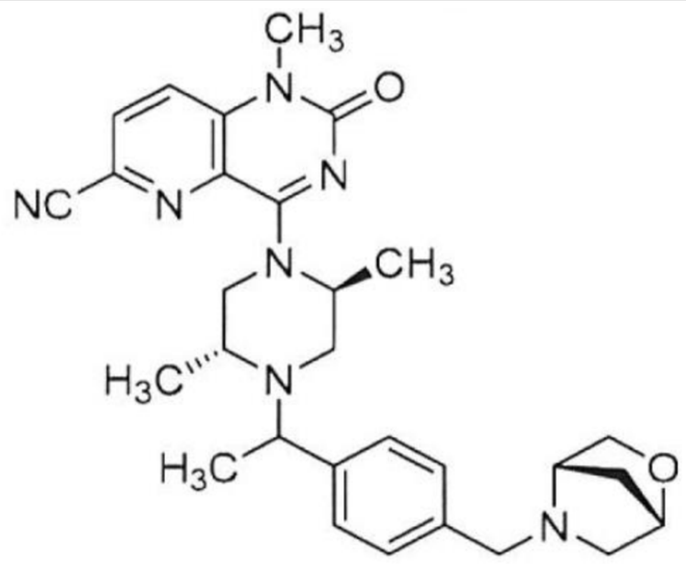
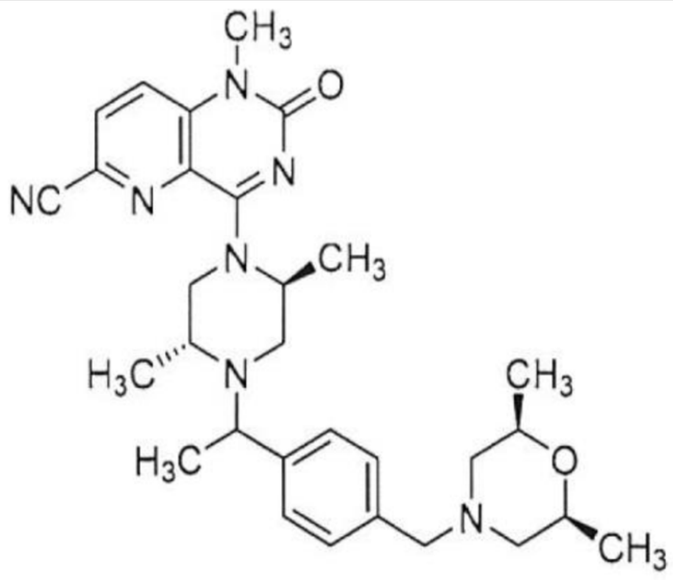
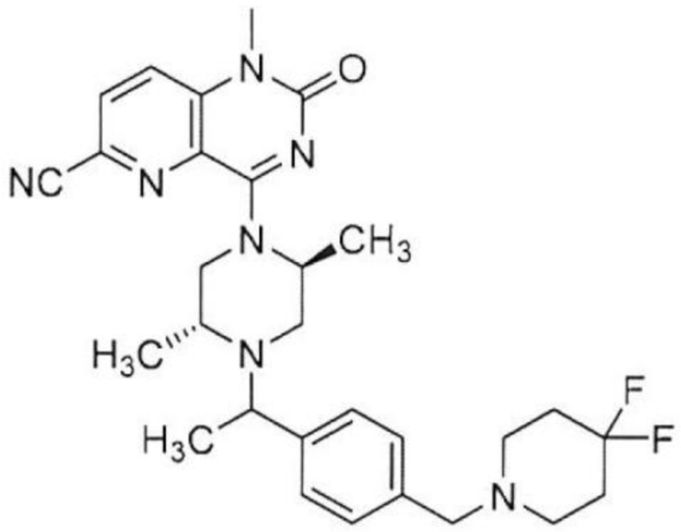
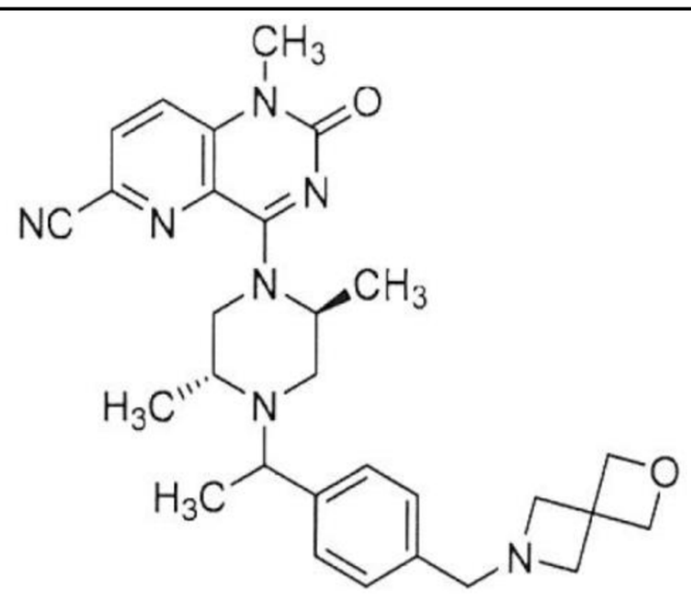
【0443】實 例385：(2 mg，2%產 率)。LCMS：*m/z* = 530.4 $[M+H]^+$；rt 2.19分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50x2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動

相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.22 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 5.81-5.32 (m, 1H), 5.19-4.53 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 5H), 2.88-2.75 (m, 3H), 2.28 (br s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.57-1.36 (m, 3H), 1.24 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H), 0.93-0.86 (m, 3H)，(1H可能被溶劑峰遮蔽)。

【0444】實 例386：(2.0 mg，2%產 率)。LCMS：m/z = 530.4 $[M+H]^+$；rt 2.15分 鐘 ；LCMS方 法 ： 管 柱 ：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 4H), 5.78-5.46 (m, 1H), 4.97-4.72 (m, 1H), 3.75-3.53 (m, 4H), 3.48-3.39 (m, 6H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.28 (br d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.21-2.12 (m, 3H), 1.35-1.19 (m, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.10-0.99 (m, 3H)。

【0445】表16中之實例由實例385及386中所述之通用程序，使用適當胺及4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(非對映異構混合物)來製備。在最終階段使用製備型層析或製備型對掌性層析分離非對映異構體。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

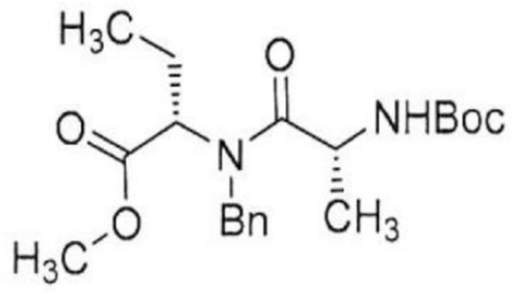
表16

實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
387		H	C	1.53	514.3
388		H	C	1.55	514.3
389		H	C	2.04	530.4
390		H	C	2.18	536.3
391		H	C	2.2	536.3
392		H	C	1.43	514.3
393		H	C	1.43	514.4

【0446】

中間物52

(*S*)-2-((*R*)-*N*-苯甲基-2-((*第三丁氧基羰基*)胺基)丙醯胺基)丁酸甲酯

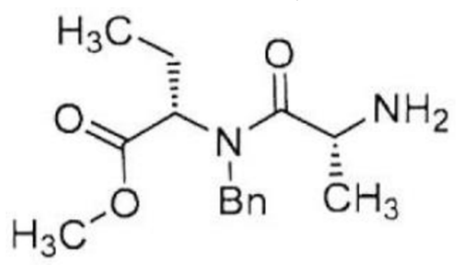


在室溫下向(*S*)-2-(苯甲基胺基)丁酸甲酯(3.0 g，14.47 mmol)及(*第三丁氧基羰基*)-*D*-丙胺酸(4.11 g，21.71 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加DIPEA (7.58 mL，43.4 mmol)及HATU (11.01 g，28.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取反應混合物，用0.5 N HCl水溶液、水、鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，得到(*S*)-2-((*R*)-*N*-苯甲基-2-((*第三丁氧基羰基*)胺基)丙醯胺基)丁酸甲酯(4.0 g，10.57 mmol，73.0%產率)。LCMS：*m/z* = 379.2 $[M+H]^+$；滯留時間2.95分鐘。(管柱：Kinetex XB-C18 (75×3 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(2:98)。梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；流動速率：1.5 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0447】

中間物53

(*S*)-2-((*R*)-2-胺基-*n*-苯甲基丙醯胺基)丁酸甲酯，TFA



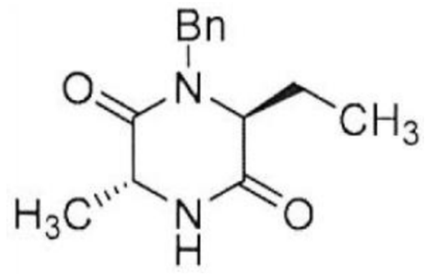
在0℃下向(*S*)-2-((*R*)-*N*-苯甲基-2-((*第三丁氧基羰基*)胺基)丙醯胺基)丁酸甲酯(4.0 g，10.57 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TFA (10 mL，130 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到(*S*)-2-((*R*)-2-胺基-N-苯甲基丙醯胺基)丁酸甲酯，TFA (4.15

g，10.58 mmol，100%產率)。LCMS：*m/z* = 279.3 $[M+H]^+$；滯留時間0.75分鐘，LCMS方法：管柱-Luna 3.0 C18 (2) 100 Å LC管柱(20x4.0 mm)；移動相A：0.1% TFA/水，移動相B：0.1% TFA/乙腈。梯度= 20-100% B歷經2.5分鐘，隨後在100% B下保持0.8分鐘；流動速率：1.5 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0448】

中間物54

(3*R*,6*S*)-1-苯甲基-6-乙基-3-甲基哌啡-2,5-二酮

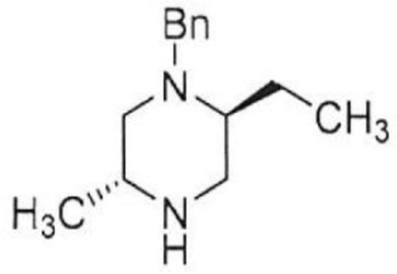


將(*S*)-2-((*R*)-2-胺基-*N*-苯甲基丙醯胺基)丁酸甲酯，TFA (4.0 g，10.19 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液在65℃下回流24小時。在減壓下濃縮反應混合物且在高真空下乾燥，得到(3*R*,6*S*)-1-苯甲基-6-乙基-3-甲基哌啡-2,5-二酮(2.2 g，8.93 mmol，88%產率)。LCMS：*m/z* = 247.2 $[M+H]^+$；滯留時間1.41分鐘。管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0449】

中間物55

(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌啡

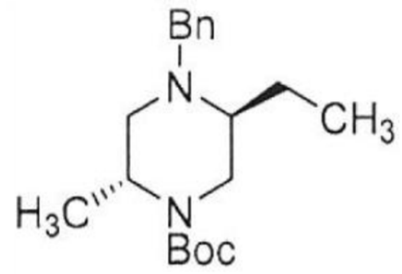


在0℃下向(*3R,6S*)-1-苯甲基-6-乙基-3-甲基哌啡-2,5-二酮(2.2 g，8.93 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加1 M硼烷四氫呋喃複合物(26.8 mL，26.8 mmol)於THF中之溶液。在回流下攪拌反應混合物24小時。使反應混合物冷卻。藉由添加甲醇淬滅反應。向混合物中添加濃HCl (5.0 mL)。使混合物回流3小時且冷卻至室溫。在減壓下濃縮混合物且將所得殘餘物溶解於DCM中，且用水、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌啡(1.90 g，8.70 mmol，97%產率)。LCMS：*m/z* = 219.2 $[M+H]^+$；滯留時間0.43分鐘，LCMS方法：管柱-Luna 3.0 C18 (2) 100 Å LC管柱(20×4.0 mm)；移動相A：0.1% TFA/水移動相B：0.1% TFA/乙腈。梯度= 20-100% B歷經2.5分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘；流動速率：1.5 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0450】

中間物56

(2R,5S)-4-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯



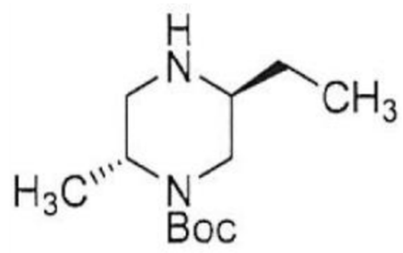
向(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌啡(1.9 g，8.70 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (2.43 mL，17.40 mmol)及Boc-酐(4.04 mL，17.40 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用20% EtOAc/石油醚將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到純產物(2*R,5S*)-4-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，6.28 mmol，72.2%產率)。LCMS：*m/z* =

319.2 $[M+H]^+$；滯留時間4.2分鐘。管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM乙酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；流動速率：1.5 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0451】

中間物57

(2R,5S)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯

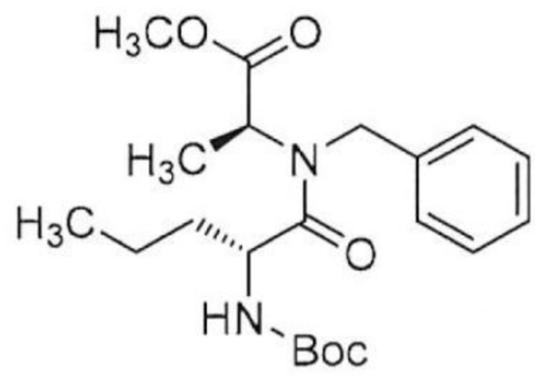


在室溫下，在100 mL高壓釜中，向*(2R,5S)*-4-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，6.28 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加乙酸(0.360 mL，6.28 mmol)。用N_2吹掃反應混合物且添加10%鈀/碳(200 mg，0.188 mmol)。將反應混合物抽成真空且在氫氣(70 psi)氛圍下攪拌隔夜。經由矽藻土®墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液且在高真空下乾燥，得到*(2R,5S)*-5-乙基-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯，AcOH (1.4 g，4.85 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 0.79-0.91 (m, 3 H) 1.13 (d, *J* = 6.53 Hz, 3 H) 1.23-1.35 (m, 9 H) 1.37-1.40 (m, 2 H), 2.28-2.45 (m, 2 H) 2.90 (m , 1 H), 3.07 (m , 1 H), 3.52 (m , 1 H), 3.59 (m, 1 H) 3.91-4.13 (m, 1H)。

【0452】

中間物58

N-苯甲基-*N*-((*R*)-2-((*第三丁氧基羰基*)胺基)戊醯基)-L-丙胺酸甲酯

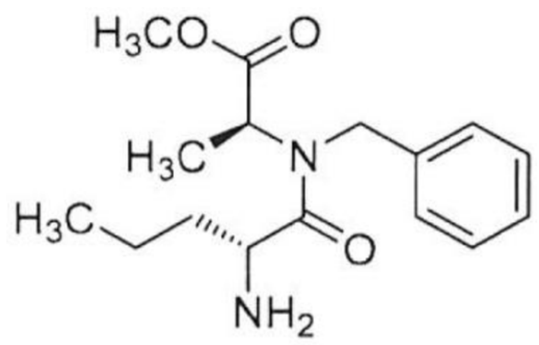


在室溫下向(*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊酸(13.49 g，62.1 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加HATU (18.89 g，49.7 mmol)及DIPEA (21.7 mL，124 mmol)，接著苯甲基-*L*-丙胺酸甲酯(8 g，41.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加水以淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物，用水、鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用30% EtOAc/石油醚作為溶離劑將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到*N*-苯甲基-*N*-((*R*)-2-((*第三丁氧基羰基*)胺基)戊醯基)-*L*-丙胺酸甲酯(11g，68%產率)。LCMS：*m/z* = 393.2 $[M+H]^+$；滯留時間1.84分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0453】

中間物59

N-((*R*)-2-胺基戊醯基)-*N*-苯甲基-*L*-丙胺酸甲酯



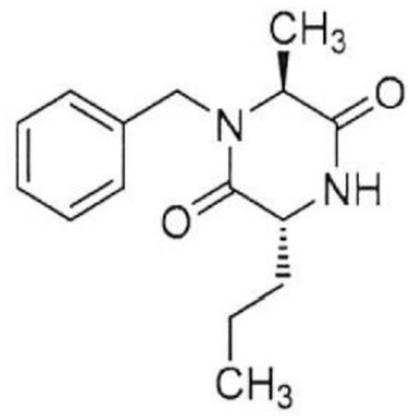
在0℃下向*N*-苯甲基-*N*-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊醯基)-*L*-丙胺酸甲酯(3.5 g，8.92 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加TFA (0.7 mL，8.92 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應

混合物且用1:1二乙醚:石油醚洗滌，且在高真空下乾燥，得到*N*-((*R*)-2-胺基戊醯基)-*N*-苯甲基-*L*-丙胺酸甲酯，TFA (3g，7.38 mmol，83%產率)。LCMS：*m/z* = 293.2 $[M+H]^+$；滯留時間1.08分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0454】

中間物60

(3*R*,6*S*)-1-苯甲基-6-甲基-3-丙基哌啡-2, 5-二酮

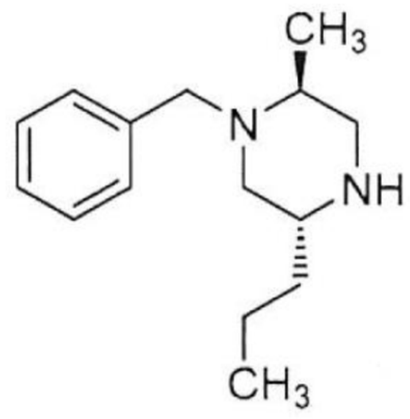


在70℃下加熱*N*-((*R*)-2-胺基戊醯基)-*N*-苯甲基-*L*-丙胺酸甲酯，TFA (3 g，10.26 mmol)於甲醇(15 mL)中之攪拌溶液16小時。濃縮反應混合物且在減壓下乾燥，得到(3*R*,6*S*)-1-苯甲基-6-甲基-3-丙基哌啡-2,5-二酮(2 g，23%產率)。LCMS：*m/z* = 261.2 $[M+H]^+$；滯留時間1.06分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0455】

中間物61

(2*S*, 5*R*)-1-苯甲基-2-甲基-5-丙基哌啡

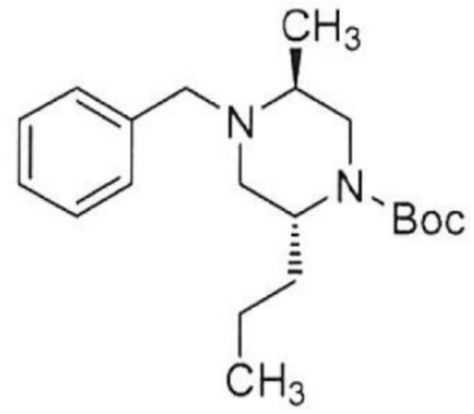


在0℃下向(*3R,6S*)-1-苯甲基-6-甲基-3-丙基哌啡-2,5-二酮(0.5 g，1.92 mmol)於THF (25 mL)中之攪拌溶液中添加硼烷四氫呋喃複合物(9.6 mL，9.6 mmol)。在回流下加熱反應混合物隔夜。藉由添加甲醇淬滅反應。向反應混合物中添加濃HCl水溶液(0.5 mL)。使反應混合物回流3小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於DCM中，用$NaHCO_3$飽和水溶液、水、鹽水洗滌且用無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-2-甲基-5-丙基哌啡(0.3 g，59%產率)。LCMS：*m/z* = 233.2 $[M+H]^+$；滯留時間1.7分鐘。LCMS方法：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm，2.6 μm)；移動相A：0.1% TFA/水，移動相B：0.1% TFA/乙腈。

【0456】

中間物62

(2R,5S)-4-苯甲基-5-甲基-2-丙基哌啡-1-甲酸第三丁酯



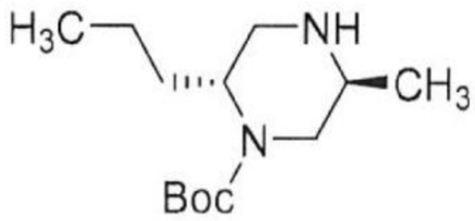
在室溫下向(2*S*,5*R*)-1-苯甲基-2-甲基-5-丙基哌啡(0.35 g，1.51 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.6 mL，4.52 mmol)，接著Boc-酐(0.5 mL，2.26 mmol)。攪拌反應混合物3小時。藉由添加水淬滅

反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物。用水、鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用40% EtOAc/石油醚作為溶離劑將其純化。在減壓下濃縮均質溶離份，得到產物*(2R,5S)*-4-苯甲基-5-甲基-2-丙基哌啉-1-甲酸第三丁酯(0.3 g，60%產率)。LCMS：*m/z* = 333.2 $[M+H]^+$；滯留時間4.26 min LCMS方法：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(2:98)。

【0457】

中間物63

*(2*R,5*S*)-5-甲基-2-丙基哌啉-1-甲酸第三丁酯

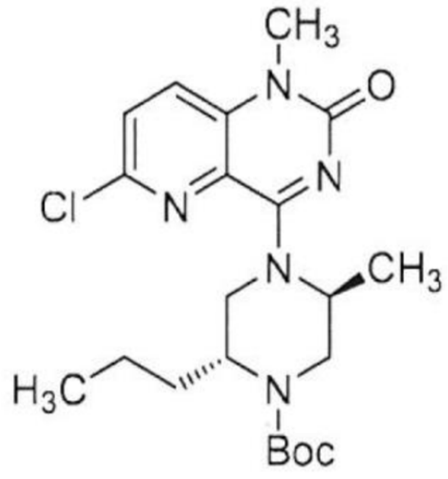


在室溫下向*(2R,5S)*-4-苯甲基-5-甲基-2-丙基哌啉-1-甲酸第三丁酯(0.4g，1.2 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加乙酸(0.07 mL，1.2 mmol)及10%鈀/碳(0.333 g，1.564 mmol)。在氫氣氛圍下攪拌反應混合物隔夜。經由矽藻土®墊過濾反應混合物，且濃縮濾液，且在減壓下乾燥，得到*(2R,5S)*-5-甲基-2-丙基哌啉-1-甲酸第三丁酯AcO-(0.2g，0.584 mmol，48.5%產率)。LCMS：*m/z* = 243.2 $[M+H]^+$；滯留時間2.50分鐘。(管柱：Kinetex XB-C18 (75×3 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(98:2)移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(2:98)。

【0458】

中間物64

*(2*R,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-甲基-2-丙基哌啉-1-甲酸第三丁酯

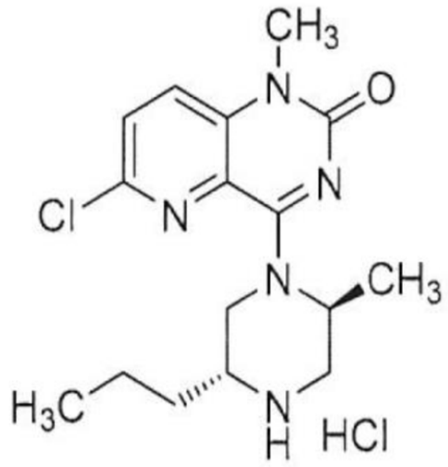


在室溫下依序向(2*R*,5*S*)-5-甲基-2-丙基哌啡-1-甲酸第三丁酯AcO-(0.45g，1.493 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.97 mL，5.6 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(0.427 g，1.86 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(用50% EtOAc/石油醚溶離)將其純化，得到*(2R,5S)*-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-甲基-2-丙基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.3 g，25%產率)。LCMS：*m/z* = 436.2 $[M+H]^+$；滯留時間1.87分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0459】

中間物65

6-氯-1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基哌啡-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



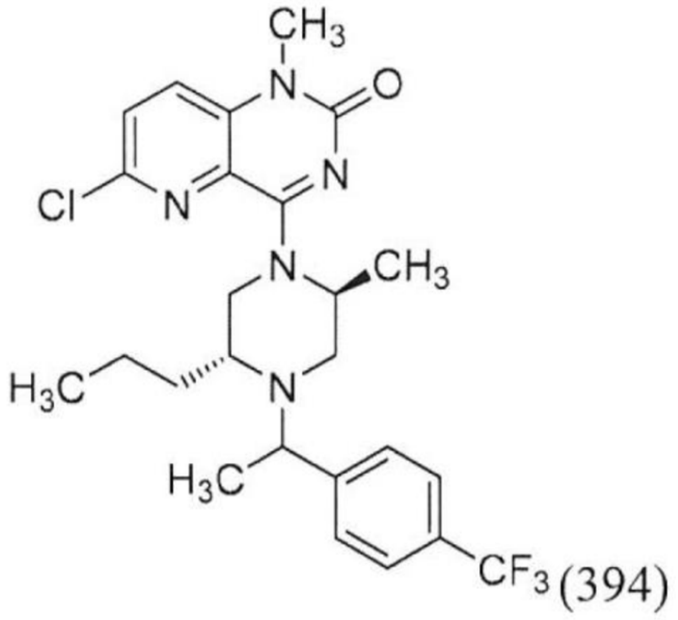
在0℃下向(2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]

嘧啶-4-基)-5-甲基-2-丙基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.15 g，0.34 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(4 M，0.9 mL，3.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到6-氯-1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基哌啡-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮HCl鹽(產率：0.12 g，79%)。LCMS：*m/z* = 336.2 $[M+H]^+$；滯留時間0.88分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0460】

實例394

6-氯-1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



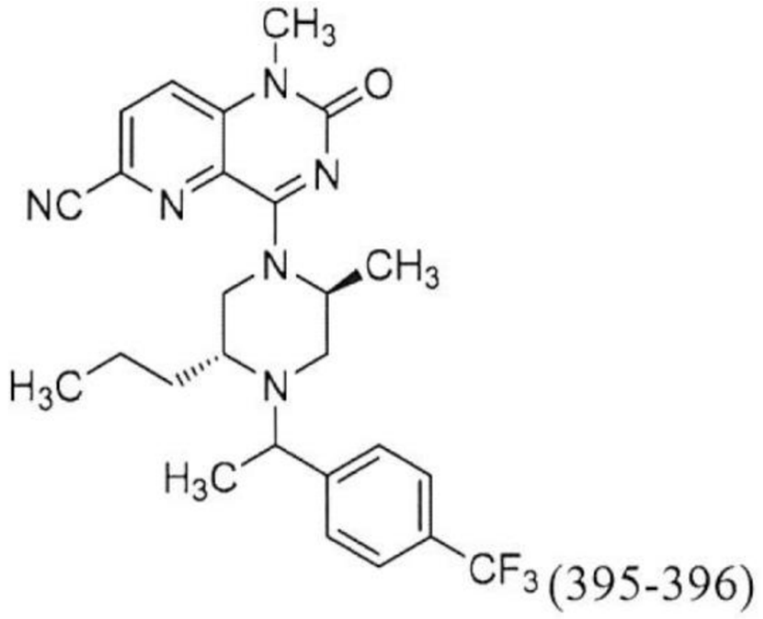
在室溫下向6-氯-1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基哌啡-1-基)吡啶并[3,2- *d*]嘧啶-2(1*H*)-酮HCl鹽(0.15 g，0.333 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.2 mL，1.0 mmol)、1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(0.139 g，0.67 mmol)及碘化鈉(0.05 g，0.33 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取反應混合物，經合併有機層用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶

劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(用30% EtOAc/石油醚溶離)將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到6-氯-1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(0.1g，22%產率)。LCMS：*m/z* = 508.3 $[M+H]^+$；滯留時間1.59分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0461】

實例395及396

1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(395-396)

在室溫下在氬氣氛圍中向6-氯-1-甲基-4-((2S,5R)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.1 g，0.19 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加氰化鋅(0.046 g，0.39 mmol)、鋅(0.7 mg，9.8 μmol)及三乙胺(0.1 mL，0.59 mmol)，接著二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (0.015 g，0.02 mmol)。在90℃下加熱反應混合物隔夜。用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物且經由矽藻土®墊過濾，用額外乙酸乙酯(2×50 mL)洗滌。用水(50

mL)、鹽水洗滌濾液，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化(HPLC方法：管柱：YMC EXRS (250×19 mm，5 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨/水pH ~4.5；移動相B：乙腈，流動：20mL/min)，得到實例395及實例396。

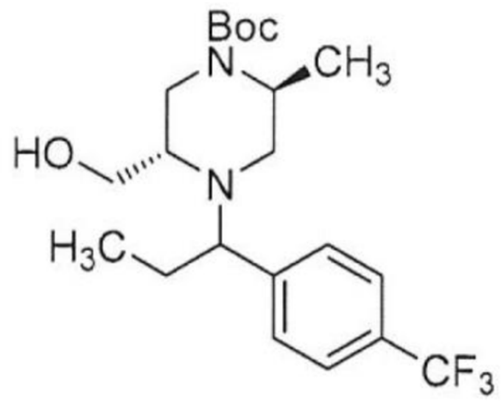
【0462】實 例395：(13 mg，14%產 率)。LCMS：*m/z* = 499.3 $[M+H]^+$；rt 2.376分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50x2.1 mm，2.5μm)；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM NH_4OAc；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM NH_4OAC；流動：1.1 mL/min；溫度：50℃)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.22 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 2H), 5.84-5.59 (m, 1H), 5.10-4.67 (m, 1H), 3.91-3.75 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 4H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.47-1.18 (m, 8H), 0.9-0.99 (m, 1H), 0.75-0.59 (m, 3H)。

【0463】實 例396：(13 mg，13%產 率)；LCMS：*m/z* = 499.3 $[M+H]^+$；rt 2.436分鐘；(LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：95%水:5%乙腈；10 mM NH_4OAc；移動相B：5%水:95%乙腈；10 mM NH_4OAC；流動：1.1 mL/min；溫度50℃)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.25 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.06-7.92 (m, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 2H), 6.09-5.44 (m, 1H), 5.04-4.68 (m, 1H), 3.81-3.59 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.28-3.13 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.47-1.15 (m, 8H), 0.98-0.75 (m, 3H)。

【0464】

中間物66

(2S,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(非對映異構混合物)

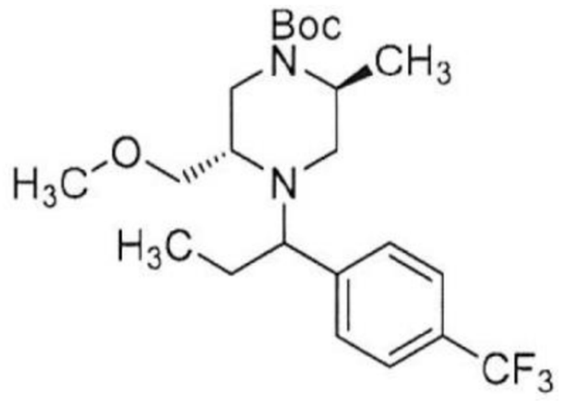


在室溫下依序向(2*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，4.34 mmol)於乙腈(8 mL)中之攪拌溶液中添加2,2,6,6-四甲基哌啶(3.7 mL，21.7 mmol)、甲烷磺酸1-(4-(三氟甲基)苯基)丙酯(1.84 g，6.51 mmol)及碘化鈉(0.65 g，4.34 mmol)。在60℃下加熱反應混合物14小時，且冷卻至室溫。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由矽膠急驟管柱層析(30-50% EtOAc/正己烷)純化，得到*(2S,5S)*-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(800 mg，44%產率)。LCMS：*m/z*，417.3 $[M+H]^+$；rt 3.68分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0465】

中間物67

(2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(非對映異構混合物)

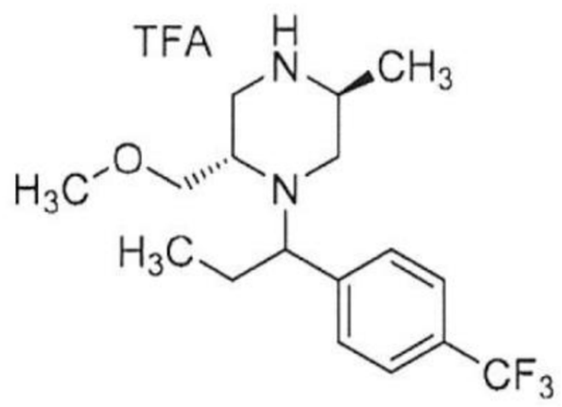


在0℃在氮氣下向(2*S*,5*S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.480 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (58 mg，1.44 mmol，60% w/w)。攪拌反應混合物10分鐘。添加碘甲烷(0.15 mL，2.40 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。隨後使反應混合物冷卻至0℃。用冰冷水淬滅反應。用EtOAc (2×50 mL)萃取反應混合物。用鹽水洗滌經合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠急驟管柱層析(15-20% EtOAc/正己烷)純化，得到(2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(130 mg，63%產率)。LCMS：*m/z*，431.3 $[M+H]^+$；rt 1.55及1.59分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0466】

中間物68

(2*S*,5*S*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡，TFA (非對映異構混合物)

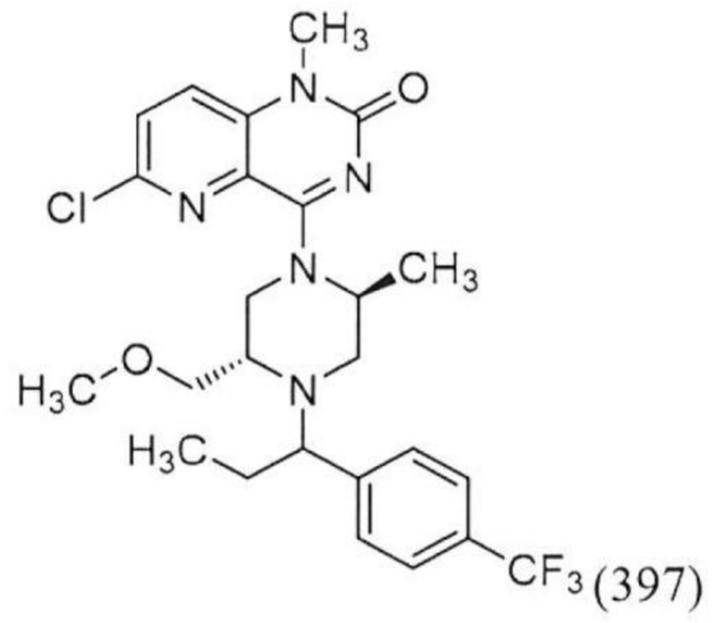


在0℃下向(2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.35 mmol)於無水DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.3 mL，3.50 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，得到(*2S,5S*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡，TFA (120 mg，77%產率)。LCMS：*m/z* = 331.3 $[M+H]^+$；rt 1.36及1.38分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0467】

實例397

6-氯-4-((*2S,5S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(非對映異構混合物)



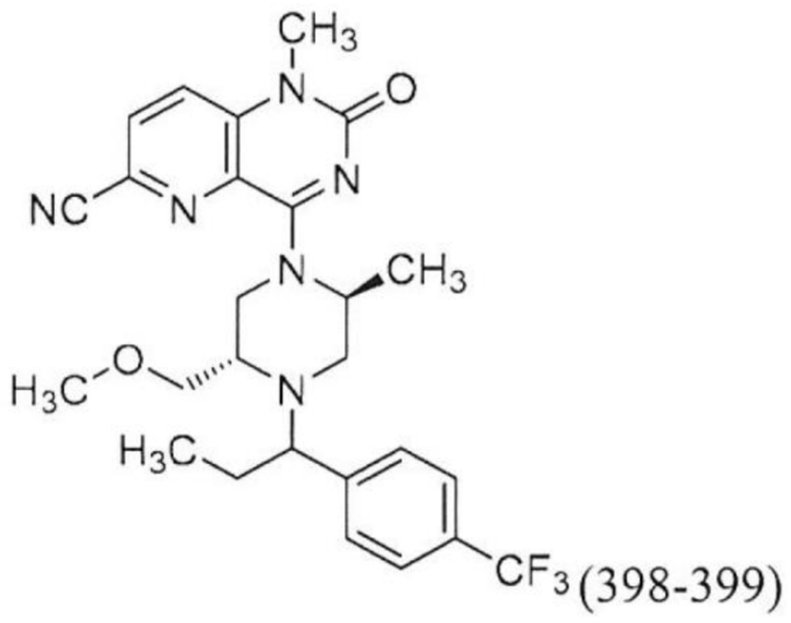
在室溫下依序向(*2S,5S*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡，TFA (130 mg，0.29 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.5 mL，2.93 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1*H*)-酮(101 mg，0.44 mmol)，接著在80℃下加熱混合物12小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用0-10% MeOH/$CHCl_3$將其純化，得到6-氯-4-((2*S*,5S)-5-(甲氧

基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧　啶-2(1*H*)-酮(120　mg，78%產　率)。LCMS：*m/z*，524.3 $[M+H]^+$；rt 1.28及1.34分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0468】

實例398及399

4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(398-399)

向6-氯-4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(120　mg，0.23 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(20 mg，0.30 mmol)及TEA (0.16 mL，1.14 mmol)。隨後用氬氣沖洗反應混合物5分鐘，接著添加氰化鋅(81 mg，0.69 mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (17.3 mg，0.02 mmol)。在90℃下加熱反應混合物12小時，冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到產物，其使用製備型HPLC純化(HPLC方法：管柱：Sunfire C18 (150×19 mm，5 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨/水；移動相B：乙腈；梯度：0-100% B歷經18分鐘，隨後在100% B下保

持5分鐘；流動：19 mL/min)。

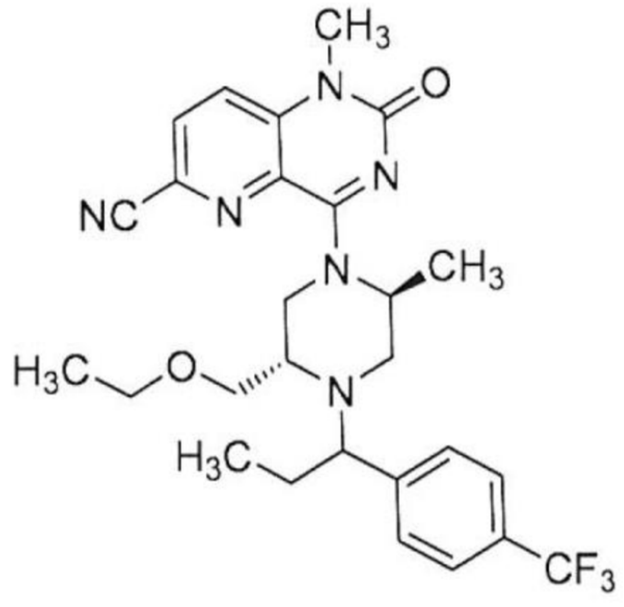
【0469】實　例398：(11.6　mg，10%產　率)：LCMS：*m/z*，515.3 $[M+H]^+$；rt　2.22分 鐘 ；LCMS方 法 ： 管 柱 ：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.10-5.37 (m, 1H), 5.01-4.75 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 5H), 3.23-2.86 (m, 6H), 2.82-2.72 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.44-1.11 (m, 3H), 0.83-0.61 (m, 3H)。

【0470】實　例399：(10.5　mg，9%產　率)：LCMS：*m/z*，515.3 $[M+H]^+$；rt　2.26分 鐘 ；LCMS方 法 ： 管 柱 ：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.05-5.40 (m, 1H), 5.05-4.74 (m, 1H), 3.79-3.49 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.40-2.16 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 3H), 0.66-0.63 (m, 3H)。

【0471】表17中之實例根據實例398及399中所述之通用程序製備，

使用乙基碘化物以合成順序代替碘代甲烷。在最終階段使用製備型層析或製備型對掌性層析分離非對映異構體混合物。在碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

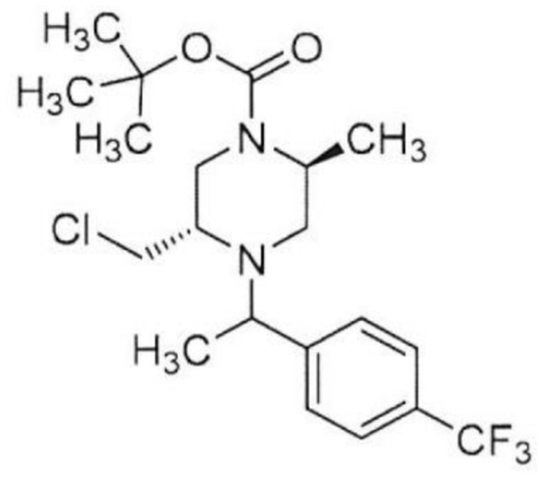
表17

實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
400		H	C	2.32	529.3
401		H	C	2.36	529.3

【0472】

中間物69

(2S,5S)-5-(氯甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯



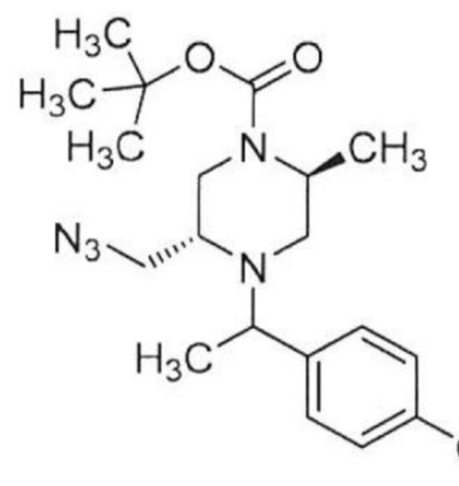
在0℃下向(*2S,5S*)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(2.3 g，5.71 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液中添加Et_3N (2.4 mL，17.14 mmol)及DMAP (0.035 g，0.286 mmol)，接著甲烷磺醯氯(0.9 mL，11.43 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加水以淬滅反應。混合物用DCM (2×50 mL)萃取，用水、鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到(*2S,5S*)-5-(氯甲基)-2-

甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯(2 g，81%產率)。LCMS：*m/z*，421.2 $[M+H]^+$；滯留時間4.17及4.26分鐘。[LCMS方法：管柱：Kinetex -18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV]。

【0473】

中間物70

(2S,5S)-5-(疊氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯



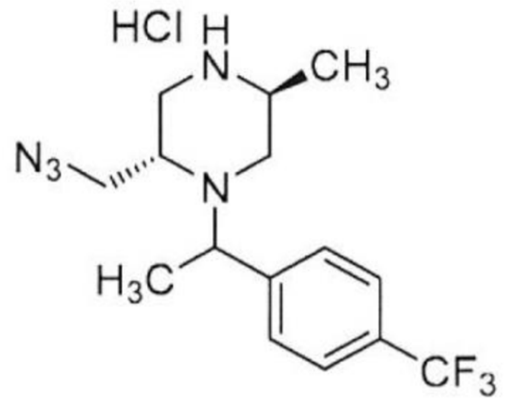
在室溫下向*(2S,5S)*-5-(氯甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，3.56 mmol)於DMF (40 mL)中之攪拌溶液中添加碘化四丁基銨(0.13 g，0.36 mmol)及疊氮化鈉(0.7 g，10.7 mmol)。在80℃下加熱反應混合物16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，用EtOAc (2×50 mL)萃取，用水及鹽水溶液洗滌。經合併有機萃取物經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮溶劑，得到粗產物，其藉由矽膠急驟管柱層析(50-60% EtOAc/正己烷)純化，得到*(2S,5S)*-5-(疊氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，73%產率)。LCMS：*m/z*，428.2 $[M+H]^+$；rt 4.16及4.23分鐘。[LCMS方法：管柱：Kinetex -18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相

B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV]。

【0474】

中間物71

(2*S*,5*S*)-2-(疊氮基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡，HCl鹽(非對映異構混合物)

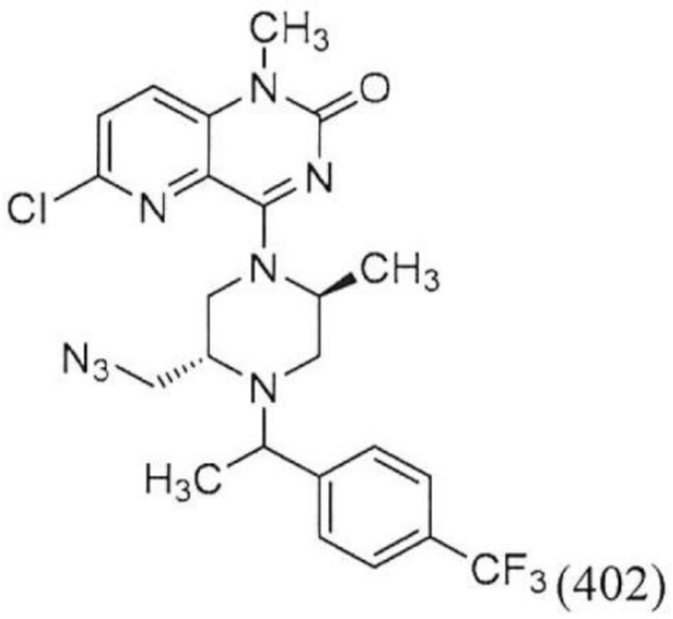


在室溫下向(*2S*,*5S*)-5-(疊氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.6 g，1.40 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加HCl (4 N於二噁烷中) (0.43 mL，14.0 mmol)。攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑，與乙腈(3×10 mL)共蒸餾，且乾燥，得到呈灰白色固體之(2*S*,5*S*)-2-(疊氮基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡，HCl鹽(0.42 g，81%產率)。LCMS：*m/z*，328.2 $[M+H]^+$；rt 2.07及2.19分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex -18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0475】

實例402

4-((2*S*,5*S*)-5-(疊氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(非對映異構混合物)

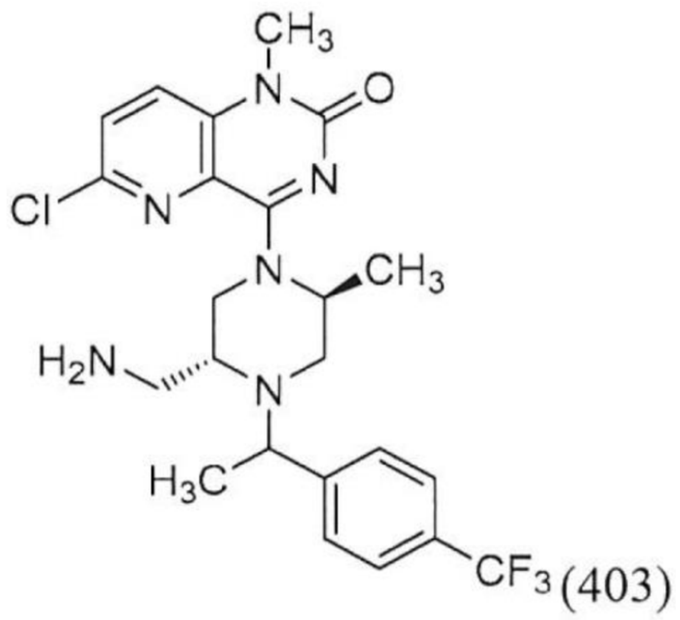


在室溫下依序向(2*S*,5*S*)-2-(疊氮基甲基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡，HCl鹽(400 mg，1.22 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.1 mL，6.11 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(281 mg，1.22 mmol)，接著在80℃下加熱12小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析純化，使用含0-10% MeOH之$CHCl_3$溶離，得到4-((2*S*,5*S*)-5-(疊氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(420 mg，43%產率)。LCMS：*m/z*，521.3 $[M+H]^+$；rt 3.59及3.66分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex -18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0476】

實例403

4-((2*S*,5*R*)-5-(胺基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(非對映異構混合物)



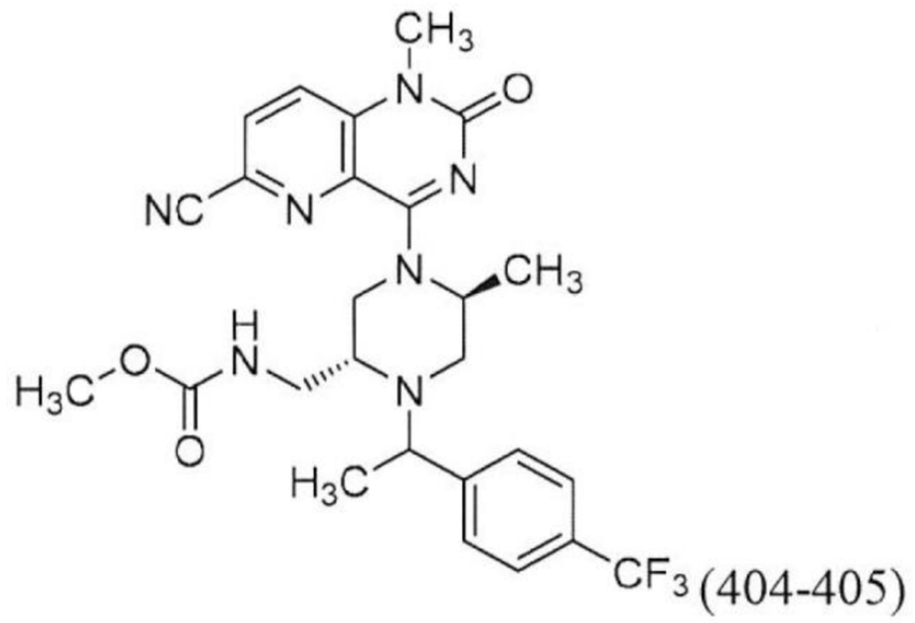
(403)

在室溫下向4-((2*S*,5*S*)-5-(疊氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(200 mg，0.38 mmol)於THF (7 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加聚合物結合之三苯膦(1.4 mmol至2 mmol/公克)(302 mg，1.15 mmol)。在65℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土®墊過濾且用過量EtOAc (20 mL)洗滌。濾液經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到4-((2*S*,5*R*)-5-(胺基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(150 mg，41%產率)。LCMS：*m/z*，495.1 $[M+H]^+$；rt 1.38分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0477】

實例404及405

4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(404-405)

在室溫下向4-((2*S*,5*R*)-5-(胺基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(200 mg，0.40 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.11 mL，0.61 mmol)及氯甲酸甲酯(0.1 mL，1.21 mmol)。攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑且用乙腈(2×5 mL)共蒸餾，得到(((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-2-基)甲基)胺基甲酸甲酯(170 mg，76%產率)。

【0478】向(((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-2-基)甲基)胺基甲酸甲酯(140 mg，0.25 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(25 mg，0.38 mmol)及TEA (0.15 mL，1.08 mmol)。用氬氣沖洗反應混合物5分鐘，接著添加氰化鋅(89 mg，0.76 mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (19mg，0.025 mmol)。在90℃下加熱反應混合物12小時，冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到粗產物，其使用製備型HPLC純化。(管柱：Sunfire C18 (150 mm×19 mm，5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水；移動相B：乙腈；梯度：50-75% B歷經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流動：19 mL/min；UV偵測：220 nm)。

【0479】實　例404：(40　mg，28%產　率)：LCMS：*m/z*，544.3

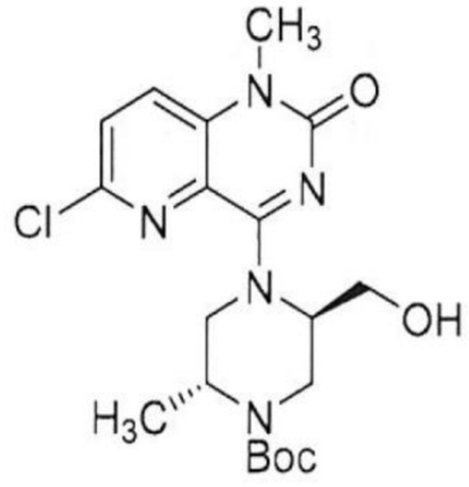
[M+H]$^+$；rt 3.08分鐘；(LCMS方法：管柱：Kinetex -18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01-6.76 (m, 1H), 5.96-5.27 (m, 1H), 5.12-4.65 (m, 1H), 3.91-3.51 (m, 3H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 3H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H)。

【0480】實　例405：(50　mg，35%產　率)：LCMS：*m/z*，544.4 [M+H]$^+$；rt 3.01分鐘；(LCMS方法：管柱：Kinetex -18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.30-8.19 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (br s, 1H), 5.72-5.46 (m, 1H), 5.13-4.54 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.08-2.83 (m, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 1.56-1.26 (m, 6H)。

【0481】

中間物72

(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啉-1-甲酸第三丁酯(同掌性)

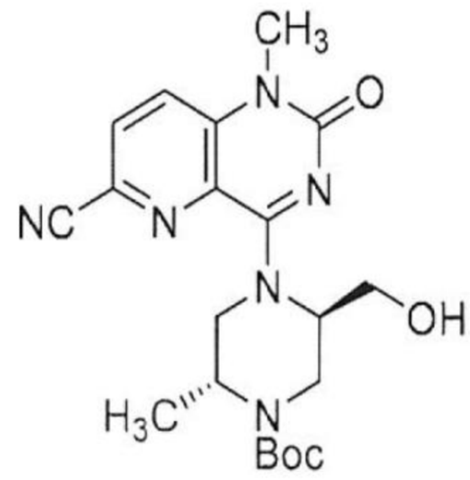


在室溫下向(2*R*,5*R*)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.60 g，2.61 mmol)於乙腈(8 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (3.8 mL，21.7 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(0.5 g，2.17 mmol)，接著在80℃下加熱12小時。使反應混合物冷卻至室溫。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用7-10% MeOH/HCl_3純化，得到(2*R*,5*R*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.7 g，76%產率)。LCMS：*m/z* ，424.2 $[M+H]^+$；rt 2.08分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0482】

中間物73

(2R,5R)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(同掌性)

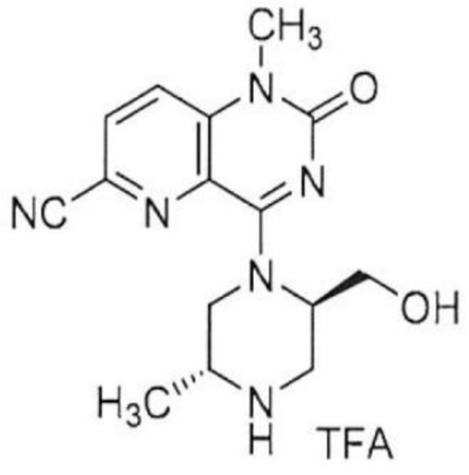


向(2*R*,5*R*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.71 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(5 mg，0.07 mmol)及TEA (0.5 mL，3.54 mmol)。用氬氣沖洗反應混合物5分鐘，接著添加氰化鋅(250 mg，2.12 mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (53.5 mg，0.07 mmol)。在95℃下加熱反應混合物6小時，冷卻至室溫，經由矽藻土®墊過濾且用DCM (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用含0-10% MeOH之$CHCl_3$純化，得到(2*R*,5*R*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(220 mg，75%產率)。LCMS：*m/z*，415.2 $[M+H]^+$；rt 1.84分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0483】

中間物74

4-((2*R*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA



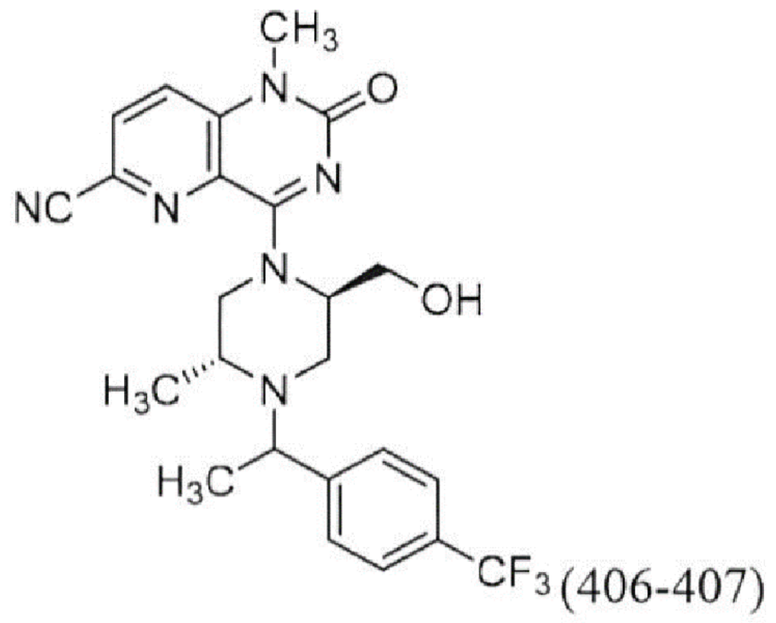
在0℃下向(2*R*,5*R*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-

d]嘧啶-4-基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.60 mmol)於無水DCM (8 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.2 mL，3.02 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，得到4-((2*R*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (200 mg，77%產率)。LCMS：*m/z* = 315.2 $[M+H]^+$；rt 0.47分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0484】

實例406及407

4-((2*R*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(406-407)

向4-((2*R*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (80 mg，0.19 mmol)於乙腈(4mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.33 mL，1.87 mmol)及碘化鉀(31 mg，0.19 mmol)，接著1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(78 mg，0.37 mmol)。在85℃下加熱反應混合物4小時且隨後冷卻至室溫。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化(HPLC方法：Sunfire OBD (250×30

mm，5 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨/水；移動相B：乙腈；梯度：65-100% B歷經16分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流動：25 mL/min)。

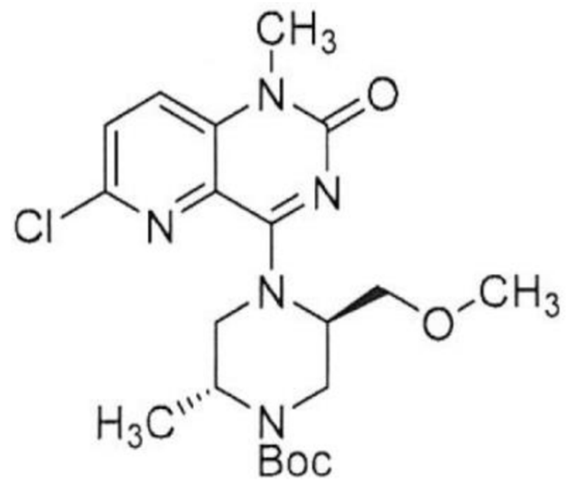
【0485】實 例406 (18.6 mg，20%產 率)；LCMS：*m/z* = 487.2 $[M+H]^+$；rt 2.76分鐘；(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm) 2.6 μm；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.19 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.06-5.28 (m, 1H), 5.14-4.87 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.99-2.71 (m, 2H), 1.27 (br d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (br d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

【0486】實 例407 (23 mg，25%產 率)；LCMS：*m/z* = 487.2 $[M+H]^+$；rt 2.81分鐘；(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm) 2.6 μm；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.28-8.19 (m, 1H), 8.00 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 5.85-5.60 (m, 1H), 4.93-4.78 (m, 1H), 4.70-4.45 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.06-2.70 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

【0487】

中間物75

(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(同掌性)

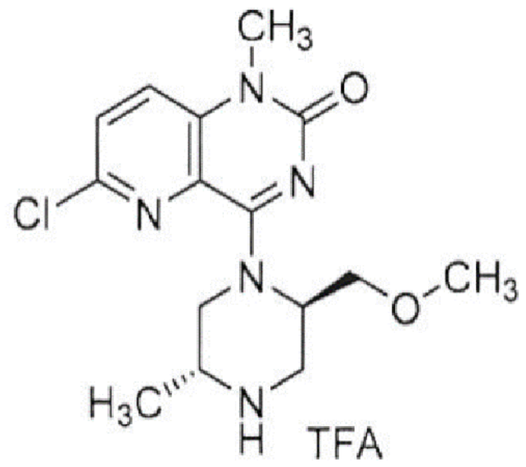


在0℃在氮氣下向(2*R*,5*R*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.47 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (57 mg，1.42 mmol，60% w/w)。攪拌反應混合物10分鐘。之後，添加碘甲烷(0.06 mL，0.94 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。使反應混合物冷卻至0℃。藉由添加冰冷水淬滅反應。用EtOAc (2×50 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌經合併有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠急驟管柱層析(5至10% MeOH/DCM)純化，得到*(2R,5R)*-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(140 mg，68%產率)。LCMS：*m/z*，438.2 $[M+H]^+$；rt 2.56分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0488】

中間物76

6-氯-4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮，TFA

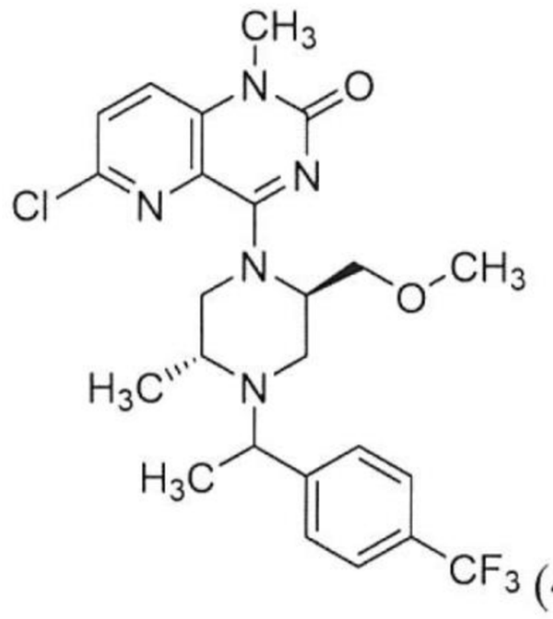


在0℃下向(2*R*,5*R*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(190 mg，0.43 mmol)於無水DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.17 mL，2.17 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，得到6-氯-4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮，TFA (150 mg，77%產率)。LCMS：*m/z* = 338.2 $[M+H]^+$；rt 0.57分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0489】

實例408

6-氯-4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



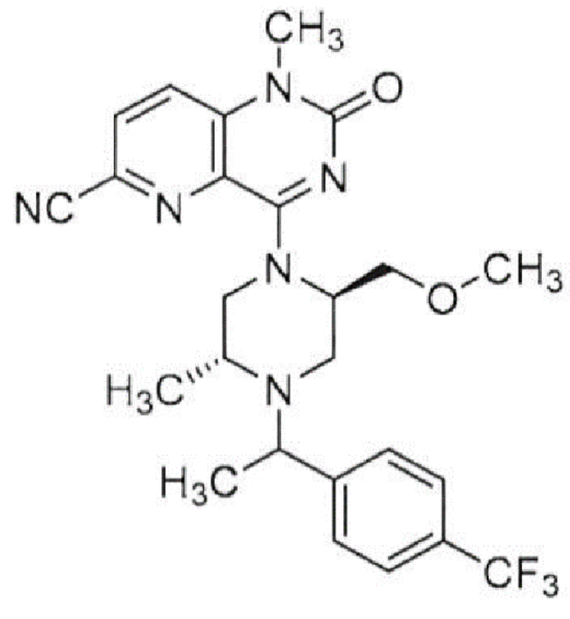
(408)

向6-氯-4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮，TFA (100 mg，0.22 mmol)於乙腈(4 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.4 mL，2.21 mmol)，接著1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(92 mg，0.44 mmol)及NaI (33.2 mg，0.21 mmol)。在85℃下加熱反應混合物4小時。使反應混合物冷卻至室溫，且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由矽膠急驟管柱層析(5-10% MeOH/DCM)純化，得到6-氯-4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(65 mg，58%產率)。LCMS：*m/z* = 510.2 $[M+H]^+$；rt 2.11分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0490】

實例409及410

4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(409-410)

向6-氯-4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(80 mg，0.16 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(10 mg，0.16 mmol)及TEA (0.11 mL，0.78 mmol)。用氬氣脫氣反應混合物5分鐘，接著添加氰化鋅(92 mg，0.78 mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (12 mg，0.02 mmol)。在95℃下加熱反應混合物6小時。使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土®墊過濾且用過量DCM (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，其藉由SFC純化。SFC方法：管柱：Chiralpak IC (250×4.6 mm，5 μm)；移動相：% CO_2 = 80%；共溶劑：20% NH_4OAc/乙腈:甲醇(50:50)，總流動：80.0 g/min。背壓：100巴；溫度：30℃；UV偵測：215 nm。實例409；分離1：第一溶離峰，rt = 3.09分鐘；實例410分離2：第二溶離峰，rt = 3.62分鐘。

【0491】實 例409：(10.2 mg，13%產 率)；LCMS：*m/z* = 501.3 $[M+H]^+$；rt 3.28分 鐘 ；(LCMS方 法 ： 管 柱 ：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.20 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 5.61-5.10 (m,

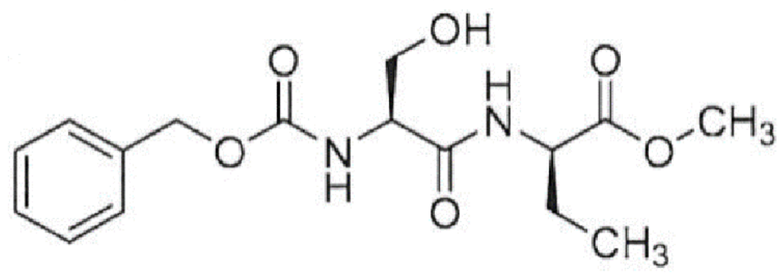
1H), 4.56-4.39 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 3H), 3.13-3.05 (m, 3H), 2.88-2.77 (m, 1H), 1.26 (br d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (br d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

【0492】實 例410：(9.1 mg，12%產 率)；LCMS：*m/z* = 501.3 $[M+H]^+$；rt 3.26分 鐘 ；(LCMS方 法 ： 管 柱 ：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃ ；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.21 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.85-5.60 (m, 1H), 5.05-4.64 (m, 1H), 3.77-3.57 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.39 (br dd, *J* = 3.3, 8.3 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (br d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

【0493】

中間物77

(*R*)-2-((*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丙醯胺基)丁酸甲酯



向(*R*)-2-胺基丁酸酯鹽酸鹽(4.82 g，31.4 mmol)、EDC (4.81 g，25.1 mmol)及((苯甲氧基)羰基)-L-絲胺酸(5.0 g，21.0 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIPEA (11 mL，62.7 mmol)。所得混合物在氮氣下、在環境溫度下攪拌16小時。在真空中在40℃下移除溶劑

後，粗產物用飽和碳酸鈉(20 mL)、水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2×100 mL)萃取。用1.5 M鹽酸、鹽水洗滌經合併有機相，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之(*R*)-2-((*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丙醯胺基)丁酸甲酯(5.0 g，71%產率)。LCMS：*m/z*，339.2 $[M+H]^+$；rt 1.12分鐘。(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.20 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.13 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.90-4.79 (m, 1H), 4.24-4.07 (m, 2H), 3.63-3.49 (m, 5H), 1.76-1.55 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

【0494】

中間物78

(*R*)-2-((*S*)-2-胺基-3-羥基丙醯胺基)丁酸甲酯



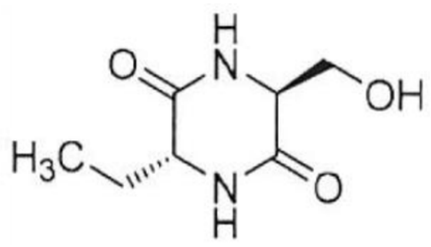
向(*R*)-2-((*S*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丙醯胺基)丁酸甲酯(4.0 g，11.8 mmol)於MeOH (40 mL)中之攪拌溶液中添加10%鈀/碳(1.26 g，1.18 mmol)。在氫氣氛圍下在1 atm下攪拌反應混合物16小時。經由矽藻土®墊過濾反應混合物，用過量MeOH (50 mL)洗滌且在減壓下移除濾液，得到(*R*)-2-((*S*)-2-胺基-3-羥基丙醯胺基)丁酸甲酯(2.3 g，95%產率)。LCMS：*m/z*，205.2 $[M+H]^+$；rt 1.19分鐘。LCMS方法：管柱：

Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：ELSD偵測器。

【0495】

中間物79

(3*R*,6*S*)-3-乙基-6-(羥基甲基)哌咔-2,5-二酮

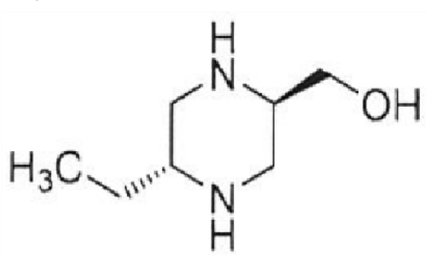


將(*R*)-2-((*S*)-2-胺基-3-羥基丙醯胺基)丁酸甲酯(1.0 g，4.90 mmol)添加至MeOH (8 mL)。在70℃下加熱反應混合物14小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到(3*R*,6*S*)-3-乙基-6-(羥基甲基)哌咔-2,5-二酮(0.7 g，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 3.86 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 1H), 1.85-1.56 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

【0496】

中間物80

((2*R*,5*R*)-5-乙基哌咔-2-基)甲醇，2 HCl



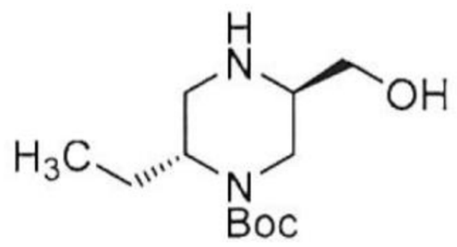
向(*3R,6S*)-3-乙基-6-(羥基甲基)哌咔-2,5-二酮(0.8 g，4.65 mmol)中添加含1 M硼烷之THF (35 mL，34.8 mmol)溶液。在70℃下加熱混合物18小時且隨後冷卻至0℃。之後，逐漸添加MeOH (10 mL)，接著添加5 M

鹽酸(5 mL)。混合物在70℃下回流2小時且隨後冷卻至環境溫度。過濾所得固體，用THF (20 mL)濕磨且乾燥，得到((2*R*,5*R*)-5-乙基哌啡-2-基)甲醇，2 HCl (700 mg，69%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10.19-9.87 (m, 1H), 9.84-9.60 (m, 1H), 3.76-3.55 (m, 3H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

【0497】

中間物81

(2R,5R)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯



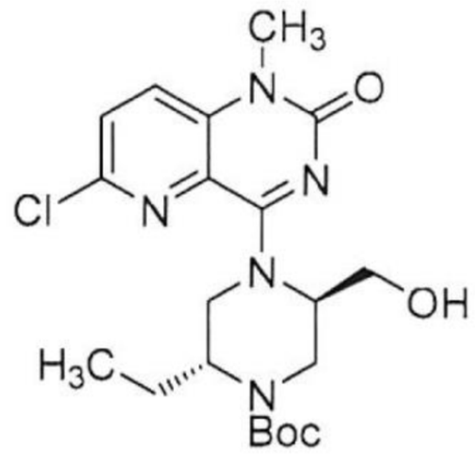
向((*2R,5R*)-5-乙基哌啡-2-基)甲醇，2 HCl (2.0 g，9.21 mmol)於MeOH (10 mL)中之冰冷卻的攪拌溶液中添加TEA (12.8 mL，92 mmol)。攪拌反應混合物5分鐘，且歷經15分鐘之時段逐滴添加含Boc-酐(8.6 mL，36.8 mmol)之MeOH (10 mL)。使反應混合物達到室溫，攪拌1小時，隨後在50℃下加熱16小時。濃縮反應混合物且溶解於EtOH (10 mL)中。添加NaOH (1.0 g，25.0 mmol)於水(5 mL)中之溶液且在100℃下加熱反應混合物16小時，隨後冷卻至室溫，藉由1.5 N HCl水溶液將pH調整至約9且用氯仿(3×80 mL)萃取。經合併有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到*(2R,5R)*-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(1.8 g，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ (ppm) = 3.97-3.90 (m, 1H)，3.89-3.82 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 5.0, 13.1 Hz, 1H), 2.92-

2.85 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

【0498】

中間物82

(2R,5R)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(同掌性)

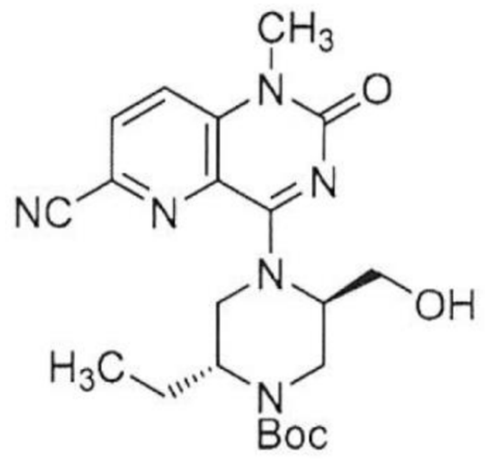


在室溫下依序向4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(300 mg，1.30 mmol)於乙腈(8 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (2.3 mL，13.04 mmol)及4 *(2R,5R)*-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(382 mg，1.57 mmol)，接著在80℃下加熱12小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析使用7-10% MeOH/$CHCl_3$純化，得到*(2R,5R)*-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(200 mg，35%產率)。LCMS：*m/z* ，438.3 $[M+H]^+$；rt 1.43分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0499】

中間物83

(2R,5R)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(同掌性)

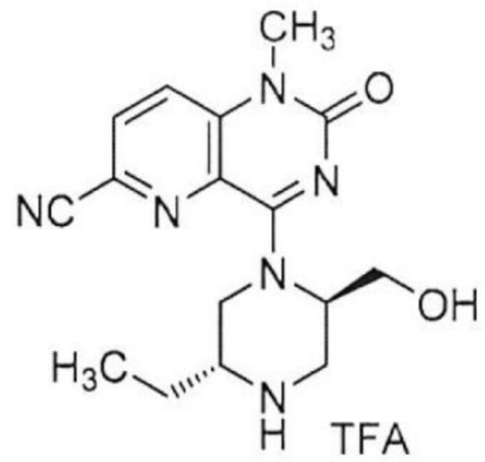


向(2*R*,5*R*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.46 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(30 mg，0.46 mmol)及TEA (0.32 mL，2.28 mmol)。用氬氣沖洗反應混合物5分鐘，接著添加氰化鋅(161 mg，1.37 mmol)及二氯[9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并哌喃]鈀(II) (35 mg，0.05 mmol)。在95℃下加熱反應混合物6小時，冷卻至室溫，經由矽藻土®墊過濾且用過量DCM (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用含7-10% MeOH之$CHCl_3$純化，得到(2*R*,5*R*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(150 mg，77%產率)。LCMS：*m/z* ，429.3 $[M+H]^+$；rt 1.25分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0500】

中間物84

4-((2*R*,5*R*)-5-乙基-2-(羥基甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA

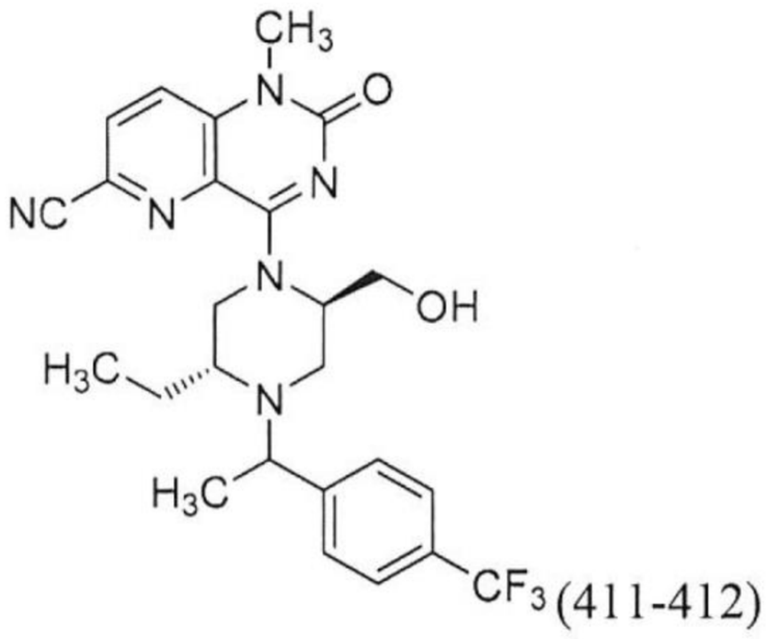


在0℃下向(2*R*,5*R*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-(羥基甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.35 mmol)於無水DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.3 mL，3.50 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，得到4-((2*R*,5*R*)-5-乙基-2-(羥基甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (120 mg，77%產率)。LCMS：*m/z* = 329.2 $[M+H]^+$；rt 0.56分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0501】

實例411及412

4-((2*R*,5*R*)-5-乙基-2-(羥基甲基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



向4-((2*R*,5*R*)-5-乙基-2-(羥基甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，TFA (80 mg，0.18 mmol)於乙腈(4mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.32 mL，1.81 mmol)及碘化鈉(27.1 mg，0.18 mmol)，接著添加1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(45 mg，0.22 mmol)。在85℃下加熱反應混合物4小時，冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化(HPLC方法：管柱：GEMINI NX C18 (250×21.2 mm，5 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨/水，pH 4.5；移動相B：乙腈；梯度：40-58% B歷經20分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘；流動：20 mL/min。

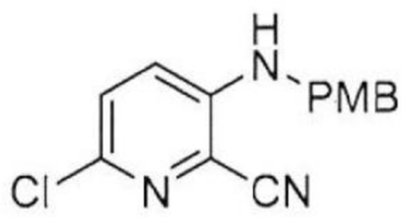
【0502】實 例411：(4.1 mg，5%產 率)；LCMS：*m/z* = 501.4 $[M+H]^+$；rt 1.98分鐘；(LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨/水(pH ~3.3)，移動相B：乙腈，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。

【0503】實 例412：(4.8 mg，5%產 率)；LCMS：*m/z* = 501.3 $[M+H]^+$；rt 2.13分鐘；LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨/水(pH ~3.3)，移動相B：乙腈，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0504】

中間物85

6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)2-氰基吡啶



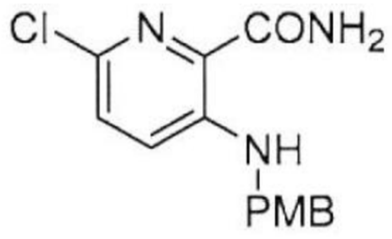
在室溫下向3-胺基-6-氯2-氰基吡啶(3 g，19.54 mmol)於乙酸乙酯(60

mL)中之溶液中添加4-甲氧基苯甲醛(2.66 g，19.54 mmol)及TFA (1.505 mL，19.54 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(6.21 g，29.3 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取反應混合物，用水、鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用30% EtOAc/石油醚將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到產物6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)2-氰基吡啶(2 g，30%產率)。LCMS：*m/z* = 274.2 $[M+H]^+$；rt 2.69分鐘；LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0505】

中間物86

6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡啶甲醯胺



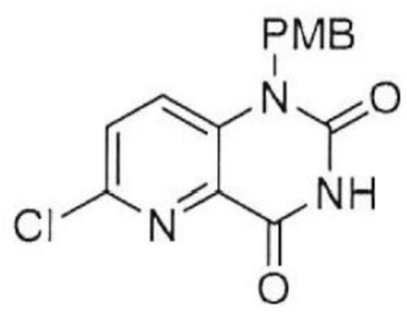
在室溫下向6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)2-氰基吡啶(2 g，7.31 mmol)於DMSO (10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (2.020 g，14.61 mmol)及H_2O_2 (1.493 mL，14.61 mmol，30%水)。攪拌反應混合物4小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取反應混合物，用水、鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用30% EtOAc/石油醚將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡啶甲醯胺(1.5g，42.%

產率)。LCMS：*m/z* = 292.1 $[M+H]^+$；rt 1.58分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0506】

中間物87

6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

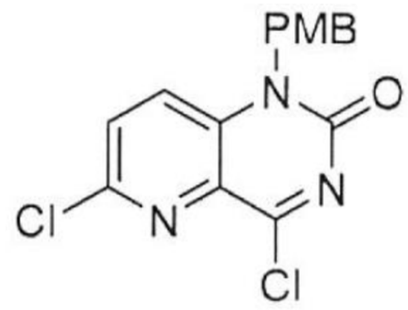


在0℃下向6-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)吡啶甲醯胺(1.3 g，4.46 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(0.356 g，8.91 mmol，60% w/w)。攪拌反應混合物1小時且添加CDI (1.084 g，6.68 mmol)。在70℃下加熱反應混合物2小時。添加冷水以淬滅反應。反應混合物用1 N HCl酸化，過濾所形成之黃色固體，在減壓下乾燥，得到6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(0.8 g，57%產率)。LCMS：*m/z* = 318.1 $[M+H]^+$；rt 1.06分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0507】

中間物88

4,6-二氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮

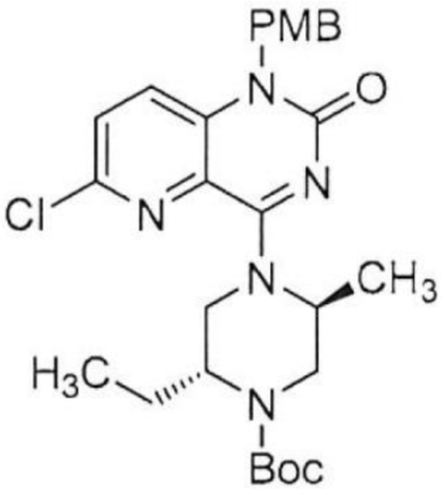


在室溫下向6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.5 g，4.72 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.061 mL，11.80 mmol)及磷醯氯(2.2 mL，23.61 mmol)。在110℃下加熱反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到4,6-二氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(1.5 g，94%產率)。LCMS：*m/z* = 336.0 $[M+H]^+$；rt 2.2分鐘；LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0508】

中間物89

(2R,5S)-4-(6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯



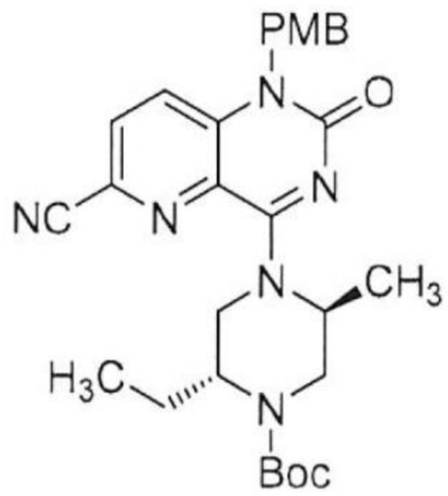
在室溫下向(2*R*,5*S*)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.74 mmol)於乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (3.04 mL，17.40

mmol)。攪拌反應混合物15分鐘，且添加4,6-二氯-1-(4-甲氧基苯甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.585 g，1.74 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物。用水、鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析使用30% EtOAc/石油醚來純化。在減壓下濃縮溶離份，得到(*2R,5S*)-4-(6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.55g，51%產率)。LCMS：*m/z* = 528.2 $[M+H]^+$；rt 3.4分鐘；LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0509】

中間物90

(*2R,5S*)-4-(6-氰基-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯



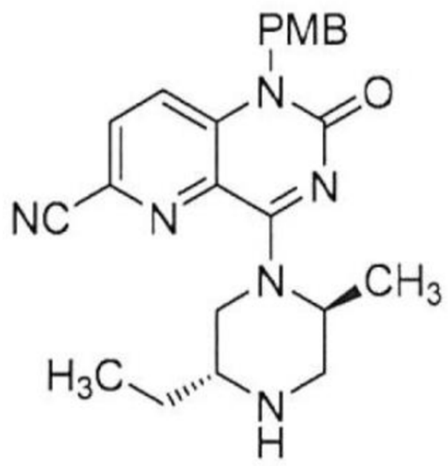
在室溫下向(*2R,5S*)-4-(6-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，0.95 mmol)於NMP (2 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.222 g，1.89 mmol)、鋅(0.062 g，0.95 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (0.087 g，0.1 mmol)、dppf (0.105

g，0.19 mmol)。在90℃下加熱反應混合物隔夜。用EtOAc稀釋反應混合物，經由矽藻土®墊過濾且在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析使用80% EtOAc/石油醚純化。在減壓下濃縮溶離份，得到*(2R,5S)*-4-(6-氰基-1- (4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.43 g，28%產率)。LCMS：*m/z* = 519.4 $[M+H]^+$；rt 1.83 min LCMS方法：管柱：Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)，梯度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持0.6分鐘；溫度：50℃；流動速率：0.7 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0510】

中間物91

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，HCl



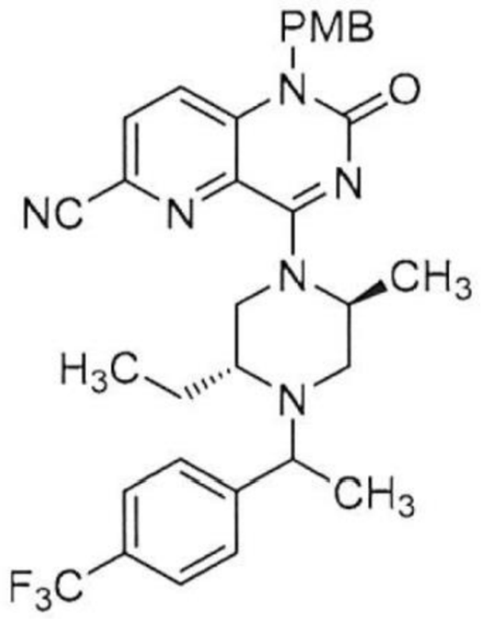
在0℃下向(*2R,5S*)-4-(6-氰基-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(400 mg，0.77 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之1,4-二噁烷(4 M，1.9 mL，7.71 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物6小時。在減壓下蒸發反應混合物，得到4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈，HCl (250 mg，產率

77%)。LCMS：*m/z* = 419.2 $[M+H]^+$；rt 1.76分鐘；LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0511】

中間物92

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



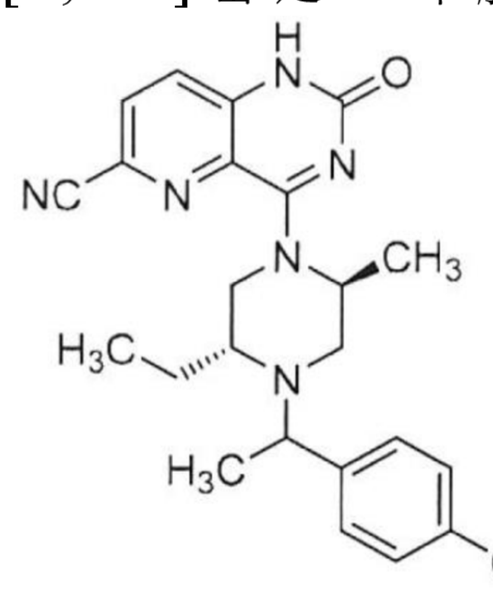
在室溫下向4-((*2S,5R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈，HCl (0.4 g，0.879 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.768 mL，4.4 mmol)、1-(1-氯乙基)-4 (三氟甲基)苯(0.55 g，2.64 mmol)及碘化鈉(0.132 g，0.879 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。用NH_4Cl飽和水溶液淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取反應混合物，用水、鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析使用30% EtOAc/石油醚來純化。在減壓下濃縮溶離份，得到4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(0.2 g，35%產

率)。LCMS：*m/z* = 591.2 $[M+H]^+$；rt 3.77分鐘；LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0512】

實例413及414

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(413-414)

在0℃下向4-((*2S,5R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(150 mg，0.25 mmol)於TFA(1.5 mL，19.47 mmol)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸(0.75 mL，8.45 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應混合物用$NaHCO_3$溶液鹼化且用EtOAc萃取。有機層用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，其藉由製備型HPLC方法純化：方法：管柱：YMC TRIART C18 EXRS (250×20 mm，5 μm)；移動相A：10 mM乙酸銨/水；移動相B：乙腈；流動：20mL/min]，得到實例413及414。

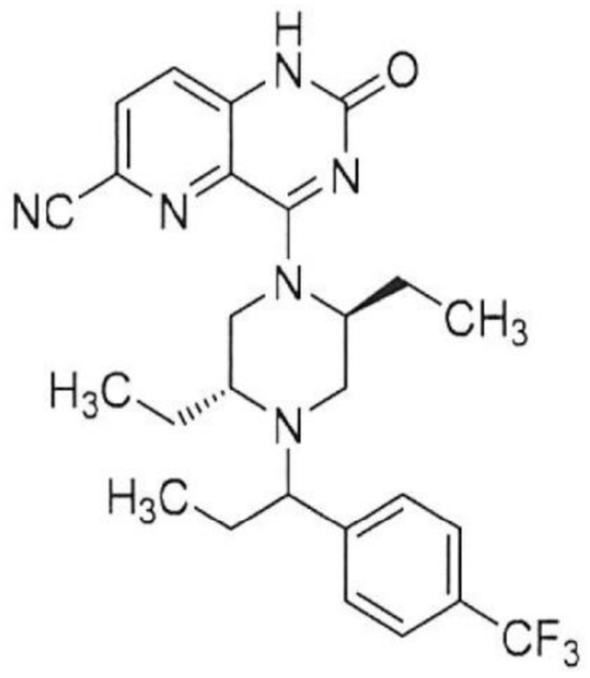
【0513】實例413：(30 mg，25%產率)，LCMS：*m/z* = 469.2 [M-

H]；rt 3.19分鐘；LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨/水(pH ~3.3)；移動相B：乙腈，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) = 10.9-11.2 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 3H), 5.62-5.97(m, 1H), 4.86-5.29(m, 1H), 3.82-3.85(m, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.2-2.5 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 5H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0514】實 例414：(30 mg，25%產 率)，LCMS：m/z = 471.2 $[M+H]^+$；rt 3.33分鐘；LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨/水(pH 3.3)；移動相B：乙腈，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) = 10.8-11.7(m, 1H), (8.08 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.7-7.7 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 3H), 4.6-6.3(m, 2H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.09-3.11 (m, 1H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.15-2.18 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 6H), 1.01 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。

【0515】表18中之實例根據實例413及414中所述之通用程序來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

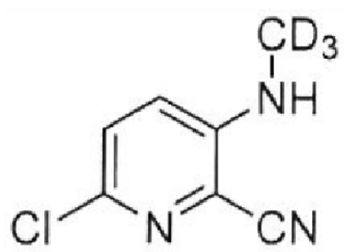
表18

實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	[M+H]+
415		H	E	3.19	499.3
416		H	E	2.70	499.2

【0516】

中間物93

6-氯-3-((甲基-d_3)胺基)2-氰基吡啶



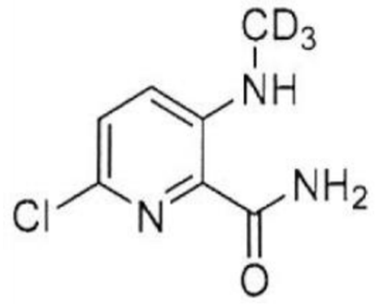
在室溫下向*N*-(6-氯-2-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(3g，12.02 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.15 g，30.1 mmol)，接著添加碘甲烷-d_3 (3.9 mL，60.1 mmol)。攪拌反應混合物16小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物，用水及鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用30% EtOAc/石油醚將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到*N*-(6-氯-2-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-N-(甲基-d_3)乙醯胺(1.5 g，47%產率)。LCMS：*m/z* = 171.1 $[M+H]^+$；rt 1.19分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經1.1分鐘，隨後在100% B下保持2.2分鐘，流動：0.7

mL/min。

【0517】

中間物94

6-氯-3-((甲基-d_3)胺基)吡啶甲醯胺

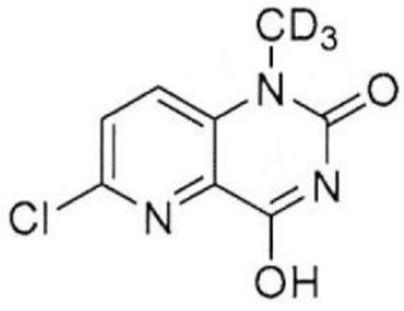


在0℃下向6-氯-3-((甲基-d_3)胺基)2-氰基吡啶(2 g，11.72 mmol)於DMSO (100 mL)及水(50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.24 g，23.44 mmol)及過氧化氫(2.4 mL，23.44 mmol，30%水溶液)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。用水稀釋反應混合物且過濾所形成之沈澱物，在減壓下乾燥，得到6-氯-3-((甲基-d_3)胺基)吡啶甲醯胺(1 g，45%產率)。LCMS：*m/z* = 189.1 $[M+H]^+$；rt 1.06分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0518】

中間物95

6-氯-4-羥基-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



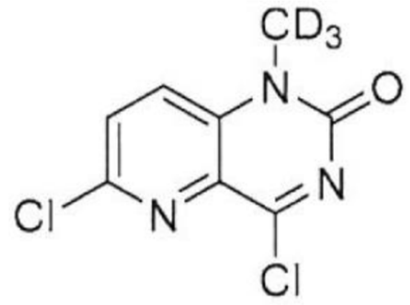
在0℃下向6-氯-3-((甲基-d_3)胺基)吡啶甲醯胺(1.4 g，7.42 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.594 g，14.84 mmol，60% w/w)及CDI (1.805 g，11.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。藉由添

加冰水淬滅反應。混合物用1.5 N HCl酸化。過濾混合物以分離黃色固體，將其在減壓下乾燥，得到6-氯-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(1.0 g，62%產率)。LCMS：*m/z* = 215.1 $[M+H]^+$；rt 0.50分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0519】

中間物96

4,6-二氯-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮

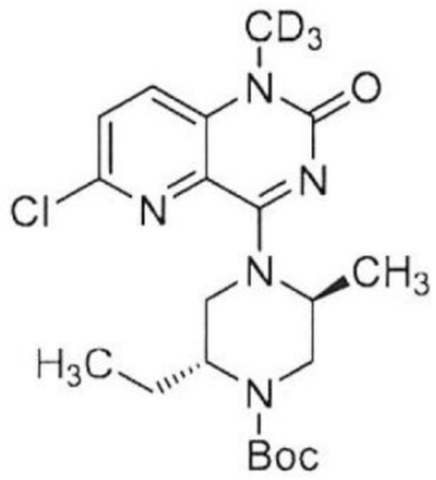


在室溫下向6-氯-4-羥基-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.5 g，2.33 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.0 mL，5.82 mmol)及磷醯氯(1.1 mL，11.65 mmol)。在110℃下加熱反應混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到4,6-二氯-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(0.4 g，74%產率)。LCMS：*m/z* = 232.9 (M+H)；滯留時間0.84分鐘。(管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)，移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0520】

中間物97

(2R,5S)-4-(6-氯-1-(甲基-d_3)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯

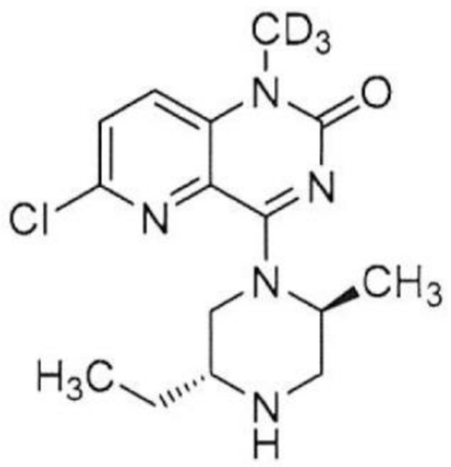


在室溫下向(*2R,5S*)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，2.190 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.8 mL，21.90 mmol)，接著4,6-二氯-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.510 g，2.19 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物，用水、鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用90% EtOAc/石油醚將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到*(2R,5S)*-4-(6-氯-1-(甲基-d_3)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(0.4 g，41%產率)。LCMS：*m/z* = 425.2 $[M+H]^+$；rt 2.77分鐘；LCMS方法：管柱：Kinetex XB-C18 (3×75 mm，2.6 μm)；移動相A：10 mM甲酸銨:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM甲酸銨:乙腈(2:98)，梯度= 20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持0.6分鐘；溫度：27℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。

【0521】

中間物98

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮.TFA

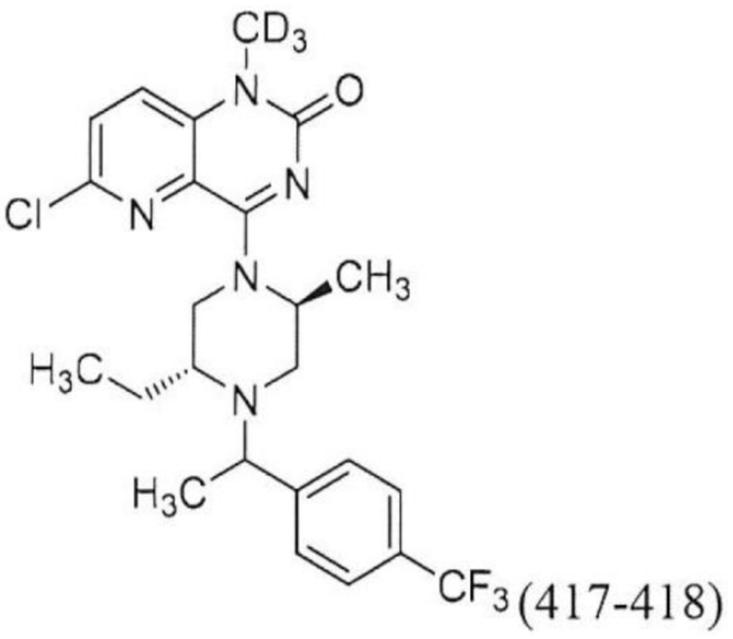


在0℃ 下 向(*2R*,*5S*)-4-(6-氯-1-(甲 基-d3)-2-側 氧 基-1,2-二 氫 吡 啶 并[3,2-*d*]嘧 啶-4-基)-2-乙 基-5-甲 基 哌 啡-1-甲 酸 第 三 丁 酯(0.42 g，0.988 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (1.2 mL，14.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除揮發物，得到6-氯-4-((2*S*,5*R*)-5-乙 基-2-甲 基 哌 啡-1-基)-1-(甲 基-d_3)吡 啶 并[3,2-*d*]嘧 啶-2(1*H*)-酮 ，TFA (0.4g，76%產率)。LCMS：*m/z* = 325.2 $[M+H]^+$；rt 0.67分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙 腈(95:5)； 移 動 相B：10 mM NH_4OAc/水:乙 腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0522】

實例417及418

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-5-乙 基-2-甲 基-4-(1-(4-(三 氟 甲 基)苯 基)乙 基)哌 啡-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



在室溫下向6-氯-4-((*2S*,*5R*)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-(甲基-d_3)吡

啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1H)-酮，TFA (0.4 g，0.911 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.5 mL，2.73 mmol)，接著1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(0.570 g，2.73 mmol)、碘化鈉(0.137 g，0.911 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16小時。用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物且經由矽藻土®墊過濾，用額外乙酸乙酯(2×50 mL)洗滌。用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌濾液，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化，得到實例414及415。HPLC方法：管柱：HPLC方法：管柱：YMC TRIART C18 EXRS (250x4.6 mm，5 μm)；移動相A=10 mM乙酸銨/水；移動相B=乙腈，梯度：0-20% B歷經20分鐘：20.0 mL/min。

【0523】實 例417：(13 mg，3%產 率)，LCMS：*m/z* = 497.3 $[M+H]^+$；rt 2.52分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.60-7.62 (m , 2H), 5.99-5.73 (m, 1H), 5.17-4.70 (m, 1H), 3.84 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.53-3.36 (m, 1H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.61-1.22 (m, 8H), 0.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

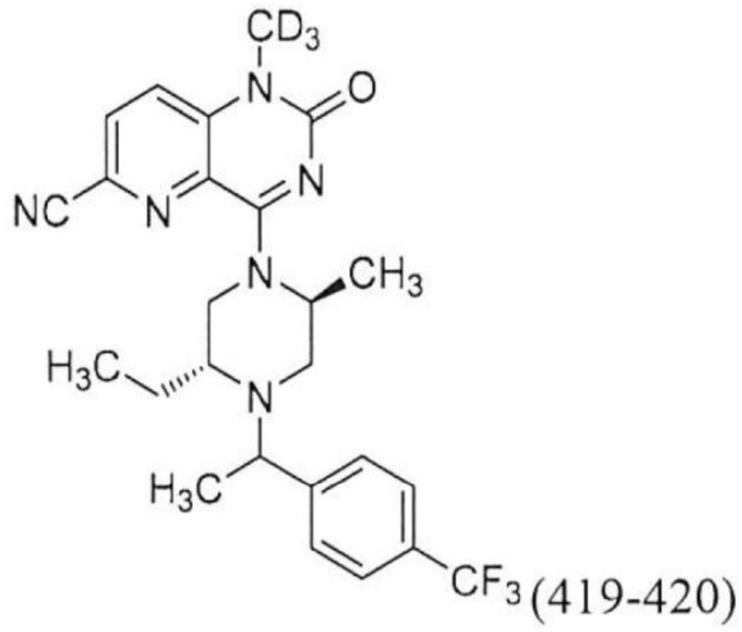
【0524】實 例418：(13 mg，3%產 率)，LCMS：*m/z* = 497.3 $[M+H]^+$；rt 2.58分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 2H), 6.23-5.47 (m, 1H), 5.06-4.73 (m, 1H), 3.77-3.54 (m, 2H), 3.19-2.95 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.36-1.08 (m, 5H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz 3H)。

【0525】

實例419及420

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-(甲基-d_3)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈



(419-420)

在室溫下在氬氣氛圍下向6-氯-4-((*2S*,*5R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(150 mg，0.30 mmol)於NMP (2 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(70.9 mg，0.604 mmol)、鋅(19.73 mg，0.30 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (27.6 mg，0.030 mmol)及dppf (33.5 mg，0.060 mmol)。在90℃下加熱反應混合物隔夜。用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物且經由矽藻土®墊過濾，用額外乙酸乙酯(2×50 mL)洗滌。用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌濾液，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化方法：管柱：Sunfire C18 (150×19 mm，5 μm)；移動相A= 10 mM乙酸銨/

水；移動相B=乙腈；流動19 mL/min；梯度：10-85% B歷經0-22 min]，得到實例419及420。

【0526】實 例419：(25 mg，17%產 率)，LCMS：*m/z* = 488.3 $[M+H]^+$；rt 2.31分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 5.85-5.63 (m, 1H), 5.10-4.77 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.68-1.00 (m, 8H), 0.79-0.59 (m, 3H)。

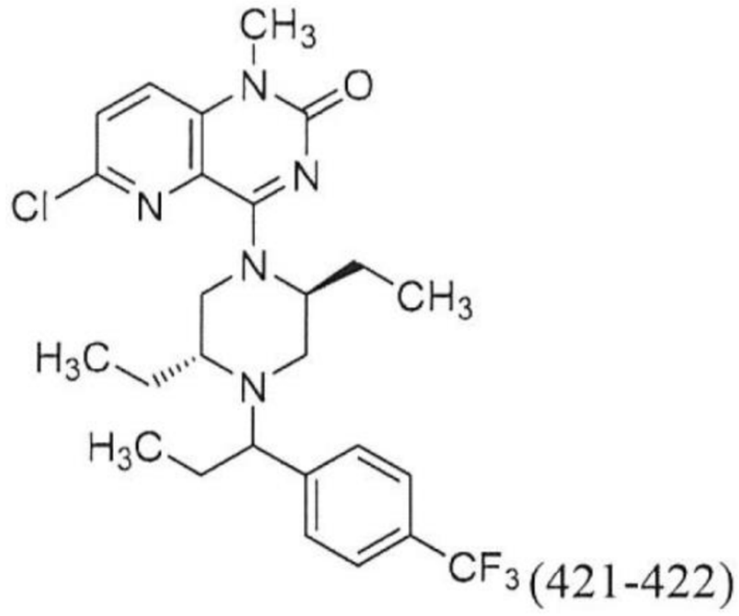
【0527】實 例420：(30 mg，20%產 率)，LCMS：*m/z* = 488.3 $[M+H]^+$；rt 2.36分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.33-8.15 (m, 1H), 8.06-7.90 (m, 1H), 7.77-7.51 (m, 4H), 6.06-5.43 (m, 1H), 5.10-4.71 (m, 1H), 3.79-3.55 (m, 2H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.26-2.02 (m, 1H), 1.61-1.11 (m, 8H), 1.00 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0528】

實例421及422

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二 乙 基-4-(1-(4-(三 氟 甲 基)苯 基)丙 基)哌 呾-1-

基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



(421-422)

向6-氯-4-((*2S,5R*)-2,5-二乙基哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮，TFA (500 mg，1.111 mmol)、1-(1-氯丙基)-4-(三氟甲基)苯(297 mg，1.334 mmol)於乙腈(15 mL)中之攪拌懸浮液中添加碘化鈉(333 mg，2.223 mmol)及DIPEA (1.165 mL，6.67 mmol)。在85℃下加熱反應混合物且攪拌16小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到粗產物，其使用矽膠(24 g)層析藉由使用0-10%甲醇/氯仿作為溶離劑來純化。在減壓下濃縮溶離份，得到呈非對映異構混合物之6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(255 mg，38%產率)。LCMS：*m/z* = 522.3 $[M+H]^+$；rt 1.59及1.62分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0529】非對映異構混合物藉由製備型SFC純化。SFC方法：管柱：Chiralpak IG (250×30 mm，5 μm)；移動相：80% CO_2/20% 4 M甲醇氨溶液；流動：90 g/min；偵測波長：260 nm；溫度：40℃。實例421；分離1：第一溶離峰，rt = 3.09分鐘；實例422分離2：第二溶離峰，rt = 3.62分鐘。

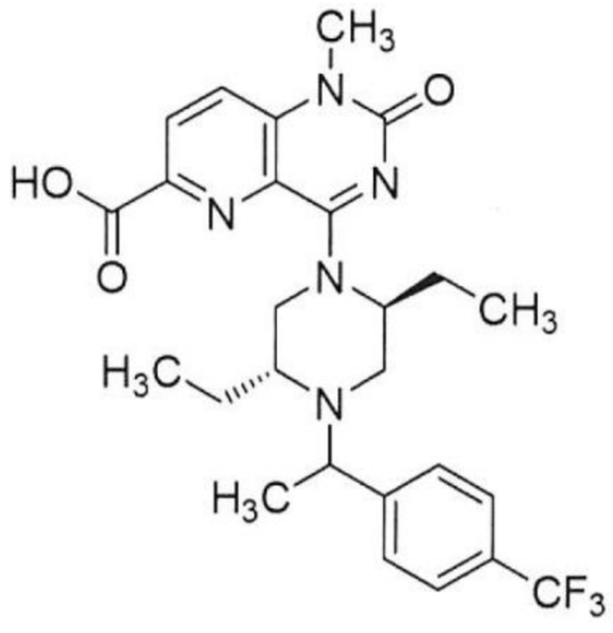
【0530】實 例421:LCMS：*m/z*，522.3 $[M+H]^+$；rt 2.77分 鐘 ；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.99 - 5.56 (s, 1H), 5.06-4.78 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.08-2.74 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.50-1.18 (m, 2H), 1.03-0.86 (m, 3H), 0.71-0.47 (m, 6H)。

【0531】實 例422:LCMS：*m/z*，522.3 $[M+H]^+$；rt 2.78分 鐘 ；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.98-7.86 (m, 1H), 7.85-7.65 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.20-5.32 (m, 1H), 5.11-4.66 (m, 1H), 3.66-3.46 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.28-3.00 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.99-1.69 (m, 3H), 1.59-1.35 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 3H), 0.61-0.57 (m, 6H)。

【0532】

中間物99

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-羧酸

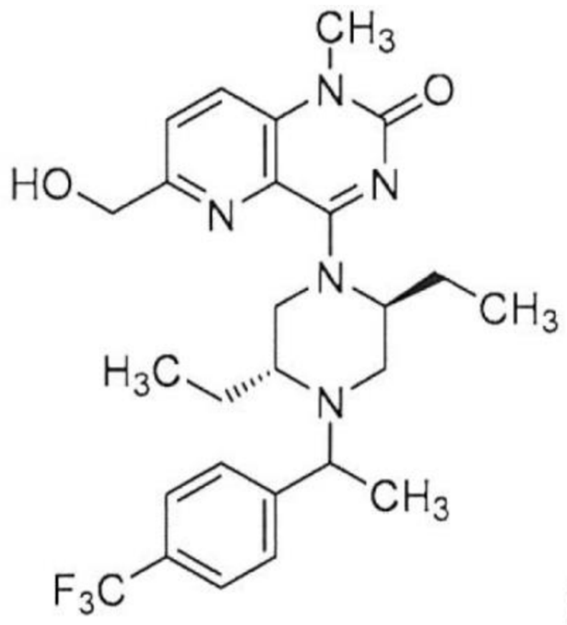


向4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(350 mg，0.70 mmol)於乙醇(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加含NaOH (281 mg，7.02 mmol)之H_2O (2.5 mL)。在90℃下加熱反應混合物且攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫及在減壓下濃縮。殘餘物用1.5 N HCl酸化至pH約3且用EtOAc (100 mL)萃取。有機層用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-羧酸(300 mg，83%產率)。LCMS：*m/z* = 518.3 $[M+H]^+$；滯留時間1.13及1.14分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持2.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0533】

實例423

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(羥基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



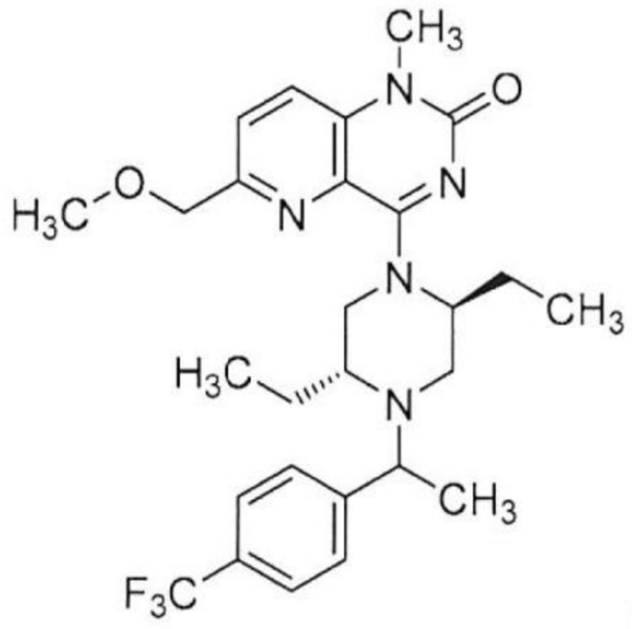
(423)

在0℃下向4-((*2S,5R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-羧酸(150 mg，0.29 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BH_3.二甲硫(0.08 mL，0.87 mmol)。在升溫至環境溫度之後，再繼續攪拌24小時。再次將溶液冷卻至0℃。用MeOH淬滅反應。使反應混合物回流1小時。在減壓下移除揮發物且用水稀釋反應混合物。用乙酸乙酯(50 mL)萃取水相且用水、鹽水洗滌有機層，乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(羥基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(100 mg，69%產率)。LCMS：*m/z* = 504.3 $[M+H]^+$；滯留時間1.78分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持2.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0534】

實例424及425

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(甲氧基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



(424-425)

在0℃下向NaH (17 mg，0.42 mmol，60% w/w)於DMF (3 mL)中之攪拌懸浮液中添加4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(羥基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(70 mg，0.14 mmol)。5分鐘後，添加碘代甲烷(0.02 mL，0.28 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌2小時。使反應混合物冷卻至0℃。藉由添加冰冷水淬滅反應。用EtOAc (2×50 mL)萃取反應混合物。經合併有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，其使用製備型SFC純化。SFC方法：管柱：Chiralpak IG (250×30 mm，5 μm)；移動相：70% CO_2/ 30% of MeOH；流動：80 g/min；偵測波長：220 nm；溫度：35℃。實例424：分離1：第一溶離峰，rt = 2.96分鐘。實例425：分離2：第二溶離峰，rt = 4.01分鐘。

【0535】實　例424：(5.1　mg，7%產　率)：LCMS：*m/z*，518.3 $[M+H]^+$；滯留時間2.48分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 3H), 7.60 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.28-5.87 (m, 1H), 5.18-4.80 (m, 1H),

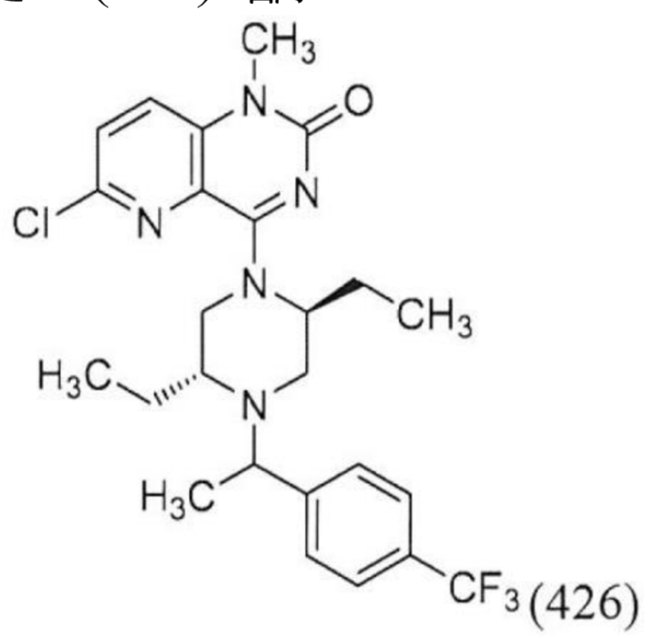
4.60-4.34 (m, 2H), 3.91-3.68 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.28 (br s, 2H), 3.11-2.85 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.40-2.18 (m, 1H), 2.14-1.83 (m, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 3H), 0.89 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.75 - 0.36 (m, 3H)。

【0536】實　例425：(2.2　mg，3%產　率))：LCMS：*m/z*，518.3 $[M+H]^+$；滯留時間2.49分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.92-7.83 (m, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.91-5.73 (m, 1H), 5.15-4.84 (m, 1H), 4.60-4.35 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.19-2.96 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.25 (br d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.03-0.73 (m, 3H), 0.67-0.47 (m, 3H)。

【0537】

實例426

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



(426)

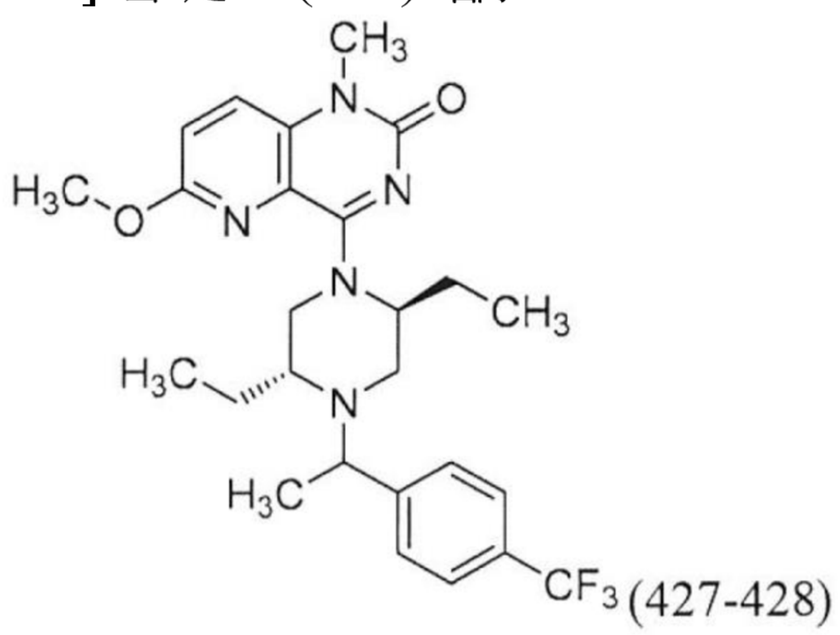
向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮，TFA (1.0 g，2.22 mmol)於乙腈(15 mL)中之攪拌溶液中添加

DIPEA (1.165 mL，6.67 mmol)。攪拌反應混合物5分鐘，且隨後在室溫下添加1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(0.556 g，2.67 mmol)。在85℃下加熱反應混合物且攪拌20小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到粗產物，其使用矽膠(24 g)層析藉由使用0-10%甲醇/氯仿作為溶離劑來純化。在減壓下濃縮溶離份，得到呈非對映異構混合物之6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧 啶-2(1*H*)-酮(750 mg，58%產 率)。LCMS：*m/z* = 508.3 $[M+H]^+$；rt 1.50及1.53分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0538】

實例427及428

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



(427-428)

向6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(100 mg，0.2 mmol)於MeOH (2.0 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(0.23 mL，0.98 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物48小時。在減壓下濃縮反應混合物，溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，用

水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由對掌性製備型HPLC純化。HPLC方法：管柱：Cellulose-5 (150×19 mm，5 μm)；移動相：10 mM乙酸銨/MeOH，流動：22 mL /min)。峰1 (非對映異構體1)：rt=10.04分鐘且峰2 (非對映異構體2)，rt = 11.53分鐘。

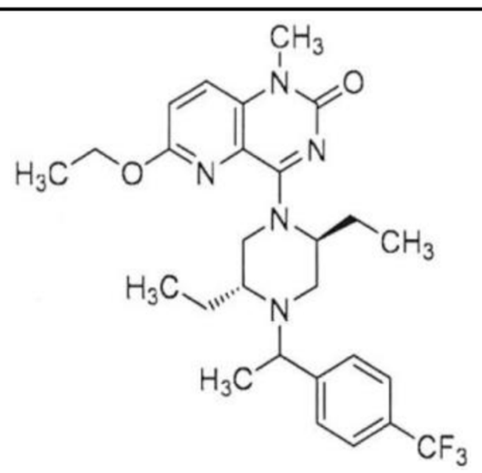
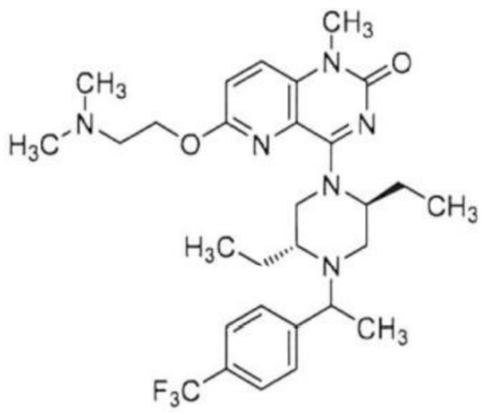
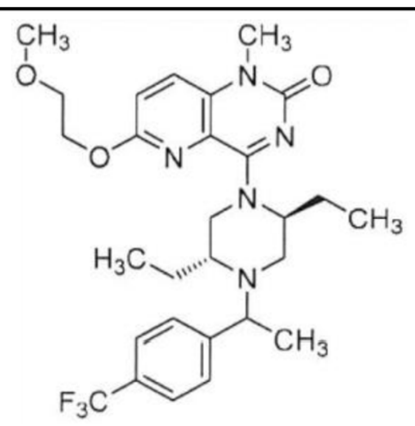
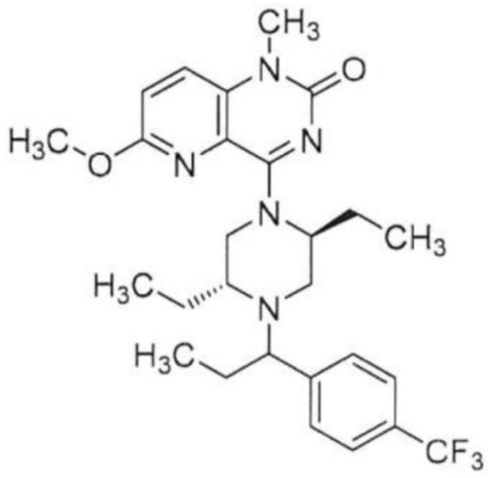
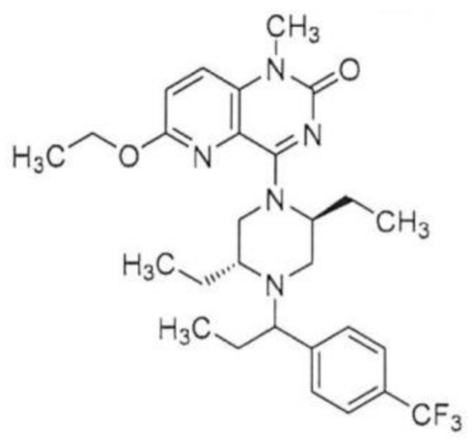
【0539】實　例427：(17　mg，23%產　率)；LCMS：*m/z*，504.3 $[M+H]^+$；rt 2.48分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.31-5.91 (m, 1H), 5.23-4.69 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.13 - 2.71 (m, 3H), 2.98-2.73 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.16-1.88 (m, 2H), 1.54-1.34 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 3H), 0.93-0.71 (m, 3H), 0.68-0.36 (m, 3H)。

【0540】實　例428：(14　mg，18%產　率)；LCMS：*m/z*，504.3 $[M+H]^+$；rt 2.49分鐘；LCMS方法：管柱：XBridge BEH XP C18 (50×2.1 mm，2.5 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.31-7.14 (m, 1H), 6.32-6.01 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.97-3.62 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.20-2.97 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.58-1.32

(m, 2H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00-0.43 (m, 6H)。

【0541】表19中之實例根據實例427及428中所述之通用程序使用以合成順序之適當醇及氯衍生物來製備。當合成得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。

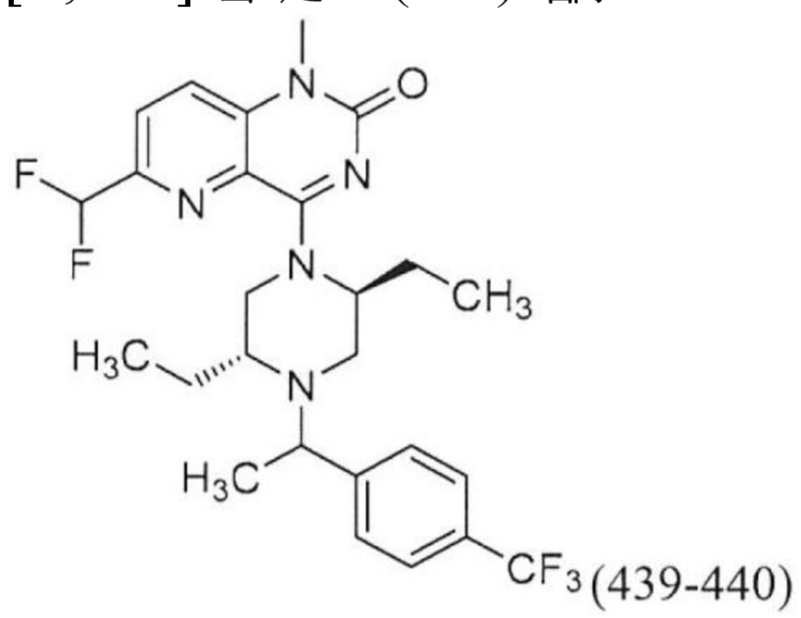
表19

實例編號	結構	立體-化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
429		H	C	2.60	518.3
430		H	C	2.61	518.3
431		H	C	2.08	561.4
432		H	C	2.10	561.4
433		H	C	2.37	548.4
434		H	C	2.38	548.4
435		H	C	2.61	518.3
436		H	C	2.61	518.3
437		H	C	2.72	532.4
438		H	C	2.72	532.4

【0542】

實例439及440

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(二氟甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



(439-440)

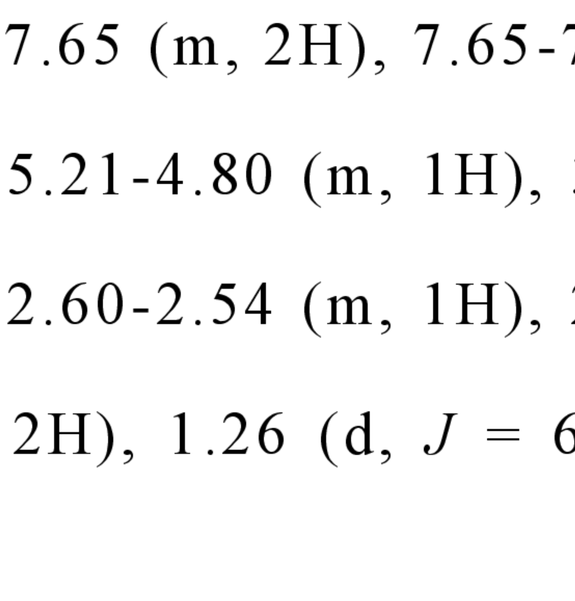
向6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(80 mg，0.16 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加(1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑啶-2-亞基)(二氟甲基)銀(87 mg，0.16 mmol)、雙(2-二苯基膦基苯基)醚(9.0 mg，0.016 mmol)及雙(二亞苯甲基丙酮)鈀(0) (4.53 mg，7.87 μmol)。用氬氣吹掃反應混合物5分鐘且在80℃下加熱16小時。藉由添加水(20 mL)淬滅反應。用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取反應混合物。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化。HPLC方法：管柱：Gemini NX (250×21.2 mm，5 μm)；移動相A=10 mM乙酸銨/水，pH 4.5，移動相B=乙腈，流動20 mL/min，得到實例439及實例440。

【0543】實 例439：(2 mg，3.0%產 率)。LCMS：*m/z* = 524.3 $[M+H]^+$；rt 2.67分 鐘 ；LCMS方 法 ： 管 柱 ：Ascentis Express C18 (50×2.1 mm，2.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H

NMR:(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.03-7.92 (m, 2H), 7.71-7.71 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.19-6.80 (m, 1H), 6.18-5.87 (m, 1H), 5.21 - 4.80 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 3H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.29-1.84, (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.99-0.82 (m, 3H), 0.77-0.31 (m, 3H)。

【0544】實例440：(2.3 mg，4.39 μmol, 2.79%產率)。LCMS：m/z = 524.3 $[M+H]^+$；rt 2.68分鐘；LCMS方法：管柱：Ascentis Express C18 (50×2.1 mm，2.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.95-7.95 (m, 1H), 8.09-7.86 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.25-6.75 (m, 1H), 6.42-5.72 (m, 1H), 5.21-4.80 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.29-2.92 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.61-1.34 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.04-0.71 (m, 3H), 0.68-0.45 (m, 3H)。

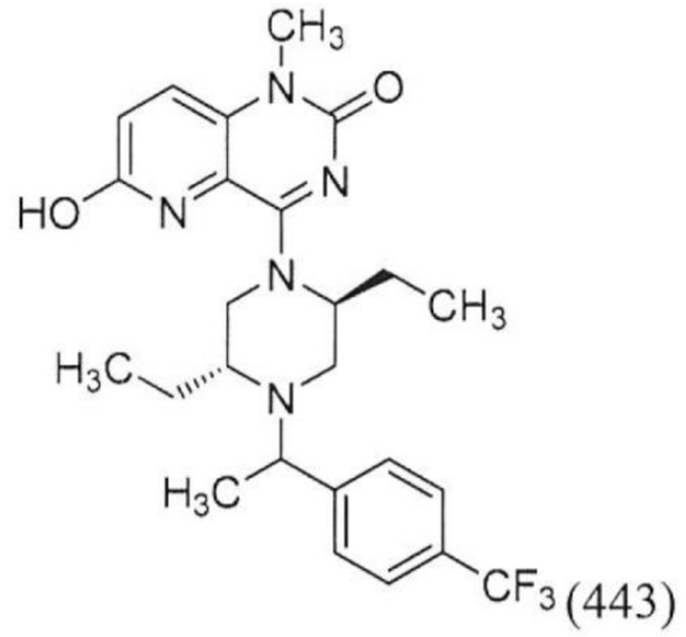
表20

實例編號	結構	立體-化學	LCMS方法	LCMS rt	[M+H]+
441		H	C	2.46	510.3
442		H	C	2.42	510.3

【0545】

實例443

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-羥基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



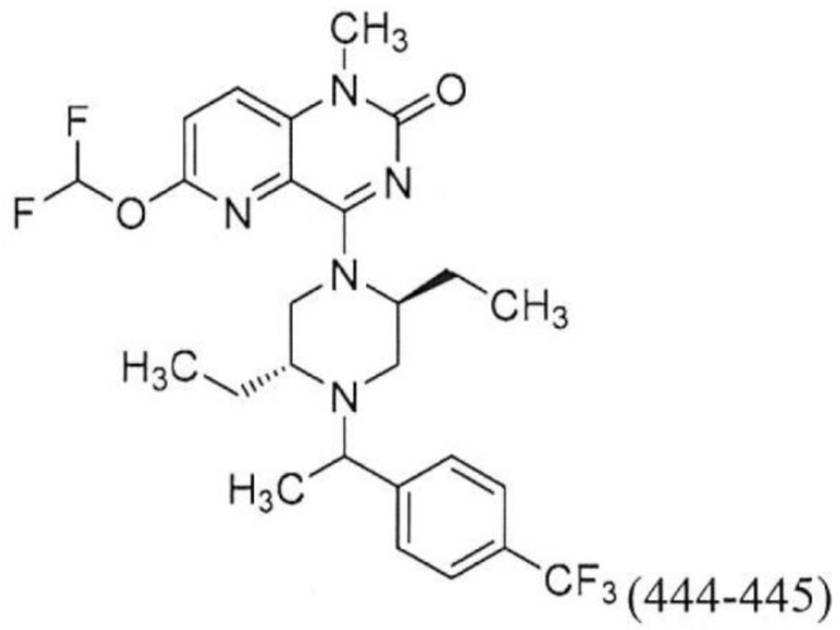
(443)

向4-((*2S,5R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(150 mg，0.3 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加氯化鋰(63.1 mg，1.49 mmol)。在180℃下加熱反應混合物6小時。添加水(50 mL)以淬滅反應。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取反應混合物。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-羥基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(90 mg，61.7%產率)。LCMS：*m/z* = 490.2 $[M+H]^+$；滯留時間0.79分鐘；LCMS方法；管柱：AQUITY BEH C18 (2.1×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/HCO_2H (pH:5)/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/HCO_2H (pH:5)/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-5% B歷經1.1分鐘，隨後在95% B下保持1.7分鐘，流動：0.8 mL/min，溫度：27℃；偵測：在220 nm下之UV。

【0546】

實例444及445

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-(二氟甲氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



(444-445)

在0℃下向4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-羥基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(90 mg，0.18 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (18 mg，0.46 mmol，60% w/w)。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘且添加2 2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(0.03 mL，0.31 mmol)。在室溫下再攪拌反應混合物3小時。添加水以淬滅反應。在減壓下濃縮混合物，得到粗產物，將其用水(20 mL)懸浮且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化[方法資訊：製備型管柱：ACE C18 (250×21.2 mm，5 μm)，移動相A=10 mM乙酸銨/水，移動相B=乙腈:MeOH (1:1)，流動19 mL/min，梯度：70-100% B歷經25分鐘，隨後在100% B下保持5分鐘]。

【0547】實 例444：(1.0 mg，1.853 μmol，1.0%產 率)。LCMS：*m/z* = 540.3 $[M+H]^+$；rt 2.48分鐘；LCMS方法：管柱：Ascentis Express C18 (50×2.1 mm，2.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H

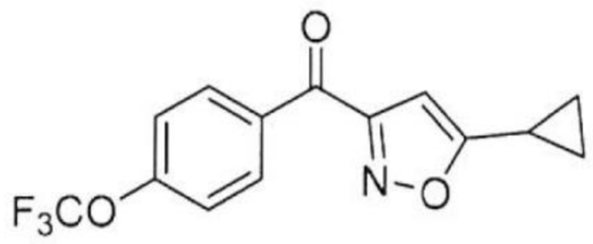
NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.36-7.55(m,2H), 6.00-5.34 (m, 1H), 5.25-4.64 (m, 1H), 3.91 -3.75 (m, 1H), 3.62-3.41 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 4H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.98-2.72 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.14-1.84 (m, 2H), 1.32-1.20, (m, 3H), 1.54-1.11 (m, 2H), 0.92-0.71 (m, 3H), 0.94-0.25 (m, 1H)。

【0548】實例445：(1.0 mg，1.86 μmol, 1%產率)。LCMS：m/z = 540.3 $[M+H]^+$；rt 2.49分鐘；LCMS方法：管柱：Ascentis Express C18 (50×2.1 mm，2.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 0-100% B歷經3分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.1 mL/min；偵測：在220 nm下之UV。^1H NMR：(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 5.80-5.59 (m, 1H), 5.04 -4.89 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.63-1.70 (m,1H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01-0.78 (m, 2H), 0.73-0.39 (m, 4H)。

【0549】

中間物100

(5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮



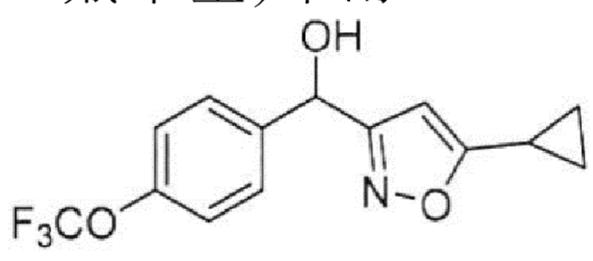
在0℃下向5-環丙基-*N*-甲氧基-*N*-甲基異噁唑-3-甲醯胺(250 mg，

1.27 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲氧基)苯基)溴化鎂(0.5 M，12.7 mL，6.37 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。藉由添加NH_4Cl飽和水溶液淬滅反應。用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取混合物。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到(5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮(250 mg，66%產率)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz)：δ (ppm) = 8.38-8.43 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.15-1.21 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H)。

【0550】

中間物101

(5-環丙基異噁唑-3-基)(4-氟苯基)甲醇



在0℃下向(5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮(800 mg，2.69 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (204 mg，5.38 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。藉由添加NH_4Cl飽和水溶液淬滅反應。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，得到(5-環丙基異噁唑-3-基)(4-氟苯基)甲醇(710 mg，88%產率)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz)：δ (ppm) = 7.44-7.49 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.98 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.01-1.05 (m, 2H), 0.91-0.97 (m, 2H)。

【0551】

中間物102

3-(溴(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-環丙基異噁唑

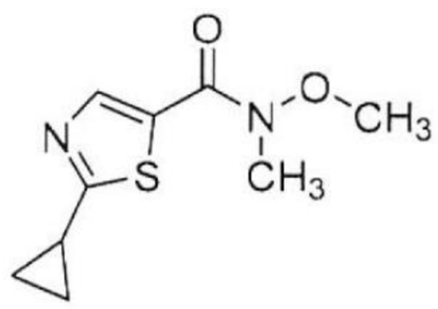


在0℃下向(5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲醇(300 mg，1.00 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加BBr_3 (2.005 mL，2.005 mmol)且在室溫下攪拌2小時。在減壓下蒸發反應混合物，得到3-(溴(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-環丙基異噁唑(240 mg，66%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz)：δ (ppm) = 7.54-7.59 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.05 (tt, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.07-1.13 (m, 2H), 0.99-1.05 (m, 2H)。

【0552】

中間物103

2-環丙基-*N*-甲氧基-*N*-甲基噻唑-5-甲醯胺



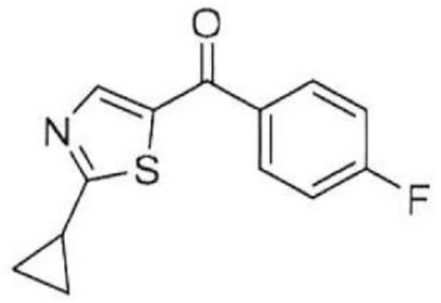
在室溫下向2-環丙基噻唑-5-羧酸(0.4 g，2.36 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加HATU (1.348 g，3.55 mmol)、DIPEA (1.2 mL，7.09 mmol)及*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.346 g，3.55 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物，經合併有機層用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物(2-環丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(0.15g，46%產率)。LCMS：*m/z* = 213.2 $[M+H]^+$；rt 0.91分鐘，LCMS方法：管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯

度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0553】

中間物104

(2-環丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲酮

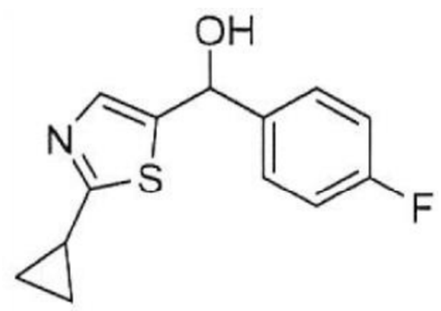


在0℃下向2-環丙基-*N*-甲氧基-*N*-甲基噻唑-5-甲醯胺(0.2 g，0.94 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加(4-氟苯基)溴化鎂(1 M，1.8 mL，1.8 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物16小時。反應混合物用飽和氯化銨溶液淬滅且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，經合併有機層用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗所需產物(2-環丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(0.15g，48%產率)。LCMS：*m/z* = 248.1 $[M+H]^+$；rt 1.56分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經2分鐘，隨後在90% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0554】

中間物105

(2-環丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇



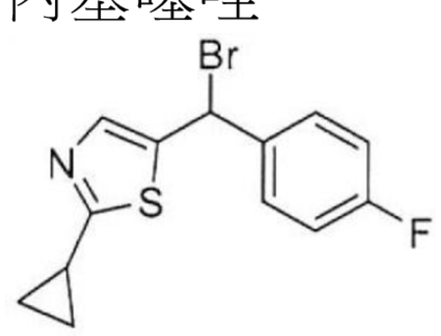
在0℃下向(2-環丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲酮(0.2 g，0.81 mmol)於

甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.046 g，1.21 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。藉由添加飽和氯化銨水溶液淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物，用水及鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到(2-環丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(0.15 g，48%產率)。LCMS：*m/z* = 250.2 $[M+H]^+$；rt 1.22分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0555】

中間物106

5-(溴(4-氟苯基)甲基)-2-環丙基噻唑

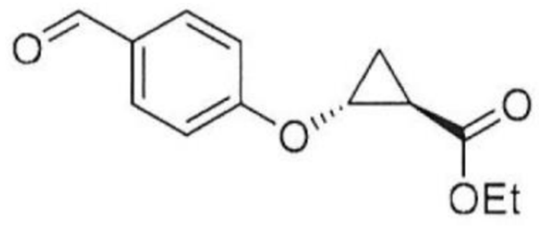


在0℃下向(2-環丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲醇(0.2 g，0.8 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加三溴化硼(1.2 mL，1.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。藉由添加水淬滅反應。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物，用水及鹽水洗滌經合併有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到5-(溴(4-氟苯基)甲基)-2-環丙基噻唑(0.18g，0.577 mmol，71.9%產率)。

【0556】

中間物107

(1R,2R)-2-(4-甲醯基苯氧基)環丙烷-1-甲酸乙酯

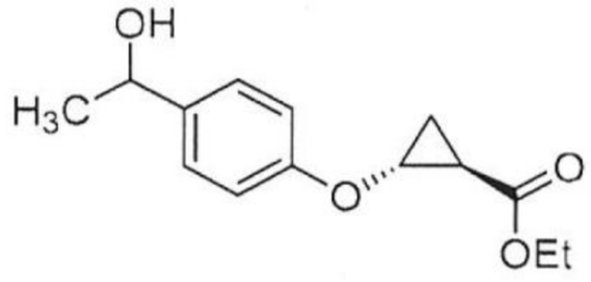


向KOH (1.378 g，24.57 mmol)於DMSO (12 mL)中之攪拌懸浮液中添加4-羥基苯甲醛(0.75 g，6.14 mmol)及(1S,2R)-2-碘環丙烷-1-甲酸乙酯(1.769 g，7.37 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。用水(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物(350 mg，24%)。LCMS：*m/z* = 235.1 $[M+H]^+$；滯留時間1.49及1.51 min (非對映異構混合物)，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0557】

中間物108

(1*R*,2*R*)-2-(4-(1-羥基乙基)苯氧基)環丙烷-1-甲酸乙酯



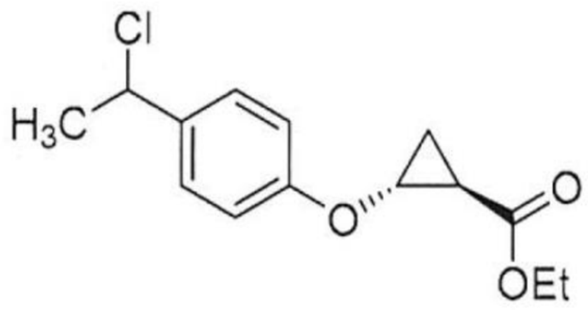
在0℃下向(*1R,2R*)-2-(4-甲醯基苯氧基)環丙烷-1-甲酸第三丁酯(50 mg，0.21 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含溴化甲基鎂之乙醚(3 M，0.1 mL，0.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。藉由添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)淬滅反應。用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取混合物。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.25-7.19 (m, 2H), 6.88

(d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.80 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 3H)。

【0558】

中間物109

(1*S*,2*R*)-2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)環丙烷-1-甲酸乙酯



向(1*R*,2*R*)-2-(4-(1-羥基乙基)苯氧基)環丙烷-1-羧酸乙酯(70 mg，0.28 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加$SOCl_2$ (0.16 mL，2.24 mmol)。在40℃下加熱反應混合物5小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到(1*R*,2*R*)-2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)環丙烷-1-羧酸乙酯(68 mg，0.25 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.40-7.20 (m, 2H), 6.97-6.74 (m, 2H), 5.17-4.89 (m, 1H), 4.21-4.03 (m, 2H), 2.00-1.77, (m, 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.34-1.14 (m, 4H)。

【0559】

中間物110

4-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)嗎啉



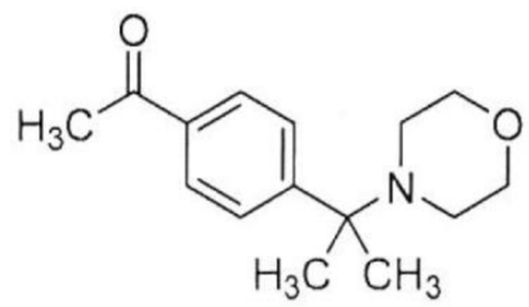
在室溫下向2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1 g，4.67 mmol)於乙腈(8 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (1.94 g，14.01 mmol)及2-溴乙基醚(1.63 g，7.01 mmol)。在微波照射下在100℃下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物冷

卻至室溫且在減壓下移除溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用70-80% EtOAc/正己烷將其純化，得到4-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)嗎啉(1 g，62%產率)。LCMS：*m/z*，285.1 [M+2]；rt 2.05分鐘，LCMS方法：管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經2分鐘，隨後在90% B下保持0.3分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0560】

中間物111

1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-酮

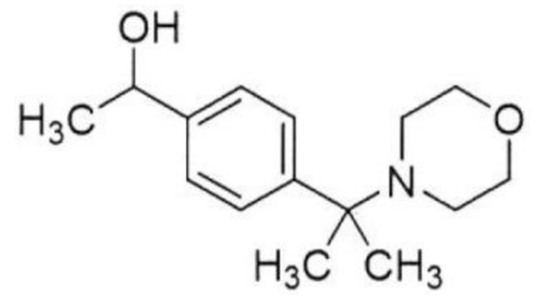


在室溫下向4-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)嗎啉(0.5 g，1.759 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(0.83 g，2.29 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (0.12 g，0.176 mmol)。用氮氣吹掃反應混合物且在70℃下加熱16小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除揮發物，得到粗產物。將殘餘物溶解於1 mL 5 N HCl水溶液中且攪拌15分鐘。在減壓下移除溶劑，得到產物，其藉由矽膠管柱層析(用40-50% EtOAc/正己烷溶離)純化，得到1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-酮(0.3 g，69%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.97-7.90 (m, 2H), 3.89 (br d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)。

【0561】

中間物112

1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-醇(外消旋體)

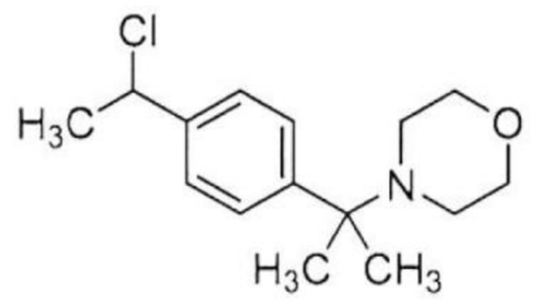


在0℃在氮氣氛圍下向1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-酮(0.3 g，1.21 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (0.09 g，2.43 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用水(5 mL)淬滅反應。用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取反應混合物。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下蒸發，得到1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-醇(250 mg，50%產率)。LCMS：*m/z*，250.2 $[M+H]^+$；rt 1.07分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0562】

中間物113

4-(2-(4-(1-氯乙基)苯基)丙-2-基)嗎啉(外消旋體)



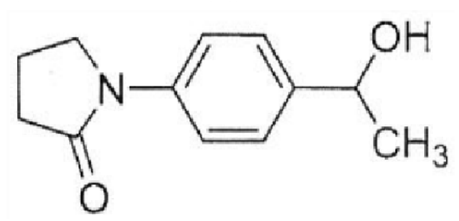
在0℃下向1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-醇(0.1 g，0.40 mmol)於二氯甲烷(5.0 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (0.15 mL，2.00 mmol))。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在減壓下自反應混合物移除揮發物，得到4-(2-(4-(1-氯乙基)苯基)丙-2-基)嗎啉(0.1 g，0.273 mmol，

68%產率)。LCMS：*m/z*，268.1 $[M+H]^+$；rt 1.89分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0563】

中間物114

1-(4-(1-羥基乙基)苯基)吡咯啶-2-酮

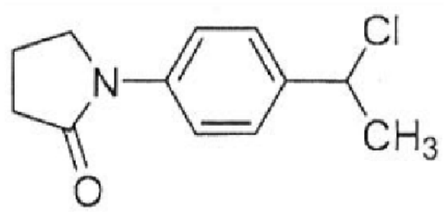


在0℃下向1-(4-乙醯基苯基)吡咯啶-2-酮(250 mg，1.23 mmol)於無水MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(140 mg，3.69 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應。攪拌反應混合物10分鐘且用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取。分離有機層，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-羥基乙基)苯基)吡咯啶-2-酮(250 mg，99%產率)。LCMS：*m/z* = 206.1 $[M+H]^+$；滯留時間0.76分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0564】

中間物115

1-(4-(1-氯乙基)苯基)吡咯啶-2-酮

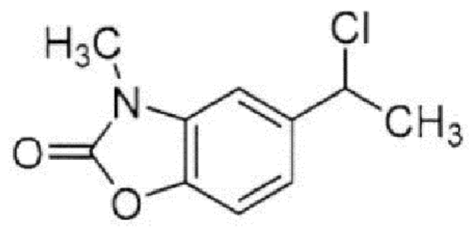


在0℃下向1-(4-(1-羥基乙基)苯基)吡咯啶-2-酮(100 mg，0.49 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中緩慢添加亞硫醯氯(0.053 mL，0.731 mmol)。攪拌混合物1小時且隨後用DCM (50 mL)稀釋。將混合物用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到1-(4-(1-氯乙基)苯基)吡咯啶-2-酮(100 mg，92%產率)。LCMS：*m/z* = 242.1 [M+NH4$^+$]；滯留時間1.11分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0565】

中間物116

5-(1-氯乙基)-3-甲基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮

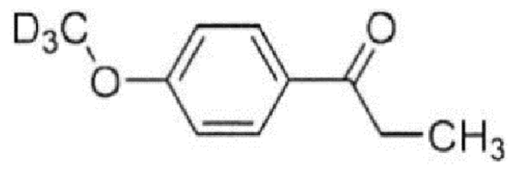


在0℃下向5-(1-羥基乙基)-3-甲基苯并[*d*]噁唑-2(3H)-酮(0.2g，1.04 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加亞硫醯氯(0.1 mL，1.55 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。在減壓下蒸發揮發物，得到5-(1-氯乙基)-3-甲基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮(0.2g，59%產率)。LCMS：*m/z* = 212.1 [M+H]$^+$；滯留時間0.60分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-90% B歷經1.1分鐘，隨後在90% B下保持0.6分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0566】

中間物117

1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-酮

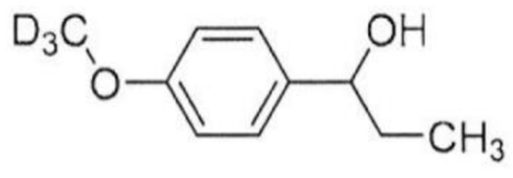


在室溫下向1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.5 g，3.33 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.92 g，6.66 mmol)及碘甲烷-d_3 (0.579 g，4.00 mmol)。攪拌反應混合物16小時。反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-酮(0.52 g，92%產率)。LCMS：*m/z* = 168.2 $[M+H]^+$；rt 2.129分鐘。LCMS方法：(LCMS方法：管柱：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：98%水:2%乙腈；10 mM甲酸銨；移動相B：2%水:98%乙腈；10 mM甲酸銨；流動：1.0 mL/min；溫度：50℃；時間(分鐘)：0-4；% B：0-100%)。

【0567】

中間物118

1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-醇



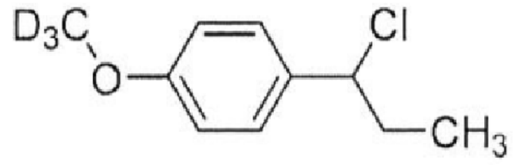
在0℃ 下向1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-酮(0.5 g，2.99 mmol)於MeOH (1 mL)及THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (0.283 g，7.48 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，將其溶解於乙酸乙酯中且用NH_4Cl飽和水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-醇(0.38 g，75%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.21 (d,

J = 8.80 Hz, 2 H) 6.86 (d, *J* = 7.83 Hz, 2 H) 4.98 (d, *J* = 4.40 Hz, 1 H) 4.34-4.40 (m, 1 H) 1.49-1.66 (m, 2 H) 0.79 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H)。

【0568】

中間物119

1-(1-氯丙基)-4-(甲氧基-d_3)苯

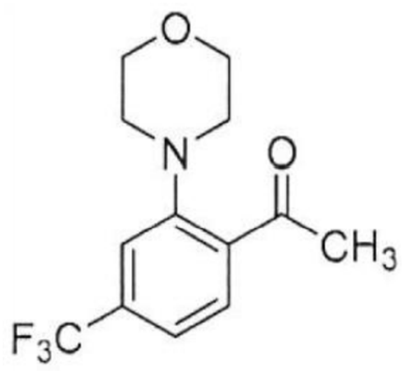


在室溫下向1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙-1-醇(0.35 g，2.07 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加$SOCl_2$ (1 mL，13.70 mmol)。攪拌反應混合物2小時。在減壓下移除溶劑，得到1-(1-氯丙基)-4-(甲氧基-d_3)苯(0.380 g，98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.24-7.39 (m, 2 H) 6.84-6.98 (m, 2 H) 5.03 (t, *J* = 7.28 Hz, 1 H) 1.96-2.14 (m, 2 H) 0.91 (t, *J* = 7.28 Hz, 3 H)。

【0569】

中間物120

1-(2-嗎啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮



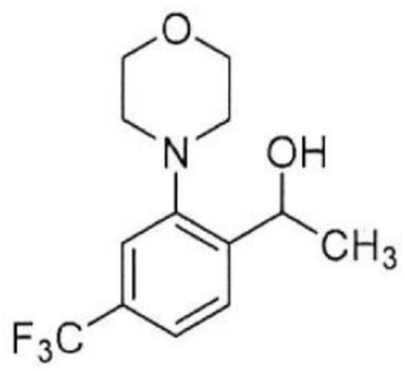
向1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(0.5 g，2.43 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加嗎啉(0.528 g，6.06 mmol)且在100℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫，且用乙酸乙酯稀釋，且用水洗滌，有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物，藉由管柱層析(用20-10%乙酸乙酯/石油醚溶離)將其純化，得到1-(2-嗎啉

基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(0.55 g，82%產率))。LCMS：*m/z* = 274.2 $[M+H]^+$；rt 2.502分鐘。LCMS方法：方法資訊：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(98:02)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(02:98)，梯度：20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持16分鐘；流動：1.5 mL/min)。

【0570】

中間物121

1-(2-嗎啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇

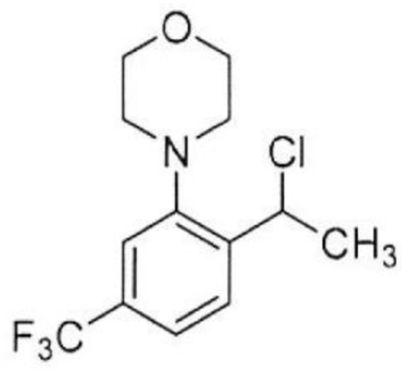


在0℃下向1-(2-嗎啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(0.3 g，1.1 mmol)於無水methanol (10 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (0.104 g，2.74 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，將其溶解於乙酸乙酯中且用飽和氯化銨水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物，藉由管柱層析(用40-30%乙酸乙酯/石油醚溶離)來純化，得到1-(2-嗎啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(0.3 g，98%產率)。LCMS：*m/z* = 276.2 $[M+H]^+$；rt 2.174分鐘。LCMS方法：方法資訊：管柱-Kinetex XB-C18 (75×3 mm-2.6 μm)，移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(98:02)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(02:98)，梯度：20-100% B歷經4分鐘，隨後在100% B下保持16分鐘；流動：1.5 mL/min)。

【0571】

中間物122

4-(2-(1-氯乙基)-5-(三氟甲基)苯基)嗎啉

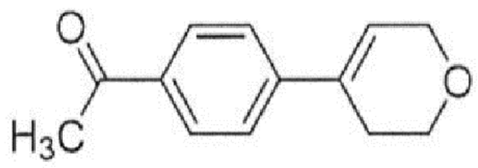


在室溫下向1-(2-嗎啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(0.3 g，1.09 mmol)於無水DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加$SOCl_2$ (1 mL，13.70 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。在減壓下移除溶劑，得到4-(2-(1-氯乙基)-5-(三氟甲基)苯基)嗎啉(0.32 g，100%產率)。

【0572】

中間物123

1-(4-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)苯基)乙-1-酮

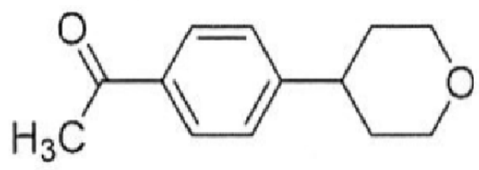


向2-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咯(1.15 g，5.53 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及H_2O (1 mL)中之攪拌溶液中添加1-(4-溴苯基)乙-1-酮(1.0 g，5.02 mmol)及K_2CO_3 (1.4 g，10.05 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣10 min。且添加$PdCl_2(dppf)$ (0.37 g，0.502 mmol)。在100℃下加熱反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (2×100 mL)萃取，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，其藉由急驟層析使用30%-40% EtOAc/石油醚純化，得到1-(4-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)苯基)乙-1-酮(800 mg，79%產率)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.96-7.73 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.26-6.11 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 2H)。

【0573】

中間物124

1-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙-1-酮

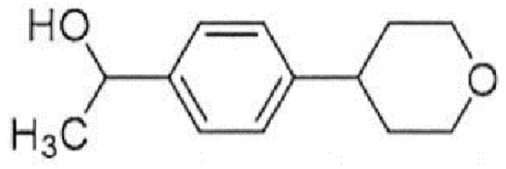


向1-(4-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)苯基)乙-1-酮(500 mg，2.47 mmol)於EtOAc (50 mL)中之溶液中添加氧化鉑(IV) (56.1 mg，0.247 mmol)。在H_2下攪拌溶液16小時。反應混合物經由矽藻土®墊過濾且用過量EtOAc (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到1-(4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯基)乙-1-酮(400 mg，79%產率)。^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.97-7.75 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 2H), 4.15-3.81 (m, 2H), 3.59-3.35 (m, 2H), 2.87-2.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.86-1.66 (m, 4H)。

【0574】

中間物125

1-(4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯基)乙-1-酮



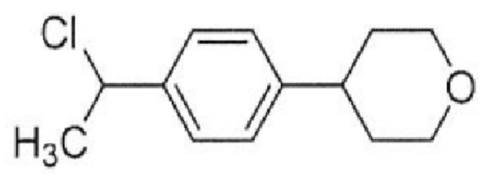
在0℃在氮氣下向1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-酮(0.3g，1.21 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (0.09 g，2.43 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。藉由添加水(5 ml)淬滅反應。用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取反應混合物。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下蒸發，得到1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙-1-醇(250 mg，50%產率)。LCMS：*m/z*，189.1 [M-OH]；rt 1.31分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈

(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.30-7.24 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0575】

中間物126

4-(4-(1-氯乙基)苯基)四氫-*2H*-哌喃

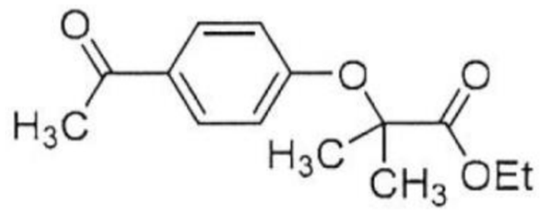


在0℃ 下 向1-(4-(四 氫-2*H*-哌 喃-4-基)苯 基)乙-1-醇(100 mg，0.49 mmol)於 二 氯 甲 烷(5.0 mL)中 之 溶 液 中 添 加$SOCl_2$ (0.14 mL，1.94 mmol))。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下自反應混合物移除揮發物，得到粗產物，其用DCM (2×50 mL)萃取且用飽和$NaHCO_3$溶液、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到4-(4-(1-氯乙基)苯基)四 氫-2H-哌 喃(90 mg，83%產 率)。LCMS：*m/z*，189.1 [M-Cl]；rt 1.96分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持0.3分鐘，流動：0.7 mL/min。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.03 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.54-3.37 (m, 2H), 2.79-2.60 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 3H)。

【0576】

中間物127

2-(4-乙醯基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

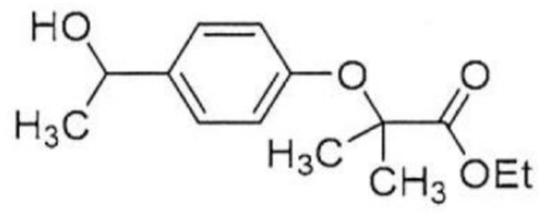


在室溫下向1-(4-羥基苯基)乙-1-酮(5 g，36.7 mmol)於乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (25.4 g，184 mmol)及2-溴-2-甲基丙酸乙酯(10.9 mL，73.4 mmol)。在80℃下加熱反應混合物16小時。反應混合物用乙酸乙酯(100 ml)稀釋且用水洗滌，有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。在減壓下移除揮發物，得到2-(4-乙醯基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(5.1 g，56%產率)。LCMS：*m/z* = 251.3 $[M+H]^+$；rt 1.52分鐘，LCMS方法；管柱：AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 mm，1.7 μm)；移動相A：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM NH_4OAc/水:乙腈(5:95)；梯度= 20-100% B歷經2分鐘，隨後在100% B下保持1分鐘，流動：0.7 mL/min。

【0577】

中間物128

2-(4-(1-羥基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯



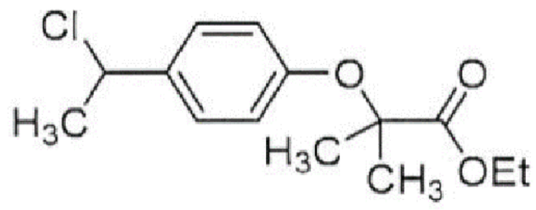
在0℃下向2-(4-乙醯基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(4 g，15.98 mmol)於MeOH (1 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(1.21 g，32.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑，得到粗產物，將其溶解於乙酸乙酯中，用NH_4Cl飽和水溶液洗滌。有機層經無水乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到2-(4-(1-羥基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(2.8 g，69%

產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz)：δ (ppm) = 7.20-7.31 (m, 2H), 6.74-6.86 (m, 2H), 4.81-4.87 (m, 1H), 4.01-4.37 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

【0578】

中間物129

2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

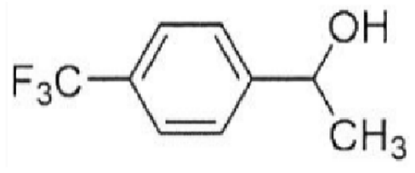


在室溫下向2-(4-(1-羥基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(1 g，3.96 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加$SOCl_2$ (1.45 mL，19.82 mmol)。攪拌反應混合物2小時。在減壓下移除溶劑，得到2-(4-(1-氯乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(0.92 g，86%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz)：δ (ppm) = 7.24-7.28 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 4.21-4.27 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.45-1.49 (m, 3H), 1.21-1.28 (m, 3H)。

【0579】

中間物130

1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇



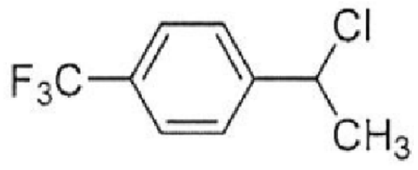
在0℃向4-(三氟甲基)苯甲醛(4.2 g，24.12 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂(3 M/Et_2O，12.06 mL，36.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。藉由添加NH_4Cl飽和水溶液淬滅反應。用EtOAc (2×100 mL)萃取反應，經合併有機層用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。

在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析使用20% EtOAc/石油醚將其純化。在減壓下濃縮溶離份，得到1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(4 g，21.03 mmol，87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.67-7.57 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.97 (dd, *J* = 3.8, 6.3 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

【0580】

中間物131

1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯

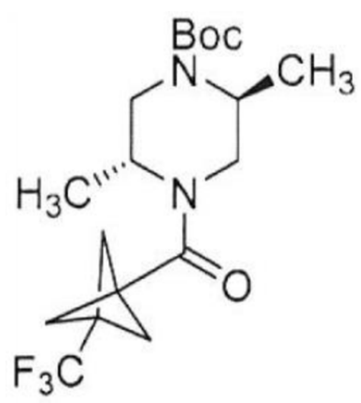


在0℃下向1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(1.1 g，5.78 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (0.633 mL，8.68 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。在減壓下蒸發揮發物，得到1-(1-氯乙基)-4-(三氟甲基)苯(1g，4.79 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.65-7.60 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 5.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0581】

中間物132

(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啡-1-甲酸第三丁酯



向(*2S,5R*)-2,5-二甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯(74.4 mg，0.347 mmol)

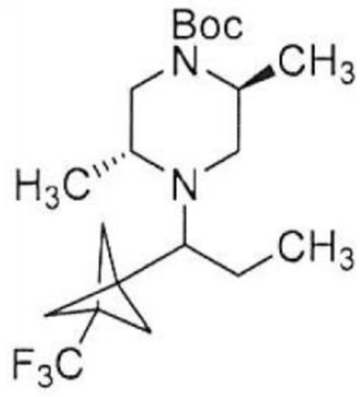
及3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(50 mg，0.278 mmol)於無水DMF(2.776 mL)中之溶液中依序添加1-甲基咪唑(0.055 mL，0.694 mmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸酯(117 mg，0.416 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物17小時。藉由添加水(30 mL)淬滅反應，且用EtOAc萃取混合物(3次)。經合併萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下移除溶劑，且粗物質藉由矽膠管柱層析使用0-60% EtOAc/正己烷純化，得到(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(92 mg，88%產率)。

【0582】LCMS：*m/z*，377.4 $[M+H]^+$；rt 1.45 mins (LCMS方法：管柱：Acquity BEH C18 (2.1×50 mm，1.7 μm)；移動相A：0.05% TFA/乙腈:water (5:95)；移動相B：0.05% TFA/乙腈:水(95:5)，梯度= 0-100% B歷經1.8分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.79-4.67 (m, 1.2H), 4.54-4.40 (m, 1.2H), 4.34-4.21 (m, 1.5H), 4.17 (br dd, J=13.4, 3.0 Hz, 1.4H), 3.83 (br d, J=13.4 Hz, 0.5H), 3.74 (br dd, J=13.2, 9.5 Hz, 0.9H), 3.65 (br d, J=14.1 Hz, 0.7H), 3.60-3.54 (m, 1.3H), 3.53-3.42 (m, 1.3H), 3.26-3.15 (m, 1.2H), 3.10 (br d, J=13.5 Hz, 0.9H), 3.03 (dd, J=13.6, 4.4 Hz, 1.0H), 2.36-2.32 (m, J=3.1 Hz, 5.6H), 2.30 (s, 6.7H), 1.47 (br s, 7.8H), 1.46 (s, 10.1H), 1.28-1.23 (m, 3.0H), 1.15 (br t, J=6.3 Hz, 7.4H), 1.10 (t, J=7.0 Hz, 2.8H)。質子NMR展現出受限旋轉(旋轉異構體)之特徵。

【0583】

中間物133

(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(非對映異構混合物)



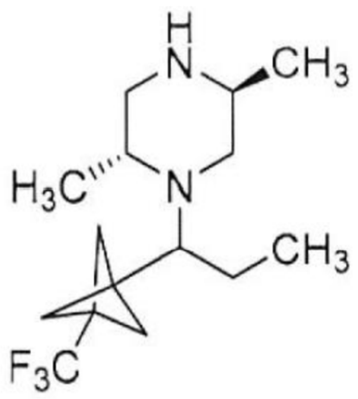
向具有攪拌棒之烘乾小瓶中裝入(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(90 mg，0.239 mmol)及氯羰基雙(三苯基膦)銥(I) (Vaska之複合物) (5.60 mg，7.17 μmol)且用氮氣吹掃5分鐘。在氮氣氛圍下添加無水THF (2.657 mL)且在瓶上標記溶劑含量。在氮氣下添加額外無水THF (3.5 mL)，且在室溫下繼續用氮氣充氣混合物15分鐘。溶劑含量在此時間期間下降，一旦鼓泡完成，即大致到達標記的2.7 mL管線。隨後，在室溫下添加1,1,3,3-四甲基二矽氧烷(0.085 mL，0.478 mmol)且用氮氣鼓泡混合物再3分鐘。停止氮氣噴霧且在室溫下在氮氣氛圍下進一步攪拌混合物1小時15分鐘。鮮黃色溶液逐漸變成無色。使反應混合物冷卻至-78℃。隨後逐滴添加溴化乙基鎂(0.159 mL，0.478 mmol，3 M於乙醚中)且在-78℃下攪拌混合物5分鐘，且隨後升溫至室溫且攪拌17小時。將反應冷卻至0℃且用NH_4Cl飽和水溶液(10 mL)淬滅。劇烈攪拌混合物，升溫至室溫且添加EtOAc及水。用EtOAc萃取水層(4次)。用鹽水(1×)洗滌經合併有機層且用EtOAc反萃取鹽水層(1次)。經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到黃色油狀物。藉由矽膠管柱層析使用2-60% EtOAc/正己烷純化粗物質，得到呈非對映異構混合物形式(1.3:1 dr)之(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(93 mg，100%產率)。

【0584】LCMS：*m/z*，391.0 [M+H]+；rt 1.16 mins (LCMS方法：管柱：Acquity BEH C18 (2.1×50 mm，1.7 μm)；移動相A：0.05% TFA/乙腈:水(5:95)；移動相B：0.05% TFA/乙腈:水(95:5)，梯度= 0-100% B歷經1.8分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV，儘管產物不具有發色團；由MS TIC偵測到之峰)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10-3.98 (m, 1.9H), 3.59 (dd, J=13.2, 1.0 Hz, 1.9H), 3.26 (td, J=13.4, 4.2 Hz, 1.9H), 2.96-2.86 (m, 1.5H), 2.86-2.79 (m, 2.3H), 2.44-2.33 (m, 3.8H), 1.96-1.90 (m, 5.7H), 1.86 (td, J=9.6, 1.5 Hz, 5.9H), 1.46 (s, 9.2H), 1.46 (s, 7.6H), 1.44-1.38 (m, 1.3H), 1.38-1.34 (m, 1.9H), 1.34-1.26 (m, 1.6H), 1.17 (d, J=6.6 Hz, 2.5H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3.3H), 1.02-0.94 (m, 8.9H), 0.90 (t, J=7.5 Hz, 3.0H)。報導此1.3:1非對映異構混合物之質子信號，分數為混合物之反射性。

【0585】

中間物134

(2R,5S)-2,5-二甲基-1-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡(非對映異構混合物)



在室溫下向(*2S,5R*)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(93 mg，0.238 mmol，非對映異構混合物)於無水CH_2Cl_2 (2.382 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.183 mL，2.382

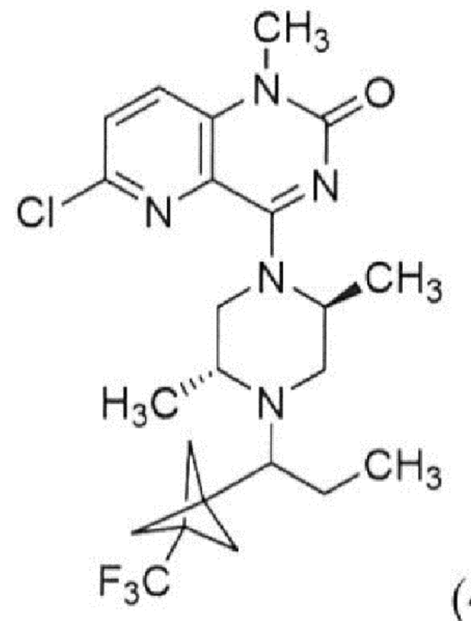
mmol)。攪拌反應混合物19小時，其後在減壓下移除溶劑，在高真空下乾燥之後得到(2R,5S)-2,5-二甲基-1-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡(123 mg，100%產率)之TFA鹽。

【0586】LCMS：*m/z*，291.0及290.9 $[M+H]^+$；rt 0.97及0.99分鐘。(LCMS方法：管柱：Acquity BEH C18 (2.1×50 mm，1.7 μm)；移動相A：0.05% TFA/乙腈:水(5:95)；移動相B：0.05% TFA/乙腈:水(95:5)，梯度= 0-100% B歷經1.8分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV，儘管產物不具有發色團；由MS TIC偵測到之峰)。^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ 3.59-3.43 (m, 2.0H), 3.43-3.33 (m, 4.9H), 3.23 (dd, J=13.4, 2.9 Hz, 1.0H), 3.05 (t, J=11.9 Hz, 1.0H), 2.98-2.90 (m, 0.8H), 2.86-2.71 (m, 1.8H), 2.22-2.09 (m, 8.1H), 2.03 (dd, J=9.4, 1.5 Hz, 3.0H), 1.81-1.68 (m, 1.1H), 1.64-1.58 (m, 1.7H), 1.56-1.50 (m, 0.7H), 1.35 (d, J=2.3 Hz, 2.6H), 1.33 (d, J=2.4 Hz, 2.5H), 1.31-1.25 (m, 7.0H), 1.05 (t, J=7.5 Hz, 3.0H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 2.4H)。報導此非對映異構混合物之質子信號，分數為混合物之反射性。

【0587】

實例446

6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非對映異構混合物)



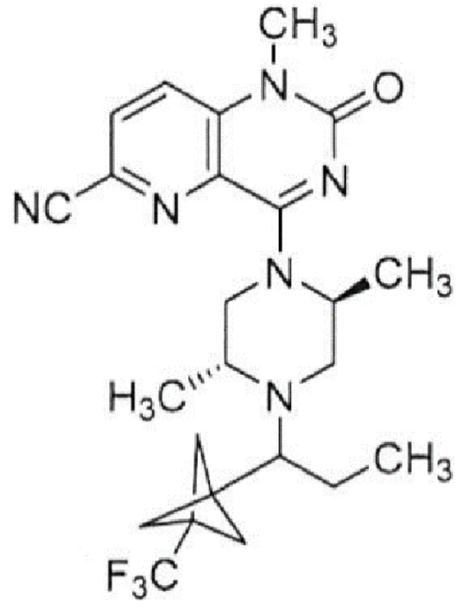
(446)

在室溫下向(2R,5S)-2,5-二甲基-1-(1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡TFA鹽(96 mg，0.238 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (0.416 mL，2.380 mmol)及4,6-二氯-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(65.7 mg，0.286 mmol)。在80℃下加熱反應混合物2小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。將粗物質在矽藻土上乾燥裝載且藉由矽膠管柱層析使用0-15% MeOH/CH_2Cl_2純化，得到6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(101.9 mg，88%產率)。LCMS：*m/z*，484.05 $[M+H]^+$；rt 1.11及1.13分鐘。(LCMS方法：管柱：Acquity BEH C18 (2.1×50 mm，1.7 μm)；移動相A：0.05% TFA/乙腈:水(5:95)；移動相B：0.05% TFA/乙腈:水(95:5)，梯度= 0-100% B歷經1.8分鐘，隨後在100% B下保持0.2分鐘；溫度：50℃；流動速率：1.0 mL/min；偵測：在220 nm下之UV)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 4.0H), 5.91-5.14 (bm, 2.2H), 3.69-3.59 (m, 1.5H), 3.56 (s, 3.2H), 3.55 (s, 3.0H), 3.25-3.07 (m, 2.2H), 3.03-2.87 (m, 2.0H), 2.65 (dt, J=12.1, 6.1 Hz, 2.0H), 2.52-2.36 (m, 2.2H), 2.05-1.96 (m, 2.9H), 1.96-1.88 (m, 6.9H), 1.87-1.78 (m, 3.9H), 1.52-1.38 (m, 3.6H), 1.37-1.28 (m, 8.3H), 1.04 (d, J=6.2 Hz, 6.1H), 1.02-0.96 (m, 4.2H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3.4H)。報導此非對映異構混合物之質子信號，分數為混合物之反射性。

【0588】

實例447-449

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(非對映異構混合物及經解析同掌性樣品)



(447-449)

用氮氣鼓泡6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(101.9 mg，0.211 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(17.2 mg，0.021 mmol)、鋅(11.0 mg，0.168 mmol)及氰化鋅(33 mg，0.281 mmol)於無水NMP (2.376 mL)中之溶液15分鐘。在80℃下加熱反應混合物19小時。用碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅反應。添加EtOAc且劇烈攪拌混合物。用EtOAc萃取水層(4次)。用鹽水洗滌經合併有機層(2次)，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到紅棕色油狀物。經由製備型LCMS用如下條件純化粗物質：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：在42% B下保持0分鐘，42-82% B歷經20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物產量為60.5 mg (60.6%產率)，且其根據LCMS分析之估計純度為100%。使用分析型

LCMS確定最終純度。注射1條件：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷經3分鐘，隨後在100% B下保持0.50分鐘；流速：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。注射1結果：純度：100%；觀測到的質量：475.07，475.07；滯留時間：1.39，1.42分鐘。注射2條件：管柱：Waters Xbridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0%B至100% B歷經3分鐘，隨後在100% B下保持0.50分鐘；流動：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。注射2結果：純度：100%；觀測到的質量：475.06；滯留時間：2.35分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.97 (br d, J=9.2 Hz, 2H), 5.83-4.65 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.04 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 1.98-1.82 (m, 10H), 1.48-1.30 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 6H), 1.01-0.89 (m, 9H), 0.82 (br t, J=7.2 Hz, 3H)。一些峰由於所用的水抑制技術而遮蔽。在2.49-2.41 ppm之間的多重峰由於與DMSO-*d*6 NMR溶劑峰重疊而遮蔽。

【0589】藉由以下對掌性SFC分離方法解析4-((*2S*,*5R*)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈之非對映異構混合物：將約29 mg樣品解析為在IPA w/0.1% DEA中收集的兩個峰。使用以下分析型層析圖確定分離物之對掌性純度。

分離	對掌性純度
第1溶離峰	>95%
第2溶離峰	>95%

製備型層析條件：

儀器：Waters 100 Prep SFC

管柱：對掌性OD，30×250 mm，5微米

移動相：80% CO_2/ 20% IPA w/0.1%DEA

流動條件：100 mL/min

偵測波長：220 nm

注射細節：1000 μL，29 mg溶解於3 mL MeOH中

分析型層析條件(製備前)：

儀器：Shimadzu Nexera UC SFC

管柱：對掌性OD，4.6×100 mm，5微米

移動相：80% CO_2/ 20% IPA w/0.1%DEA

流動條件：2 mL/min

偵測波長：220 nm

實例448：分離1：第一溶離峰

實例449：分離2：第二溶離峰

【0590】實例448：產物產量為6.7 mg (22.3%)，且其純度為100%。使用分析型LCMS確定最終純度。注射1條件：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0%B to 100% B歷經3分鐘，隨後在100% B下保持0.50分鐘；流動：

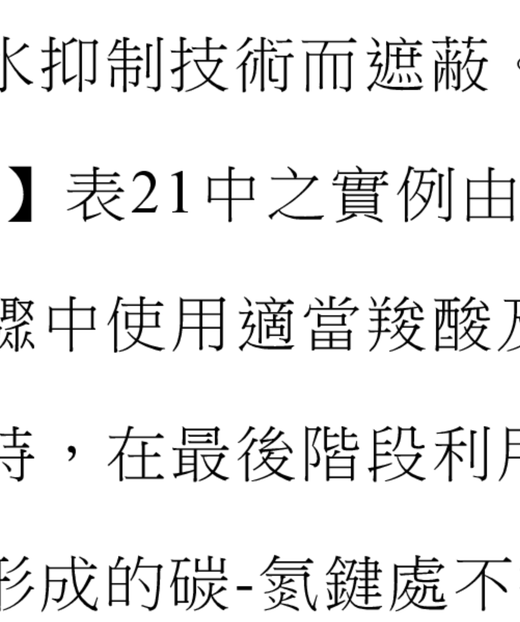
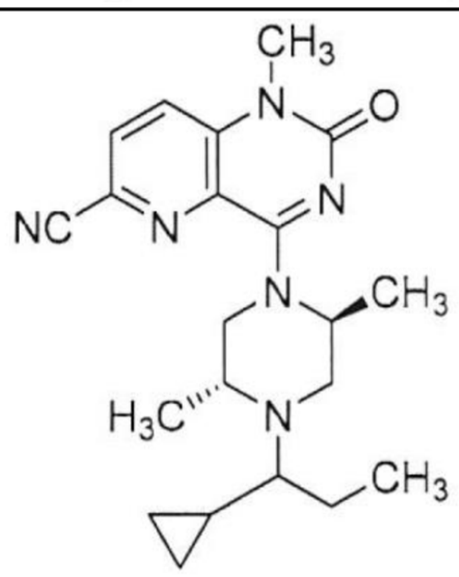
1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。注射1結果：純度：100%；觀測到的質量：475.09；滯留時間：2.34分鐘。注射2條件：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷經3分鐘，隨後在100% B保持0.50分鐘；流速：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。注射2結果：純度：100%；觀測到的質量：474.90；滯留時間：1.51分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.22 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.88-4.58 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.11-1.90 (m, 6H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.26 (br s, 3H), 0.92 (br d, J=5.8 Hz, 3H), 0.82 (br t, J=7.2 Hz, 3H)。一些峰由於所用的水抑制技術而遮蔽。在2.49-2.45 ppm之間的多重峰由於與DMSO-d_6 NMR溶劑峰重疊而遮蔽。

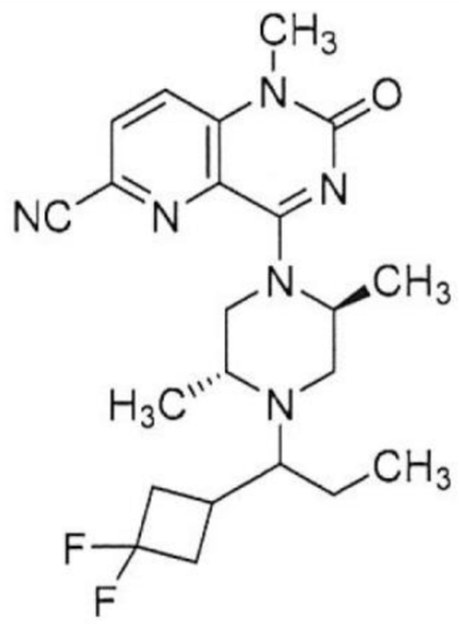
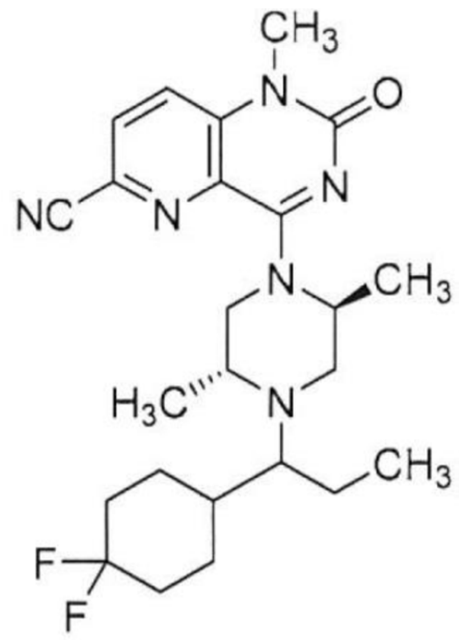
【0591】實例449：產物產量為10.0 mg (33.3%)，且其純度為100%。使用分析型LCMS確定最終純度。注射1條件：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0%B至100% B歷經3分鐘，隨後在100% B下保持0.50分鐘；流動：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。注射1結果：純度：100%；觀測到的質量：475.30；滯留時間：2.36分鐘。注射2條件：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm顆粒；移動相A：5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷經3分鐘，隨後在100% B保持0.50分鐘；流速：

1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。注射2結果：純度：100%；觀測到的質量：474.92；滯留時間：1.49分鐘。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) Shift 8.21 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.86-4.52 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.45 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 1.95-1.79 (m, 6H), 1.48-1.32 (m, 2H), 1.26 (br d, J=2.4 Hz, 3H), 1.02-0.88 (m, 6H)。一些峰由於所用的水抑制技術而遮蔽。

【0592】表21中之實例由實例447-449中所述之通用程序，分別在第一及第二步驟中使用適當羧酸及格林納試劑來製備。當反應得到非對映異構體混合物時，在最後階段利用製備型層析或製備型對掌性層析來分離混合物。在新形成的碳-氮鍵處不指定絕對立體化學。

表21

實例編號	結構	立體化學	LCMS方法	LCMS rt	$[M+H]^+$
450		D	F	1.80	540.9
451		H	F	1.76	541.2
452		H	F	1.79	541.0
453		D	F	1.04	381.0
454		H	F	1.21	381.3
455		H	F	1.20	381.3

456		D	F	1.07	431.0
457		H	F	1.23	431.2
458		H	F	1.23	431.2
459		H	F	1.20	459.1
460		H	F	1.23	459.1

【0593】

生物分析

本發明化合物之藥理學特性可藉由多種生物分析證實。已對本發明化合物進行下文所例示之生物分析。

DGKα LIPGLO IC_{50} (uM)

DGKα ADPGLO (截短) IC_{50} (uM)

【0594】

1. 活體外DGK抑制分析

DGKα及DGKζ反應係使用擠出之脂質體(DGKα及DGKζ LIPGLO分析)或洗滌劑/脂質微胞受質(DGKα及DGKζ分析)進行。反應係在50 mM MOPS pH 7.5、100 mM NaCl、10 mM $MgCl_2$、1 μM $CaCl_2$及1 mM DTT (分析緩衝液)中進行。使用洗滌劑/脂質微胞受質的反應物亦含有50 mM辛基B-D-葡萄哌喃糖苷。對於洗滌劑/脂質微胞反應物而言，脂質受

質濃度為11 mM PS及1 mM DAG。對於擠出之脂質體反應(5 mM總脂質)而言，脂質受質濃度為2 mM PS、0.25 mM DAG及2.75 mM PC。反應在150 μM ATP下進行。DGKα及DGKζ之酶濃度為5 nM。

【0595】如下進行化合物抑制研究：將溶解於DMSO中之25 nL (ADPGLO分析)或50 nL (LIPGLO分析)各測試化合物之液滴(對於各化合物，最高濃度10 mM，11個點，3倍稀釋系列)轉移至白色1536孔盤(Corning 3725)之孔中。藉由將2.5 mL 4倍酶溶液(20 nM DGKα或DGKζ(如下文所述製備)，分析緩衝液中)與2.5 mL 4倍脂質體或4倍洗滌劑/脂質微胞溶液(下文所述之組成)合併來製備2倍最終反應濃度的5 mL酶/脂質受質溶液，且在室溫下培育10分鐘。之後，將1 μL 2倍酶/脂質受質溶液添加至含有測試化合物之孔中且經由添加1 μL 300 uM ATP來起始反應。允許反應進行2小時(ADPGLO分析)或1小時(LIPGLO分析)，隨後添加2 μL Glo試劑(Promega V9101)且培育40分鐘。之後，添加4 μL激酶偵測試劑且培育30分鐘。使用EnVision微量培養盤讀取器記錄發光。根據ATP轉化來計算抑制百分比，無酶對照反應所產生之ATP轉化對應於100%抑制且單獨媒劑反應對應於0%抑制。評估11種濃度的化合物以測定IC_{50}。

【0596】

4倍洗滌劑/脂質微胞製備

藉由在2 L圓底燒瓶中將15 g磷脂醯絲胺酸(Avanti 840035P)與1 g二醯基甘油(800811O)合併且溶解於150 mL氯仿中來製備洗滌劑/脂質微胞。在高真空下藉由旋轉蒸發來移除氯仿。藉由劇烈混合而將所得無色黏油再懸浮於400 mL 50 mM MOPS pH 7.5、100 mM NaCl、20 mM NaF、10 mM $MgCl_2$、1 μM $CaCl_2$、1 mM DTT及200 mM辛基葡糖苷

中。將脂質/洗滌劑溶液分成5 mL等分試樣且在-80℃儲存。

【0597】

2倍脂質體製備

脂質組成為5 mol% DAG (Avanti 800811O)、40 mol% PS (Avanti 840035P)及55 mol% PC (Avanti 850457)，脂質體溶液的總脂質濃度為7-8 mg/mL。將PC、DAG及PS溶解於氯仿中，合併且真空乾燥成薄膜。使脂質在50 mM MOPS pH 7.5、100 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$中水合至20 mM，且冷凍-解凍五次。脂質懸浮液經由100 nm聚碳酸酯過濾器擠出10-12次。執行動態光散射以證實脂質體尺寸(50-60 nm半徑)。脂質體製劑在4℃下儲存長達四週。

【0598】

4倍脂質體製備

脂質組成為5 mol% DAG (Avanti 800811O)、40 mol% PS (Avanti 840035P)及55 mol% PC (Avanti 850457)，4倍脂質體溶液的總脂質濃度為15.2 mg/mL。將PC、DAG及PS溶解於氯仿中，合併且真空乾燥成薄膜。使脂質在50 mM MOPS pH 7.5、100 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$中水合至20 mM，且冷凍-解凍五次。脂質懸浮液經由100 nm聚碳酸酯過濾器擠出十一次。執行動態光散射以證實脂質體尺寸(50-60 nm半徑)。脂質體製劑在4℃下儲存長達四週。

【0599】

人類DGKα及DGKζ之桿狀病毒表現

使用Bac對Bac桿狀病毒表現系統(Invitrogen)，根據製造商方案，得到人類DGK-α-TVMV-His-pFBgate及人類DGK-ξ-轉錄物變異體-2-

TVMV-His-pFBgate桿狀病毒樣品。用於表現DGK-α及DGK-ξ之DNA分別具有SEQ ID NO: 1及3。使用被感染的Sf9細胞，以1:1500病毒/細胞比率達成桿狀病毒擴增，且在轉染後，在27℃下生長65小時。

【0600】在來自GE Healthcare Bioscience的Cellbag 50L WAVE生物反應器系統20/50中，使各種蛋白質之表現按比例增加。ESF921昆蟲培養基(Expression System)中所生長之12 L Sf9細胞(2×10^{6}個細胞/毫升)(Expression System，Davis，CA)以1:200病毒/細胞比率感染病毒原液，且在感染後，在27℃下生長66-68小時。藉由在SORVALL® RC12BP離心機中、在4℃下以2000 rpm離心20分鐘來收集所感染之細胞培養物。細胞集結粒在-70℃下儲存直至純化。

【0601】

人類DGK-α及DGK-ξ純化

自Sf9桿狀病毒感染之昆蟲細胞漿中純化全長人類DGKα及DGKζ，其各自藉由含有TVMV可裂解C末端Hexa-His標籤序列(分別為SEQ ID NO: 2及4)而表現且如上文所述產生。利用氮氣空化方法、使用氮氣彈(Parr Instruments)溶解細胞，且藉由離心澄清溶解物。在ÄKTA Purifier Plus系統上，使用三個連續管柱層析步驟將澄清的溶解物純化至約90%均質率。三步管柱層析包括鎳親和樹脂捕捉(亦即，粗HisTrap FF，GE Healthcare)，接著為尺寸排阻層析(亦即，DGK-α為製備級HiLoad 26/600 Superdex 200，GE Healthcare；且DGK-ξ為HiPrep 26/600 Sephacryl S 300_HR，GE Healthcare)。第三步驟為離子交換層析，且對於兩種同功異型物而言為不同的。使用Q-瓊脂糖陰離子交換層析(GE Healthcare)精製DGKα。使用SP瓊脂糖陽離子交換層析(GE Healthcare)

精製DGKζ。蛋白質遞送濃度≥2 mg/mL。兩種蛋白質的調配緩衝劑相同：50 mM Hepes pH 7.2、500 mM NaCl、10 v/v%甘油、1 mM TCEP及0.5 mM EDTA。

【0602】

2. 拉吉(Raji) CD4 T細胞IL2分析

使用預活化的CD4 T細胞及拉吉細胞，以4 μL體積進行1536孔IL-2分析。分析之前，藉由分別為1.5 μg/mL、1 μg/mL及10 μg/mL的α-CD3、α-CD28及PHA處理而使CD4 T細胞預活化。用10,000 ng/mL的葡萄球菌腸毒素B (SEB)處理拉吉細胞。首先將連續稀釋的化合物轉移至1536孔分析盤(Corning，#3727)中，隨後添加2 μL預活化CD4 T細胞(最終密度為6000個細胞/孔)及2 μL經SEB處理之拉吉細胞(每孔2000個細胞)。在37℃/5% CO_2培育箱中培育24小時之後，將4 μl IL-2偵測試劑添加至分析盤(Cisbio，#64IL2PEC)中。在Envision讀取器上讀取分析盤。為了評估化合物的細胞毒性，將拉吉或CD4 T細胞與連續稀釋的化合物一起培育。培育24小時之後，添加4 μL Cell Titer Glo (Promega，#G7572)，且在Envision讀取器上讀盤。使用四參數對數邏輯式y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))計算50%有效濃度(IC_{50})，其中A及B分別表示最小及最大活化或抑制%，C為IC_{50}，D為希爾斜率(hill slope)且x表示化合物濃度。

【0603】

3. CellTiter-Glo CD8T細胞增殖分析

使冷凍的原生人類CD8 T細胞在RPMI+10% FBS中解凍，在37℃培育2小時且計數。384孔組織培養盤在4℃下用20 μl含有0.1 μg/mL抗人類

CD3之普通RPMI塗佈隔夜，自培養盤移除，隨後向各孔中添加每40 μL 20k個CD8 T細胞與0.5 μg/ml可溶性抗人類CD28。接種細胞之後，立即用echo將化合物轉移至細胞盤中。在37℃培育箱中培育72小時之後，向各孔中添加10 μL CellTiter-Glo試劑(Promega目錄號G7570)。將培養盤劇烈振盪5分鐘，在室溫下再培育15分鐘且在Envision上讀取CD8 T細胞增殖。在分析中，0.1 μg/mL抗CD3及0.5 μg/mL抗CD28刺激的CD8 T細胞信號為背景。使用3 μM的參考化合物8-(4-(雙(4-氟苯基)甲基)哌啡-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈設定100%範圍且EC_{50}係依絕對50%以使資料標準化。

【0604】

4. DGK AP1-報導子分析

使用來自SABiosciences的Cignal Lenti AP1報導子(luc)套組(CLS-011L)產生Jurkat AP1-螢光素酶報告子。

【0605】使用Echo550儀器將化合物自Echo LDV盤轉移至384孔盤(白色，實心底，不透明PE CulturPlate 6007768)之個別孔中。樣品大小為每孔30 nL；且每個源盤一個目的盤。藉由將40 mL細胞(2×20 mL)轉移至潔淨的50 mL錐形管中來製備細胞懸浮液。藉由離心(1200 rpm；5分鐘；環境溫度)濃縮細胞。移除上清液且將所有細胞懸浮於RPMI (Gibco 11875) + 10% FBS中以達成1.35×10^6個細胞/毫升濃度。使用多通道移液管，以人工方式將細胞(每孔30微升細胞懸浮液)添加至含有化合物的384孔TC盤中(每孔4.0×10^4個細胞)。在37℃及5% CO_2下培育細胞盤20分鐘。

【0606】在培育期間，藉由將3 μL aCD3 (1.3 mg/mL)與10 mL培養基[最終濃度=0.4 μg/mL]混合來製備抗CD3抗體(αCD3)溶液。隨後將1.5

μl aCD3 (1.3 mg/mL)與0.5 mL培養基混合[最終濃度=4 μg/ml]。20分鐘之後，將10 μL培養基添加至第1行的所有孔(孔A至M)中，且在第1行、第N至P列中每孔添加10 μL αCD3 (4 ug/mL)用作參考。隨後使用多通道移液管每孔添加10 μL αCD3 (0.4 ug/mL)。經αCD3刺激+/-經化合物處理之細胞在37℃、5% CO_2下培育6小時。

【0607】在此培育期期間，使Steady-Glo (Promega E2520)試劑緩慢解凍至環境溫度。接著，使用多點Combi分配器每孔添加20 μL Steady-Glo試劑。藉由離心(2000 rpm，環境溫度，10秒)移除氣泡。在室溫下培育細胞5分鐘。藉由使用Envision讀盤器儀器、依發光方案量測相對光單位(RLU)來表徵樣品。藉由利用參考化合物8-(4-(雙(4-氟苯基)甲基)哌啡-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈使100%抑制標準化來分析資料。

【0608】

5. 鼠類細胞毒性T淋巴球分析

開發抗原特異性溶胞T細胞(CTL)分析來評估DGKα及DGKζ抑制劑在功能上增強效應T細胞介導腫瘤細胞殺死活性的能力。自OT-1轉殖基因小鼠分離的CD8+ T細胞識別呈遞卵白蛋白衍生肽SIINFEKL的抗原呈遞細胞MC38。同源抗原的識別起始OT-1抗原特異性CD8+ T細胞之溶胞活性。

【0609】功能性CTL細胞如下產生：自8-12週齡小鼠分離OT-1脾細胞且在1 μg/mL之SIINFEKL肽及10 U/mL之mIL2存在下擴增。三天之後，添加含有mIL2 U/ml的新鮮培養基。擴增第5天，分離CD8+ T細胞且準備使用。活化的CTL細胞可冷凍儲存6個月。一百萬個MC38腫瘤細胞

在37℃下分別經1 μg/mL SIINFEKL-OVA肽脈衝3小時。用新鮮培養基洗滌細胞(3次)以移除過量肽。最後，將96孔U底盤中經DGK抑制劑預處理1小時的CTL細胞與載有抗原的MC38腫瘤細胞以1:10比率合併。隨後以700 rpm使細胞離心5分鐘且置放於37℃培育箱中隔夜。24小時之後，收集上清液以便藉由購自Perkin Elmer的AlphaLisa分析IFN-γ細胞介素含量。

【0610】

6. PHA增殖分析

將來自冷凍原液的經植物凝血素(PHA)刺激之胚細胞在補充有10%胎牛血清(Sigma Aldrich, St. Louis, MO)的RPMI培養基(Gibco，ThermoFisher Scientific，Waltham，MA)中培育一小時，隨後添加至384孔盤之個別孔中(每孔10,000個細胞)。將化合物轉移至384孔盤之個別孔中且在使用MTS試劑[3-(4,5-二甲基-2-基)-5-(3-羥基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎓]，在製造商說明書(Promega，Madison，WI)之後，在含有人類IL2 (20 ng/mL)之培養基中將經處理細胞維持在37℃、5% CO_2下72小時。計算抑制百分比，比較經IL2刺激(0%抑制)與未刺激之對照組(100%抑制)之間的數值。基於對IL2刺激處理與未刺激處理之間之誘導倍數的50%抑制來計算抑制濃度(IC_{50})確定值。

【0611】

7. 人類CD8 T細胞IFN-γ分析

使冷凍的原生人類CD8 T細胞在AIM-V培養基中解凍，在37℃培育2小時且計數。384孔組織培養盤在4℃下用20 μL含有0.05 μg/mL抗人類CD3之PBS塗佈隔夜，自培養盤移除，隨後向各孔中添加每40微升40,000

個細胞(CD8 T細胞)與0.1 μg/mL可溶性抗人類CD28。接種細胞之後，立即使用Echo液體處置器將化合物轉移至細胞盤中。在37℃培育箱中培育20小時後，將每孔3微升上清液轉移至新的384孔白色分析盤中以便量測細胞介素。

【0612】使用AlphLISA套組(Cat#AL217)，如製造商手冊(Perkin Elmer)所述，定量干擾素-γ (IFN-γ)。將各孔計數換算成IFN-γ濃度(pg/mL)。藉由將0.05 μg/mL抗CD3加0.1 μg/mL抗CD28設定為基線且將3 μM參考化合物8-(4-(雙(4-氟苯基)甲基)哌啡-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈與抗CD3加抗CD28之共刺激設定為100%活化來確定化合物EC_{50}值。

【0613】

8. 人類CD8 T細胞pERK分析

使冷凍的原生人類CD8 T細胞在AIM-V培養基中解凍，在37℃培育2小時且計數。CD8陽性T細胞於AIM-V培養基中以每孔20,000個細胞添加至384孔組織培養盤中。向各孔中添加一種化合物，接著添加最終濃度為0.3 μg/mL的珠粒結合之抗人類CD3及抗CD28 mAb。在37℃下培育細胞10分鐘。藉由添加來自AlphaLISA Surefire套組的溶解緩衝液來停止反應。(Perkin Elmer，目錄號ALSU-PERK-A)。將溶解物(5微升/孔)轉移至新的384孔白色分析盤中以便量測pERK活化。

【0614】藉由將抗CD3加抗CD28設定為基線且將3 μM 8-(4-(雙(4-氟苯基)甲基)哌啡-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈與抗CD3加抗CD28之共刺激設定為100%活化來確定化合物EC_{50}。

【0615】

9. 人類全血IFN-γ分析

獲自健康供者的人類靜脈全血(每孔22.5 μL)在增濕的95%空氣/5% CO_2培育箱中、在37℃用化合物預處理一小時。血液在37℃下用最終濃度各為1 μg/mL的2.5 μL抗人類CD3及抗CD28 mAb刺激24小時。使用AlphLISA套組(目錄號AL217)量測上清液中的IFN-γ。

【0616】藉由將抗CD3加抗CD28設定為基線且將3 μM參考化合物8-(4-(雙(4-氟苯基)甲基)哌啉-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈與抗CD3加抗CD28之共刺激設定為100%活化來確定化合物EC_{50}。

表A

活體外DGK抑制IC_{50}活性值

實例編號	DGKα LIPGLO IC_{50} (uM)	DGKα ADPGLO (截短) IC_{50} (uM)	DGK ζ LIPGLO IC_{50} (uM)	IFN-γ 全血標準化 EC_{50} (uM)	pERK全血標準化 IC_{50} (uM)
1	0.016	-	0.036	0.027	1.04
2	0.032	-	0.047	0.076	0.15
3	0.19	-	0.11	0.031	-
4	1.33	-	0.76	0.97	-
5	0.16	0.064	0.13	0.02	0.13
6	4.66	0.058	2.44	3.75	6.98
7	0.39	0.18	0.81	0.52	-
8	0.12	0.14	0.044	0.032	0.18
9	0.007	-	0.048	-	-
10	0.37	-	0.97	-	-
11	0.005	-	0.060	-	-
12	0.41	-	0.60	4.15	0.60
13	0.70	-	0.23	2.12	-
14	0.35	-	0.036	0.094	0.90
15	0.49	-	1.22	1.74	-
16	0.045	-	0.037	-	-
17	0.32	-	2.14	2.89	-
18	0.030	-	0.025	-	-
19	4.05	-	3.10	2.06	-
20	0.14	-	0.036	0.06	0.13
21	0.386	-	1.01	2.85	-
22	0.002	-	0.18	0.38	-

23	0.058	-	0.029	0.011	0.086
24	0.68	-	0.63	0.45	-
25	1.23	0.33	1.34	1.25	-
26	0.081	0.029	0.21	0.18	0.24
27	0.002	-	0.23	0.62	-
28	1.57	-	2.65	2.04	-
29	0.040	-	0.010	0.027	0.10
30	0.076	-	0.004	0.023	0.059
31	1.70	-	0.96	0.27	-
32	0.50	-	0.031	0.019	-
33	2.56	-	5.93	3.83	-
34	0.62	-	0.31	0.42	-
35	0.030	-	0.12	0.12	0.15
36	0.016	0.19	0.075	0.082	0.25
37	0.069	0.12	0.47	20	-
38	0.066	-	0.12	0.072	0.22
39	-	-	0.77	2.73	-
40	0.32	-	0.041	0.021	0.010
41	2.27	-	1.08	0.47	-
42	0.078	0.007	0.11	0.081	0.35
43	0.022	0.082	0.13	0.12	0.34
44	0.085	-	0.021	0.26	-
45	0.31	-	0.51	1.04	-
46	0.094	-	0.060	0.073	0.043
47	0.099	-	0.054	0.032	0.020
48	0.016	-	0.048	0.018	0.025
49	0.39	-	0.85	2.34	-
50	0.11	-	0.037	-	-
51	0.037	-	0.027	0.006	0.009
52	0.23	-	0.052	0.053	-
53	0.63	-	0.079	0.20	-
54	0.24	-	0.35	0.31	0.91
55	0.41	-	0.038	0.79	-
56	0.037	-	0.011	0.039	0.20
57	0.96	-	0.93	1.90	-
58	0.27	-	0.054	0.022	-
59	0.30	-	0.26	0.50	-
60	0.030	-	0.028	0.023	-
61	0.052	-	0.38	4.50	-
62	0.058	-	0.22	0.20	-
63	0.040	-	0.021	0.070	-
64	0.34	-	0.76	0.69	-
65	1.19	-	0.10	0.36	-
66	0.23	0.002	0.11	0.075	-
67	0.21	-	0.033	-	-
68	1.63	-	0.48	1.90	-
69	0.21	-	0.014	0.033	-

70	0.84	-	1.41	1.44	-
71	0.67	-	0.022	0.066	-
72	1.50	-	-	0.79	-
73	0.029	-	0.14	0.022	0.08
74	0.25	-	0.96	0.43	-
75	0.039	-	0.033	0.030	0.10
76	0.079	-	0.023	0.18	-
77	0.036	-	0.014	-	-
78	0.47	-	1.13	0.075	-
79	0.30	-	0.023	0.30	-
80	2.16	-	1.18	-	-
81	0.30	-	0.13	0.057	0.099
82	1.54	-	2.45	0.53	-
83	0.097	0.015	0.16	0.017	0.087
84	3.22	0.054	2.09	0.67	0.78
85	0.21	0.066	0.091	0.022	0.066
86	2.94	0.42	2.37	1.54	-
87	0.028	-	0.31	0.44	-
88	0.11	-	0.076	0.048	-
89	0.055	0.060	0.11	0.035	0.26
90	0.12	0.14	0.59	-	-
91	0.33	-	0.044	0.19	-
92	0.46	-	0.12	0.35	-
93	-	0.018	0.52	0.17	0.67
94	0.20	0.016	0.086	0.043	0.22
95	0.15	-	0.29	0.37	10.48
96	0.32	0.096	0.13	0.057	0.20
97	0.63	0.21	0.045	0.099	0.38
98	0.31	0.026	0.055	0.088	0.14
99	0.13	0.004	0.12	0.12	0.14
100	0.25	0.011	0.11	0.044	0.32
101	0.14	-	0.066	0.10	0.25
102	-	-	0.094	-	-
103	0.17	-	0.036	0.094	-
104	0.47	-	0.11	0.21	-
106	0.039	-	0.13	0.24	-
107	0.13	-	0.040	0.049	0.12
108	0.40	-	0.050	0.057	0.028
109	0.034	-	0.19	0.11	0.048
110	0.067	-	0.029	0.009	0.015
111	0.014	-	0.033	0.021	0.090
112	0.043	0.011	0.022	0.011	0.015
113	0.047	0.010	0.046	0.057	0.17
114	0.16	-	0.44	0.47	-
115	0.16	-	2.47	0.23	0.52
116	1.00	-	2.11	1.43	-
117	0.002	-	0.002	0.16	0.78

118	0.095	-	0.016	-	-
119	0.65	-	0.73	-	-
120	1.71	-	0.74	-	-
121	1.94	-	1.65	-	-
122	0.032	-	1.96	-	-
123	1.38	-	1.33	2.57	-
124	0.56	-	2.56	0.50	0.27
125	0.74	-	0.99	0.50	-
126	0.19	-	0.44	0.68	-
127	0.18	-	0.56	0.41	0.24
128	0.026	-	0.11	-	-
129	0.82	-	1.55	13.2	-
130	12.4	-	0.96	4.07	-
131	0.010	-	0.13	0.36	0.17
132	0.70	-	5.95	2.65	-
133	0.53	-	0.24	0.71	-
134	4.26	-	0.78	3.67	-
135	4.50	-	1.41	10.7	-
136	0.92	-	0.22	0.65	-
137	0.083	-	0.19	2.65	-
138	2.41	-	-	-	-
139	25.6	-	2.88	20.0	-
140	0.18	-	0.36	0.43	-
141	1.27	-	1.76	3.55	-
142	0.052	-	0.23	3.65	0.10
143	1.33	-	2.12	-	1.14
144	0.028	-	0.046	-	0.065
145	1.13	-	1.89	20.0	0.75
146	0.047	-	0.044	0.71	0.25
147	1.46	-	1.13	-	1.00
148	0.26	-	0.10	0.57	-
149	4.56	-	1.18	8.06	1.95
150	0.35	-	0.20	0.48	0.14
151	3.46	-	0.83	-	1.87
152	0.029	-	0.092	0.20	0.11
153	0.69	-	1.98	2.31	-
154	0.016	-	0.37	1.43	-
155	0.25	-	0.75	-	-
156	0.010	-	0.12	-	-
157	0.33	-	1.38	1.42	4.36
158	0.66	-	0.57	1.58	-
159	0.094	-	0.038	0.25	-
160	0.11	-	0.25	0.24	0.86
161	2.10	-	1.21	4.01	-
162	0.056	-	1.15	1.85	-
163	0.038	-	0.46	0.25	0.49
164	0.12	-	0.34	0.65	-

165	0.38	-	0.37	0.63	-
166	5.39	-	0.33	0.50	-
167	17.8	-	2.38	3.85	-
168	0.23	-	0.15	0.11	0.22
169	4.62	-	2.18	1.33	-
170	1.61	-	0.33	0.096	-
171	1.56	-	0.56	0.22	-
174	0.59	-	0.14	0.14	-
175	0.98	-	0.83	1.69	-
176	0.18	-	0.11	0.19	0.21
177	0.61	-	0.77	1.71	0.52
178	0.29	-	0.13	0.091	-
179	0.081	-	0.022	0.055	-
181	4.92	-	12.4	0.73	-
182	0.43	-	2.03	2.53	-
183	0.083	-	2.69	2.33	0.27
184	2.66	-	45.0	20.0	-
185	-	0.27	0.61	-	-
188	-	0.014	0.31	0.073	0.27
189	-	0.85	17.0	0.45	-
190	0.029	-	0.017	0.009	-
191	-	0.46	0.26	0.29	-
192	-	0.061	0.052	0.11	-
193	-	0.65	1.77	1.15	-
194	-	-	5.25	-	0.27
195	125	-	5.07	-	-
196	0.12	-	0.012	0.031	0.049
197	1.47	-	0.22	0.31	-
198	-	0.037	0.038	0.015	-
199	-	0.63	0.92	2.06	11.3
200	-	0.012	0.013	-	-
201	-	0.16	0.90	0.23	-
202	-	0.36	0.42	0.16	-
203	-	0.78	2.71	2.21	-
204	-	0.12	1.41	0.41	-
205	-	0.061	3.74	0.83	-
206	-	3.98	51.0	20.0	0.080
207	-	0.62	0.97	1.06	-
208	-	0.025	0.078	0.017	-
209	-	0.091	1.03	1.28	-
210	-	0.046	0.97	0.031	-
211	-	0.046	0.10	0.018	-
212	-	0.018	0.070	0.022	-
213	-	0.059	0.95	0.19	-
214	-	2.01	6.62	20.0	0.066
215	-	0.077	0.11	0.17	20.0
216	-	0.087	0.088	0.012	-

217	-	1.66	4.26	0.87	-
218	-	0.078	0.018	-	-
220	-	0.11	0.046	0.081	-
221	-	0.002	0.25	0.48	-
222	-	0.002	0.017	-	-
223	-	0.13	2.08	0.90	-
224	-	0.081	0.14	0.12	-
225	-	0.46	4.13	0.61	-
226	-	1.21	2.65	5.60	-
227	-	2.45	1.79	0.64	-
228	-	0.19	0.30	0.60	-
229	-	0.68	3.56	1.61	-
230	-	0.042	0.13	1.29	-
231	-	-	-	9.74	-
232	-	0.002	0.013	0.044	0.044
233	-	0.17	0.95	2.77	-
234	-	0.036	0.059	-	0.08
235	-	0.43	0.78	-	-
236	-	0.009	0.058	0.012	0.044
237	-	0.053	3.96	1.43	-
238	-	0.015	0.11	0.023	-
239	-	0.094	2.23	2.85	-
240	-	0.073	0.11	0.27	0.29
241	-	0.46	0.92	2.42	0.19
242	-	0.26	0.19	-	-
243	-	0.006	0.039	0.059	-
244	-	-	-	13.3	-
245	-	0.018	0.29	0.22	0.41
246	-	4.67	5.85	-	0.44
247	-	5.87	0.84	-	-
249	-	-	0.04	-	0.42
250	-	0.33	1.15	-	1.80
251	-	0.034	0.018	-	1.58
252	-	0.27	0.78	-	4.28
253	-	3.80	0.097	-	-
254	-	2.85	2.15	-	-
255	-	0.058	0.12	-	0.54
256	-	1.51	2.94	-	0.29
257	-	0.17	0.25	-	-
258	-	0.064	0.36	-	-
259	-	2.17	1.80	-	-
260	-	-	3.03	-	-
261	-	0.17	0.017	-	0.68
262	-	-	-	-	4.15
263	-	0.29	0.062	-	-
264	-	0.75	1.17	-	-
265	-	0.79	0.37	1.59	-

266	-	0.083	0.028	0.18	-
267	-	0.041	0.10	0.045	1.02
268	-	0.34	4.06	1.00	-
269	-	0.58	0.26	-	-
270	-	0.008	2.32	1.39	-
271	-	0.010	12.7	14.4	-
273	-	1.00	7.33	0.42	-
274	-	16.0	174	5.33	-
275	-	0.53	0.15	0.035	-
276	-	0.12	1.38	3.56	-
277	-	0.16	0.018	-	-
278	-	2.86	-	1.15	-
279	-	17.0	62.4	-	2.92
280	-	42.7	125	-	0.15
281	-	7.17	43.6	-	-
282	-	0.15	1.16	-	-
283	-	0.20	2.43	1.25	6.26
284	-	3.17	25.1	13.0	-
285	-	4.10	8.54	-	-
286	-	36.2	125	-	-
287	-	0.21	0.50	-	-
288	-	4.11	31.7	-	-
289	-	2.70	8.64	5.72	0.35
290	-	1.95	57.2	-	20.0
291	-	0.11	0.43	-	0.39
292	-	0.21	1.01	-	1.10
294	8.29	-	0.042	0.66	0.20
295	7.23	0.10	0.82	0.58	0.10
296	-	0.46	0.14	0.036	-
297	-	0.11	0.11	0.053	-
298	-	0.48	0.38	0.42	-
299	-	1.28	4.68	3.46	-
300	-	0.013	0.022	-	-
301	-	0.13	0.43	-	-
302	-	0.009	0.043	-	0.034
303	-	1.77	5.07	-	-
304	-	0.012	0.014	0.016	0.11
305	-	0.062	1.40	11.7	3.67
306	-	0.011	0.028	-	0.23
307	-	0.14	0.77	-	-
308	-	0.062	0.039	0.034	0.89
309	-	0.35	0.85	1.48	-
310	-	0.077	0.28	-	-
311	-	0.013	0.006	-	-
312	-	0.60	0.87	-	-
313	-	0.23	0.65	-	0.057
314	-	0.025	0.004	-	0.050

315	-	0.026	0.19	-	0.27
316	-	0.087	0.031	-	-
317	-	0.017	0.026	-	0.18
318	-	0.62	1.57	-	3.07
319	-	0.052	0.022	-	0.13
320	-	0.42	0.62	-	0.93
321	-	0.010	0.038	-	-
322	-	0.007	0.76	-	-
323	-	0.52	0.021	-	0.67
324	-	0.85	0.20	-	4.21
325	-	0.80	0.069	-	0.07
326	-	-	-	-	3.48
327	-	0.32	0.057	-	2.07
328	-	2.97	2.23	-	20.0
329	-	5.29	0.74	-	1.56
330	-	0.64	2.83	-	11.0
331	-	0.038	0.033	-	0.94
332	-	0.074	0.72	-	-
333	-	0.090	0.072	0.12	0.10
334	-	0.46	0.53	0.73	20.0
335	-	0.025	0.12	-	0.14
336	-	0.48	1.10	-	20.00
337	-	0.081	0.10	-	0.054
338	-	0.91	1.31	-	20.0
339	-	0.075	0.079	-	0.28
340	-	6.31	15.9	-	12.9
341	-	0.061	0.13	-	2.98
342	-	1.09	1.20	-	7.93
343	-	0.74	6.33	-	0.073
344	-	10.1	17.1	-	20.0
345	-	0.049	0.095	-	1.74
346	-	1.28	1.24	-	0.19
347	-	0.32	0.95	-	1.99
348	-	0.061	0.045	-	1.95
350	-	0.18	0.12	-	3.36
351	-	0.18	1.04	-	0.38
352	-	14.9	2.72	-	-
354	-	-	0.65	-	7.95
355	-	-	41.7	-	6.69
356	-	18.0	0.44	-	0.93
357	-	2.08	1.56	-	3.78
359	-	0.024	0.22	-	-
360	-	0.15	0.66	-	-
361	-	0.005	0.022	0.26	-
362	-	0.061	0.59	3.09	-
363	-	0.017	0.032	0.16	0.024
364	-	0.053	0.33	-	1.80

365	-	0.016	0.021	-	4.41
366	-	1.45	0.62	-	-
367	-	0.12	0.85	-	-
368	-	1.17	2.25	-	-
371	-	0.013	0.10	0.19	3.32
372	-	0.004	0.043	0.15	-
373	0.86	-	2.55	0.17	-
374	0.65	-	2.79	0.82	-
375	1.39	-	6.05	2.16	-
376	0.03	-	0.097	0.058	-
377	0.24	-	0.37	0.52	-
378	-	0.16	0.15	-	-
379	-	0.45	3.60	-	-
380	-	0.029	0.18	-	-
381	-	0.85	3.41	-	-
385	-	0.012	0.043	0.13	0.24
386	-	2.70	5.07	2.49	-
387	-	1.93	6.07	0.77	-
388	-	1.75	45.7	20.0	-
389	-	1.00	8.22	-	0.37
390	-	0.097	0.18	0.04	20.00
391	-	2.02	1.34	0.72	1.13
392	-	2.84	33.6	-	6.89
393	-	23.5	125	-	3.45
395	-	0.49	0.064	-	20.0
396	-	0.92	1.30	-	-
398	-	0.090	0.064	-	-
399	-	0.16	0.70	-	20.0
400	-	0.75	0.047	-	20.0
401	-	0.16	0.23	-	4.89
402	49.5	-	4.76	1.39	3.67
405	13.6	-	0.11	1.19	2.58
406	-	1.96	81.1	-	7.13
407	-	0.40	31.0	-	0.64
409	-	0.072	1.08	-	20.0
410	-	0.22	2.37	-	-
411	-	0.82	1.24	-	1.89
412	-	9.67	45.0	-	0.67
413	-	0.44	0.75	-	-
414	-	1.49	11.3	-	0.16
415	-	3.31	61.9	-	3.44
416	-	0.14	0.74	-	3.14
417	-	0.17	0.52	-	20.0
418	-	0.092	8.71	-	20.0
419	-	0.033	0.055	-	20.0
420	-	0.090	0.76	-	-
421	-	0.064	0.32	0.19	-

422	-	0.23	6.87	-	-
424	-	114.4	4.59	-	-
425	-	83.3	12.5	-	-
427	-	0.46	4.45	-	-
428	-	-	125	20.0	-
429	-	-	99.5	20.0	-
430	-	-	125	20.0	20.0
431	-	250	250	20.0	20.0
432	-	-	41.67	20.0	
433	-	125	125	20.0	
434	-	-	125	20.0	20.0
435	-	1.90	5.51	4.16	7.29
436	-	12.19	250	20.0	-
437	-	250	250	-	-
438	-	175	250	-	-
439	-	0.36	0.40	-	10.9
440	-	1.14	44.6	-	8.07
441	-	0.19	26.9	-	0.70
442	-	0.28	0.91	-	-
444	-	0.40	0.18	-	-
445	-	0.95	2.21	-	9.59
447	-	13.6	5.57	-	20.0
448	-	13.4	5.14	-	20.0
449	-	7.41	4.08	-	20.0
450	-	0.20	0.37	-	20.0
451	-	-	-	-	20.0
452	-	-	-	-	20.0
453	-	215	79.4	-	-
454	-	14.2	28.8	-	-
455	-	5.12	7.55	-	-
456	-	10.2	12.1	-	-
457	-	4.01	1.05	-	-
458	-	7.74	6.47	-	-
459	-	29.8	23.9	-	-
460	-	11.6	12.0	-	-

表A列舉DGKα及DGKζ脂質體分析中所量測之活體外DGK抑制IC_{50}活性值。

【0617】本發明化合物具有DGKα及DGKζ酶中之一或兩者之抑制劑活性，且因此可用於治療與DGKα及DGKζ活性抑制有關的疾病。

編碼hDGKα-(M1-S735)-Ct-TVMV-His的核苷酸序列：

```
   1  ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
  51  AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT
 101  TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTGGGTAC
 151  GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
 201  CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTTCAATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT
 251  TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
 301  TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
 351  CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG
 401  AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
 451  TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT
 501  TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
 551  GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG
 601  AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCCC AAGAGGTTCC CCAGACCAGT
 651  CTACTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTGG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA
 701  GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTCACG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC
 751  CTGCCTTGTG AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT
 801  CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
 851  GCTGTCAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
 901  GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CGGTGGGCCA
 951  TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA
1001       TCTATCCCAG TGTCCTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
1051       AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTTAAATTTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG
1101       GATTGACCCT GTTCCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA
1151       AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
1201       TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
1251       GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
1301       GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG
1351       CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
1401       GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA
1451       AGATCCTCAA GGATTTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG
1501       TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACTGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC
1551       CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
1601       CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
1651       AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
1701       CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
1751       GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
1801       AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
1851       ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA
1901       AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
1951       GACAAGAGAC TGGAAGTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA
2001       AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
2051       AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCTTC CCATGCAAAT TGACGGAGAA
2101       CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCCACA AGAACCAGAT
2151       GCCCATGCTC ATGGGCCCAC CCCCCCGCTC CACCAATTTC TTTGGCTTCT
2201       TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
2251       CACTGA
```

(SEQ ID NO: 1)

hDGKα-(9-727)-TVMV-His之胺基酸序列：

```
0001 MASPSDFAQL QKYMEYSTKK VSDVLKLFED GEMAKYVQGD AIGYEGFQQF LKIYLEVDNV 0060
0061 PRHLSLALFQ SFETGHCLNE TNVTKDVVCL NDVSCYFSLL EGGRPEDKLE FTFKLYDTDR 0120
0121 NGILDSSEVD KIILQMMRVA EYLDWDVSEL RPILQEMMKE IDYDGSGSVS QAEWVRAGAT 0180
0181 TVPLLVLLGL EMTLKDDGQH MWRPKRFPRP VYCNLCESSI GLGKQGLSCN LCKYTVHDQC 0240
0241 AMKALPCEVS TYAKSRKDIG VQSHVWVRGG CESGRCDRCQ KKIRIYHSLT GLHCVWCHLE 0300
0301 IHDDCLQAVG HECDCGLLRD HILPPSSIYP SVLASGPDRK NSKTSQKTMD DLNLSTSEAL 0360
0361 RIDPVPNTHP LLVFVNPKSG GKQGQRVLWK FQYILNPRQV FNLLKDGPEI GLRLFKDVPD 0420
0421 SRILVCGGDG TVGWILETID KANLPVLPPV AVLPLGTGND LARCLRWGGG YEGQNLAKIL 0480
0481 KDLEMSKVVH MDRWSVEVIP QQTEEKSDPV PFQIINNYFS IGVDASIAHR FHIMREKYPE 0540
0541 KFNSRMKNKL WYFEFATSES IFSTCKKLEE SLTVEICGKP LDLSNLSLEG IAVLNIPSMH 0600
0601 GGSNLWGDTR RPHGDIYGIN QALGATAKVI TDPDILKTCV PDLSDKRLEV VGLEGAIEMG 0660
0661 QIYTKLKNAG RRLAKCSEIT FHTTKTLPMQ IDGEPWMQTP CTIKITHKNQ MPMLMGPPPR 0720
0721 SGSSETVRFQ GHHHHHH  0737
```

(SEQ ID NO: 2)

編碼hDGKζ-(M1-A928)-轉錄物變異體-2 Ct-TVMV-His之核苷酸序列：

```
1   ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
51  GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
101 ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAGCGGC GCTTCCCGGG GCTGCGGCTC
151 TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC
201 CCCTCCGCCC ACCCCTGGGG CCCCGTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
251 GGAGTACAGT GGACTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
301 TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGACTTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
351 TGTAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TGCGCAGCCT
```

```
401 GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
451 TTCCGCTGTA AGCCGTCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA
501 GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
551 AGTGTCGGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC
601 AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACCACAG
651 CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
701 GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
751 AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
801 CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCCT
851 TCATCATCAG GCCCACCCCC TCCCCGCTCA TGAAGCCCCT GCTGGTGTTT
901 GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
951 CCTCTGGTAT CTCAATCCCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
1001      CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG
1051      GCGTGCGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCCTGGACCA
1101      GCTACGCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCCTGCCC CTGGGTACTG
1151      GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
1201      CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
1251      GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCGAGGCA GGGCCTGAGG
1301      ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCCTGGATGT CTTCAACAAC
1351      TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC
1401      TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT
1451      TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC
1501      CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGACTCCCAA
1551      GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTTCCTGAAC ATCCCCAGGT
1601      ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT
1651      GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT
1701      GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC
1751      AGTGTCGCGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG
1801      GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG
1851      CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC
1901      TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT
1951      CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT
2001      CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG
2051      ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCGAT
2101      GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAACTGTCCC CCAAGTGGTG
2151      CTTCCTGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC
2201      AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC
2251      CTGGACCCTG AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC
2301      CACTTCCCCT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC
2351      AAGGGGATGC TGCACCCCCT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG
2401      AGGAACGACT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT
2451      CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA
2501      CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCCAGAG
2551      ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC
2601      GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
2651      CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGCA GCGGGCTGAG
2701      AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACC GGCAGCACTA
2751      CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
2801      CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA
```

(SEQ ID NO: 3)

hDGKζ-(M1-A928)-轉錄物變異體-2 Ct-TVMV-His之胺基酸序列：

```
0001 MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS 0060
0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120
```

```
0121 mLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VRHHWVHRRR 0180
0181 QDGKCRHCGK GFQQKFTFHS KEIVAISCSW CKQAYHSKVS CFMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR WRPFIIRPTP SPLMKPLLVF 0300
0301 VNPKSGGNQG AKIIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKEALEM YRKVHNLRIL ACGGDGTVGW 0360
0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE PVSKILSHVE EGNVVQLDRW 0420
0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFNN YFSLGFDAHV TLEFHESREA NPEKFNSRFR 0480
0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCVVFLN IPRYCAGTMP 0540
0541 WGHPGEHHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCREVVL TTSKAIPVQV 0600
0601 DGEPCKLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
0661 HYDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSDLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
0721 ATTASRFYRI DRAQEHLNYV TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDLPTPTSP LPTSPCSPTP 0780
0781 RSLQGDAAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR DEQSRTLLHH AVSTGSKDVV 0840
0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTICHYIVE AGASLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900
0901 KAQDTELAAY LENRQHYQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH  0945
```

(SEQ ID NO: 4)

【序列表】

<110> 美商必治妥美雅史谷比公司(Bristol-Myers Squibb Company)

<120> 可作爲T細胞活化劑之經取代吡啶并嘧啶酮基化合物

<150> US 62/892,799
<151> 2019-08-28

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 2256
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1
atggccaagg agaggggcct aataagcccc agtgattttg cccagctgca aaaatacatg 60

gaatactcca ccaaaaaggt cagtgatgtc ctaaagctct tcgaggatgg cgagatggct 120

aaatatgtcc aaggagatgc cattgggtac gagggattcc agcaattcct gaaaatctat 180

ctcgaagtgg ataatgttcc cagacaccta agcctggcac tgtttcaatc ctttgagact 240

ggtcactgct taaatgagac aaatgtgaca aaagatgtgg tgtgtctcaa tgatgtttcc 300

tgctactttt cccttctgga gggtggtcgg ccagaagaca agttagaatt caccttcaag 360

ctgtacgaca cggacagaaa tgggatcctg gacagctcag aagtggacaa aattatccta 420

cagatgatgc gagtggctga atacctggat tgggatgtgt ctgagctgag gccgattctt 480

caggagatga tgaaagagat tgactatgat ggcagtggct ctgtctctca agctgagtgg 540

gtccgggctg gggccaccac cgtgccactg ctagtgctgc tgggtctgga gatgactctg 600

aaggacgacg gacagcacat gtggaggccc aagaggttcc ccagaccagt ctactgcaat 660

ctgtgcgagt caagcattgg tcttggcaaa cagggactga gctgtaacct ctgtaagtac 720

actgttcacg accagtgtgc catgaaagcc ctgccttgtg aagtcagcac ctatgccaag 780

tctcggaagg acattggtgt ccaatcacat gtgtgggtgc gaggaggctg tgagtccggg 840

cgctgcgacc gctgtcagaa aaagatccgg atctaccaca gtctgaccgg gctgcattgt 900

gtatggtgcc acctagagat ccacgatgac tgcctgcaag cggtgggcca tgagtgtgac 960

tgtgggctgc tccgggatca catcctgcct ccatcttcca tctatcccag tgtcctggcc 1020

tctggaccgg atcgtaaaaa tagcaaaaca agccagaaga ccatggatga tttaaatttg 1080

agcacctctg aggctctgcg gattgaccct gttcctaaca cccacccact tctcgtcttt 1140

gtcaatccta agagtggcgg gaagcagggg cagagggtgc tctggaagtt ccagtatata 1200

ttaaaccctc gacaggtgtt caacctccta aaggatggtc ctgagatagg gctccgatta 1260

ttcaaggatg ttcctgatag ccggattttg gtgtgtggtg gagacggcac agtaggctgg 1320

attctagaga ccattgacaa agctaacttg ccagttttgc ctcctgttgc tgtgttgccc 1380

ctgggtactg gaaatgatct ggctcgatgc ctaagatggg gaggaggtta tgaaggacag 1440

aatctggcaa agatcctcaa ggatttagag atgagtaaag tggtacatat ggatcgatgg 1500

tctgtggagg tgatacctca acaaactgaa gaaaaaagtg acccagtccc ctttcaaatc 1560

atcaataact acttctctat tggcgtggat gcctctattg ctcatcgatt ccacatcatg 1620

cgagagaaat atccggagaa gttcaacagc agaatgaaga acaagctatg gtacttcgaa 1680

tttgccacat ctgaatccat cttctcaaca tgcaaaaagc tggaggagtc tttgacagtt 1740

gagatctgtg ggaaaccgct ggatctgagc aacctgtccc tagaaggcat cgcagtgcta 1800

aacatcccta gcatgcatgg tggctccaac ctctggggtg ataccaggag accccatggg 1860

gatatctatg ggatcaacca ggccttaggt gctacagcta aagtcatcac cgaccctgat 1920

atcctgaaaa cctgtgtacc agacctaagt gacaagagac tggaagtggt tgggctggag 1980

ggtgcaattg agatgggcca aatctatacc aagctcaaga atgctggacg tcggctggcc 2040

aagtgctctg agatcacctt ccacaccaca aaaacccttc ccatgcaaat tgacggagaa 2100

ccctggatgc agacgccctg tacaatcaag atcacccaca agaaccagat gcccatgctc 2160

atgggcccac ccccccgctc caccaatttc tttggcttct tgagcggatc ctcggagaca 2220

gtgcggtttc agggacacca ccaccatcac cactga 2256

<210> 2
<211> 737

<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Ala Ser Pro Ser Asp Phe Ala Gln Leu Gln Lys Tyr Met Glu Tyr
1 5 10 15

Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val Leu Lys Leu Phe Glu Asp Gly Glu
20 25 30

Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp Ala Ile Gly Tyr Glu Gly Phe Gln
35 40 45

Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu Val Asp Asn Val Pro Arg His Leu
50 55 60

Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe Glu Thr Gly His Cys Leu Asn Glu
65 70 75 80

Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val Cys Leu Asn Asp Val Ser Cys Tyr
85 90 95

Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg Pro Glu Asp Lys Leu Glu Phe Thr
100 105 110

Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg Asn Gly Ile Leu Asp Ser Ser Glu
115 120 125

Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met Met Arg Val Ala Glu Tyr Leu Asp
130 135 140

Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro Ile Leu Gln Glu Met Met Lys Glu
145 150 155 160

Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Val Ser Gln Ala Glu Trp Val Arg
165 170 175

Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Glu Met

180 185 190

Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His Met Trp Arg Pro Lys Arg Phe Pro
195 200 205

Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys Glu Ser Ser Ile Gly Leu Gly Lys
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys Lys Tyr Thr Val His Asp Gln Cys
225 230 235 240

Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu Val Ser Thr Tyr Ala Lys Ser Arg
245 250 255

Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His Val Trp Val Arg Gly Gly Cys Glu
260 265 270

Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln Lys Lys Ile Arg Ile Tyr His Ser
275 280 285

Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp Cys His Leu Glu Ile His Asp Asp
290 295 300

Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu Cys Asp Cys Gly Leu Leu Arg Asp
305 310 315 320

His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Val Leu Ala Ser Gly
325 330 335

Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr Ser Gln Lys Thr Met Asp Asp Leu
340 345 350

Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu Arg Ile Asp Pro Val Pro Asn Thr
355 360 365

His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys Ser Gly Gly Lys Gln Gly
370 375 380

Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln Tyr Ile Leu Asn Pro Arg Gln Val
385 390 395 400

Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro Glu Ile Gly Leu Arg Leu Phe Lys
405 410 415

Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu Val Cys Gly Gly Asp Gly Thr Val
420 425 430

Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp Lys Ala Asn Leu Pro Val Leu Pro
435 440 445

Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly Asn Asp Leu Ala Arg Cys
450 455 460

Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu Gly Gln Asn Leu Ala Lys Ile Leu
465 470 475 480

Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val Val His Met Asp Arg Trp Ser Val
485 490 495

Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu Glu Lys Ser Asp Pro Val Pro Phe
500 505 510

Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser Ile Gly Val Asp Ala Ser Ile Ala
515 520 525

His Arg Phe His Ile Met Arg Glu Lys Tyr Pro Glu Lys Phe Asn Ser
530 535 540

Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr Phe Glu Phe Ala Thr Ser Glu Ser
545 550 555 560

Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu Glu Glu Ser Leu Thr Val Glu Ile
565 570 575

Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser Asn Leu Ser Leu Glu Gly Ile Ala

580 585 590

Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His Gly Gly Ser Asn Leu Trp Gly Asp
595 600 605

Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile Tyr Gly Ile Asn Gln Ala Leu Gly
610 615 620

Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp Pro Asp Ile Leu Lys Thr Cys Val
625 630 635 640

Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu Glu Val Val Gly Leu Glu Gly Ala
645 650 655

Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr Lys Leu Lys Asn Ala Gly Arg Arg
660 665 670

Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr Phe His Thr Thr Lys Thr Leu Pro
675 680 685

Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp Met Gln Thr Pro Cys Thr Ile Lys
690 695 700

Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro Met Leu Met Gly Pro Pro Pro Arg
705 710 715 720

Ser Gly Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His
725 730 735

His

<210> 3
<211> 2838
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Gly Gly Gly Ala Cys Gly
1 5 10 15

Gly Thr Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Gly
20 25 30

Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly
35 40 45

Thr Cys Gly Gly Cys Thr Thr Cys Cys Gly Cys Cys Thr Cys Gly Thr
50 55 60

Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly Cys Gly
65 70 75 80

Cys Gly Ala Cys Gly Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Cys Gly Ala Gly
85 90 95

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys
100 105 110

Gly Gly Cys Gly Ala Cys Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Cys Gly
115 120 125

Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Cys Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly
130 135 140

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Gly Gly Gly Cys Ala Cys Ala
145 150 155 160

Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Gly Ala Ala
165 170 175

Gly Thr Cys Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys
180 185 190

Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Gly Cys
195 200 205

Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys
210 215 220

Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly
225 230 235 240

Cys Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Ala
245 250 255

Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Gly Ala
260 265 270

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Thr Ala Thr Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Gly
290 295 300

Ala Gly Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Ala Cys Gly Thr Thr
325 330 335

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly
340 345 350

Thr Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala
355 360 365

Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Gly Ala
370 375 380

Ala Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
385 390 395 400

Gly Cys Ala Ala Gly Ala Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala
405 410 415

Cys Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly
420 425 430

Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Ala
435 440 445

Ala Thr Thr Thr Cys Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly Cys Cys
450 455 460

Gly Thr Cys Cys Thr Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Ala Thr Cys Ala
465 470 475 480

Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Thr Cys Cys
485 490 495

Gly Cys Gly Ala Gly Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Thr Thr Gly Thr
500 505 510

Ala Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Ala
515 520 525

Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Gly Ala Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly
530 535 540

Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Gly Cys Ala
545 550 555 560

Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Thr Thr Cys
565 570 575

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr
580 585 590

Thr Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr
595 600 605

Thr Gly Thr Gly Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys
610 615 620

Thr Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Cys Ala Gly Gly
625 630 635 640

Cys Ala Thr Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr
645 650 655

Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly
660 665 670

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys
675 680 685

Cys Gly Thr Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr
690 695 700

Cys Cys Ala Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Thr Cys
705 710 715 720

Ala Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala
725 730 735

Thr Cys Cys Thr Cys Cys Gly Cys Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly
740 745 750

Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Thr Ala Cys Thr Cys Thr Gly
755 760 765

Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala
770 775 780

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Thr Thr
785 790 795 800

Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys
805 810 815

Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly
820 825 830

Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys
835 840 845

Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys
850 855 860

Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Ala
865 870 875 880

Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr
885 890 895

Gly Thr Thr Thr Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly
900 905 910

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly
915 920 925

Gly Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala
930 935 940

Gly Thr Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr
945 950 955 960

Cys Thr Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly
965 970 975

Thr Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala
980 985 990

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly
995 1000 1005

Gly Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Ala Cys
1010 1015 1020

Cys Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys
1025 1030 1035

Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly
1040 1045 1050

Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys
1055 1060 1065

Ala Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Thr Cys
1070 1075 1080

Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys
1085 1090 1095

Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly
1100 1105 1110

Cys Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Thr Thr
1115 1120 1125

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly
1130 1135 1140

Gly Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Cys Gly Ala Cys
1145 1150 1155

Thr Thr Gly Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Cys Cys Cys Thr Cys
1160 1165 1170

Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys
1175 1180 1185

Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Cys Thr
1190 1195 1200

Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys
1205 1210 1215

Thr Cys Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly
1220 1225 1230

Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly
1235 1240 1245

Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys
1250 1255 1260

Cys Thr Cys Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys
1265 1270 1275

Ala Ala Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Gly Gly
1280 1285 1290

Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Thr
1295 1300 1305

Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Gly Ala Cys
1310 1315 1320

Cys Gly Gly Thr Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Thr
1325 1330 1335

Gly Thr Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys
1340 1345 1350

Thr Thr Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Thr Thr
1355 1360 1365

Gly Ala Cys Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Thr Cys Ala Cys Cys
1370 1375 1380

Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Cys Gly Ala Gly
1385 1390 1395

Thr Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys
1400 1405 1410

Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Thr Thr Cys Ala Ala Cys
1415 1420 1425

Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr Thr Thr Cys Gly Gly Ala Ala Thr
1430 1435 1440

Ala Ala Gly Ala Thr Gly Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys
1445 1450 1455

Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr
1460 1465 1470

Gly Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Gly Gly Cys
1475 1480 1485

Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly
1490 1495 1500

Gly Cys Cys Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Cys Cys Gly Ala
1505 1510 1515

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala
1520 1525 1530

Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Thr Gly Ala Cys Thr Cys Cys Cys
1535 1540 1545

Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly
1550 1555 1560

Ala Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Gly Thr Thr
1565 1570 1575

Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Thr Cys
1580 1585 1590

Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Gly
1595 1600 1605

Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly
1610 1615 1620

Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1625 1630 1635

Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly
1640 1645 1650

Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Thr Gly Ala Cys
1655 1660 1665

Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Ala Cys Cys Thr Cys Gly Ala Gly
1670 1675 1680

Gly Thr Cys Ala Thr Thr Gly Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys
1685 1690 1695

Ala Thr Gly Ala Cys Gly Thr Cys Gly Thr Thr Gly Gly Cys Cys
1700 1705 1710

Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys
1715 1720 1725

Gly Gly Ala Cys Ala Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Gly Gly
1730 1735 1740

Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Cys
1745 1750 1755

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys
1760 1765 1770

Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Thr Cys
1775 1780 1785

Cys Cys Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Thr
1790 1795 1800

Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly
1805 1810 1815

Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Cys Gly Cys
1820 1825 1830

Ala Thr Cys Cys Gly Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly
1835 1840 1845

Cys Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys
1850 1855 1860

Ala Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys
1865 1870 1875

Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys
1880 1885 1890

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys
1895 1900 1905

Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Thr Gly
1910 1915 1920

Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Gly Cys Gly Cys
1925 1930 1935

Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Thr Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys
1940 1945 1950

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Gly Ala Cys
1955 1960 1965

Thr Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys
1970 1975 1980

Thr Ala Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly
1985 1990 1995

Cys Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr
2000 2005 2010

Gly Thr Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala Cys Thr
2015 2020 2025

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala
2030 2035 2040

Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Thr Ala Gly Ala Gly
2045 2050 2055

Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys
2060 2065 2070

Ala Thr Thr Gly Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly
2075 2080 2085

Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Thr Gly Gly Thr
2090 2095 2100

Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys
2105 2110 2115

Cys Cys Gly Ala Cys Ala Thr Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Ala
2120 2125 2130

Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly
2135 2140 2145

Thr Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Gly Cys Cys
2150 2155 2160

Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Gly Cys
2165 2170 2175

Thr Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Gly Ala Cys
2180 2185 2190

Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys
2195 2200 2205

Cys Thr Cys Ala Ala Cys Thr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr
2210 2215 2220

Gly Ala Gly Ala Thr Cys Gly Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Thr
2225 2230 2235

Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Ala Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly
2240 2245 2250

Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly
2255 2260 2265

Gly Gly Gly Gly Cys Ala Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly
2270 2275 2280

Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Ala Cys Cys
2285 2290 2295

Cys Cys Cys Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys
2300 2305 2310

Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys
2315 2320 2325

Thr Cys Ala Cys Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly
2330 2335 2340

Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ala Thr
2345 2350 2355

Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Thr Cys Ala Ala
2360 2365 2370

Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Thr Thr
2375 2380 2385

Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly
2390 2395 2400

Ala Ala Cys Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly
2405 2410 2415

Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys
2420 2425 2430

Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys
2435 2440 2445

Cys Thr Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys
2450 2455 2460

Gly Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys Ala Cys Gly
2465 2470 2475

Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Ala
2480 2485 2490

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys
2495 2500 2505

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys Cys Gly Cys
2510 2515 2520

Thr Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Ala Cys
2525 2530 2535

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Thr Cys
2540 2545 2550

Cys Thr Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly
2555 2560 2565

Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys
2570 2575 2580

Thr Gly Thr Thr Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Ala
2585 2590 2595

Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly
2600 2605 2610

Cys Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys
2615 2620 2625

Thr Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys
2630 2635 2640

Gly Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Gly Cys Thr Cys Ala Thr Gly
2645 2650 2655

Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly
2660 2665 2670

Gly Gly Cys Gly Ala Cys Ala Cys Thr Cys Cys Cys Cys Gly Gly
2675 2680 2685

Cys Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly
2690 2695 2700

Gly Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Gly Ala Gly
2705 2710 2715

Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly
2720 2725 2730

Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys
2735 2740 2745

Thr Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly
2750 2755 2760

Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly
2765 2770 2775

Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Thr Cys Cys
2780 2785 2790

Thr Cys Gly Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Cys Gly Gly
2795 2800 2805

Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Cys
2810 2815 2820

Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Ala
2825 2830 2835

<210> 4
<211> 945
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Met Glu Pro Arg Asp Gly Ser Pro Glu Ala Arg Ser Ser Asp Ser Glu
1 5 10 15

Ser Ala Ser Ala Ser Ser Ser Gly Ser Glu Arg Asp Ala Gly Pro Glu
20 25 30

Pro Asp Lys Ala Pro Arg Arg Leu Asn Lys Arg Arg Phe Pro Gly Leu
35 40 45

Arg Leu Phe Gly His Arg Lys Ala Ile Thr Lys Ser Gly Leu Gln His
50 55 60

Leu Ala Pro Pro Pro Pro Thr Pro Gly Ala Pro Cys Ser Glu Ser Glu
65 70 75 80

Arg Gln Ile Arg Ser Thr Val Asp Trp Ser Glu Ser Ala Thr Tyr Gly
85 90 95

Glu His Ile Trp Phe Glu Thr Asn Val Ser Gly Asp Phe Cys Tyr Val
100 105 110

Gly Glu Gln Tyr Cys Val Ala Arg Met Leu Gln Lys Ser Val Ser Arg
115 120 125

Arg Lys Cys Ala Ala Cys Lys Ile Val Val His Thr Pro Cys Ile Glu
130 135 140

Gln Leu Glu Lys Ile Asn Phe Arg Cys Lys Pro Ser Phe Arg Glu Ser
145 150 155 160

Gly Ser Arg Asn Val Arg Glu Pro Thr Phe Val Arg His His Trp Val
165 170 175

His Arg Arg Arg Gln Asp Gly Lys Cys Arg His Cys Gly Lys Gly Phe
180 185 190

Gln Gln Lys Phe Thr Phe His Ser Lys Glu Ile Val Ala Ile Ser Cys
195 200 205

Ser Trp Cys Lys Gln Ala Tyr His Ser Lys Val Ser Cys Phe Met Leu

210 215 220

Gln Gln Ile Glu Glu Pro Cys Ser Leu Gly Val His Ala Ala Val Val
225 230 235 240

Ile Pro Pro Thr Trp Ile Leu Arg Ala Arg Arg Pro Gln Asn Thr Leu
245 250 255

Lys Ala Ser Lys Lys Lys Lys Arg Ala Ser Phe Lys Arg Lys Ser Ser
260 265 270

Lys Lys Gly Pro Glu Glu Gly Arg Trp Arg Pro Phe Ile Ile Arg Pro
275 280 285

Thr Pro Ser Pro Leu Met Lys Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys
290 295 300

Ser Gly Gly Asn Gln Gly Ala Lys Ile Ile Gln Ser Phe Leu Trp Tyr
305 310 315 320

Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asp Leu Ser Gln Gly Gly Pro Lys Glu
325 330 335

Ala Leu Glu Met Tyr Arg Lys Val His Asn Leu Arg Ile Leu Ala Cys
340 345 350

Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Ser Thr Leu Asp Gln Leu
355 360 365

Arg Leu Lys Pro Pro Pro Pro Val Ala Ile Leu Pro Leu Gly Thr Gly
370 375 380

Asn Asp Leu Ala Arg Thr Leu Asn Trp Gly Gly Gly Tyr Thr Asp Glu
385 390 395 400

Pro Val Ser Lys Ile Leu Ser His Val Glu Glu Gly Asn Val Val Gln
405 410 415

Leu Asp Arg Trp Asp Leu His Ala Glu Pro Asn Pro Glu Ala Gly Pro
420 425 430

Glu Asp Arg Asp Glu Gly Ala Thr Asp Arg Leu Pro Leu Asp Val Phe
435 440 445

Asn Asn Tyr Phe Ser Leu Gly Phe Asp Ala His Val Thr Leu Glu Phe
450 455 460

His Glu Ser Arg Glu Ala Asn Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Phe Arg
465 470 475 480

Asn Lys Met Phe Tyr Ala Gly Thr Ala Phe Ser Asp Phe Leu Met Gly
485 490 495

Ser Ser Lys Asp Leu Ala Lys His Ile Arg Val Val Cys Asp Gly Met
500 505 510

Asp Leu Thr Pro Lys Ile Gln Asp Leu Lys Pro Gln Cys Val Val Phe
515 520 525

Leu Asn Ile Pro Arg Tyr Cys Ala Gly Thr Met Pro Trp Gly His Pro
530 535 540

Gly Glu His His Asp Phe Glu Pro Gln Arg His Asp Asp Gly Tyr Leu
545 550 555 560

Glu Val Ile Gly Phe Thr Met Thr Ser Leu Ala Ala Leu Gln Val Gly
565 570 575

Gly His Gly Glu Arg Leu Thr Gln Cys Arg Glu Val Val Leu Thr Thr
580 585 590

Ser Lys Ala Ile Pro Val Gln Val Asp Gly Glu Pro Cys Lys Leu Ala
595 600 605

Ala Ser Arg Ile Arg Ile Ala Leu Arg Asn Gln Ala Thr Met Val Gln

610 615 620

Lys Ala Lys Arg Arg Ser Ala Ala Pro Leu His Ser Asp Gln Gln Pro
625 630 635 640

Val Pro Glu Gln Leu Arg Ile Gln Val Ser Arg Val Ser Met His Asp
645 650 655

Tyr Glu Ala Leu His Tyr Asp Lys Glu Gln Leu Lys Glu Ala Ser Val
660 665 670

Pro Leu Gly Thr Val Val Val Pro Gly Asp Ser Asp Leu Glu Leu Cys
675 680 685

Arg Ala His Ile Glu Arg Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Ala Gly Ala
690 695 700

Lys Ser Pro Thr Cys Gln Lys Leu Ser Pro Lys Trp Cys Phe Leu Asp
705 710 715 720

Ala Thr Thr Ala Ser Arg Phe Tyr Arg Ile Asp Arg Ala Gln Glu His
725 730 735

Leu Asn Tyr Val Thr Glu Ile Ala Gln Asp Glu Ile Tyr Ile Leu Asp
740 745 750

Pro Glu Leu Leu Gly Ala Ser Ala Arg Pro Asp Leu Pro Thr Pro Thr
755 760 765

Ser Pro Leu Pro Thr Ser Pro Cys Ser Pro Thr Pro Arg Ser Leu Gln
770 775 780

Gly Asp Ala Ala Pro Pro Gln Gly Glu Glu Leu Ile Glu Ala Ala Lys
785 790 795 800

Arg Asn Asp Phe Cys Lys Leu Gln Glu Leu His Arg Ala Gly Gly Asp
805 810 815

Leu Met His Arg Asp Glu Gln Ser Arg Thr Leu Leu His His Ala Val
820 825 830

Ser Thr Gly Ser Lys Asp Val Val Arg Tyr Leu Leu Asp His Ala Pro
835 840 845

Pro Glu Ile Leu Asp Ala Val Glu Glu Asn Gly Glu Thr Cys Leu His
850 855 860

Gln Ala Ala Ala Leu Gly Gln Arg Thr Ile Cys His Tyr Ile Val Glu
865 870 875 880

Ala Gly Ala Ser Leu Met Lys Thr Asp Gln Gln Gly Asp Thr Pro Arg
885 890 895

Gln Arg Ala Glu Lys Ala Gln Asp Thr Glu Leu Ala Ala Tyr Leu Glu
900 905 910

Asn Arg Gln His Tyr Gln Met Ile Gln Arg Glu Asp Gln Glu Thr Ala
915 920 925

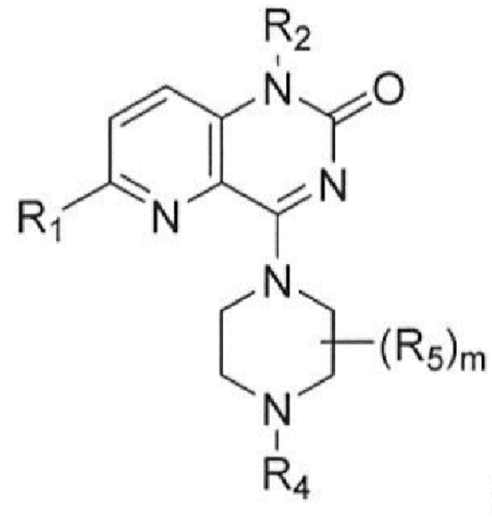
Val Gly Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His
930 935 940

His
945

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_1為H、F、Cl、Br、-CN、-OH、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷基、經零至4個R_{1a}取代之C_{3-4}環烷基、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、-NR_aR_a、-$S(O)_nR_e$或-$P(O)R_eR_e$；

各R_{1a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3或-NR_aR_a；

各R_a獨立地為H或C_{1-3}烷基；

各R_e獨立地為經零至4個R_{1a}取代之C_{3-4}環烷基或C_{1-3}烷基；

R_2為H、經零至4個R_{2a}取代之C_{1-3}烷基或經零至4個R_{2a}取代之C_{3-4}環烷基；

各R_{2a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、-O(C_{1-2}烷基)、C_{3-4}環烷基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基；

R_4為-CH_2R_{4a}、-$CH_2CH_2R_{4a}$、-$CH_2CHR_{4a}R_{4d}$、-$CHR_{4a}R_{4b}$或-$CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$；

R_{4a}及R_{4b}獨立地為：

(i) -CN或經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-6}烷基：F、Cl、-CN、-OH、-OCH_3、-SCH_3、C_{1-3}氟烷氧基、-NR_aR_a、-

$S(O)_2R_e$或-$NR_aS(O)_2R_e$；

(ii) C_{3-6}環烷基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-4}羥基烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、-$O(C_{1-4}$羥基烷基)、-$O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、$C_{1-3}$氟烷氧基、-$O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$、-$OCH_2CH{=}CH_2$、-$OCH_2C{\equiv}CH$、-$C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、-$C(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$NR_cR_c$、-$CH_2NR_aR_a$、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$P(O)(C_{1-3}$烷基)$_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$環烷基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二甲基嗎啉基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、$(CR_xR_x)_{1-2}$(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲基哌吡酮基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(乙醯基哌吡基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(二氟哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(甲氧基哌啶基)、-$(CR_xR_x)_{1-2}$(羥基哌啶基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$環烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基環丙基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$((乙氧基羰基)環丙基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(氧雜環丁烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(甲基氮雜環丁烷基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(四氫哌喃基)、-$O(CR_xR_x)_{1-2}$(嗎啉基)、-$O(CR_xR_x)_{0-2}$(噻唑基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基、二氧戊環基、吡咯啶酮基及R_d；或

(iii)經一個選自以下之環狀基團取代的C_{1-4}烷基：C_{3-6}環烷基、4員

至10員雜環基、單環或雙環芳基或5員至10員雜芳基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)及C_{3-6}環烷基；

或R_{4a}與R_{4b}連同其所連接的碳原子一起形成各自經零至3個R_f取代的C_{3-6}環烷基或3員至6員雜環基；

各R_f獨立地為F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c或選自以下之環狀基團：C_{3-6}環烷基、3員至6員雜環基、苯基、單環雜芳基及雙環雜芳基，各環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基及-NR_cR_c；

R_{4c}為各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基：F、Cl、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN；

R_{4d}為-OCH_3；

各R_c獨立地為H或C_{1-2}烷基；

R_d為經零至1個選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、-CN、-CH_3及-OCH_3；

各R_5獨立地為-CN、經零至4個R_g取代之C_{1-6}烷基、經零至4個R_g取代之C_{2-4}烯基、經零至4個R_g取代之C_{2-4}炔基、經零至4個R_g取代之C_{3-4}環烷基、經零至4個R_g取代之苯基、經零至3個R_g取代之噁二唑基、經零至4個R_g取代之吡啶基、-$(CH_2)_{1-2}$(經零至4個R_g取代之4員至10員雜環基)、-

$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$烷　基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$烷　基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)OH$、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)O(C_{3-4}$環烷基)、$-C(O)NR_aR_a$或$-C(O)NR_a(C_{3-4}$環烷基)；

各R_g獨立地為F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、$-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)或$-NR_cR_c$；

m為零、1、2或3；及

n為零、1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_1為H、F、Cl、Br、-CN、-OH、經零至4個R_{1a}取代之C_{1-3}烷基、經零至3個R_{1a}取代之環丙基、經零至3個R_{1a}取代之C_{1-3}烷氧基、$-NR_aR_a$、$-S(O)_nCH_3$或$-P(O)(CH_3)_2$；

R_2為H或經零至2個R_{2a}取代之C_{1-2}烷基；

各R_{2a}獨立地為F、Cl、-CN、-OH、$-O(C_{1-2}$烷基)、環丙基、C_{3-4}烯基或C_{3-4}炔基；

R_{4a}及R_{4b}獨立地為：

(i) -CN或經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-4}烷基：F、Cl、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-SCH_3$、C_{1-3}氟烷氧基及$-NR_aR_a$；

(ii) C_{3-6}環烷基、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-2}溴烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-2}羥基烷基、$-CH_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)O(C_{1-2}$烷基)、$C_{1-4}$烷氧基、$-O(C_{1-4}$羥基烷基)、$-O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、

C_{1-3}氟烷氧基、C_{1-3}氰基烷氧基、-$O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)O$(C_{1-4}烷基)、-$P(O)$(C_{1-2}烷基)$_2$、-$S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_{1-2}$(C_{3-4}環烷基)、-CR_xR_x(嗎啉基)、-CR_xR_x(二氟嗎啉基)、-CR_xR_x(二甲基嗎啉基)、-CR_xR_x(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、-CR_xR_x(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、-CR_xR_x(甲基哌啡酮基)、-CR_xR_x(乙醯基哌啡基)、-CR_xR_x(哌啶基)、-CR_xR_x(二氟哌啶基)、-CR_xR_x(甲氧基哌啶基)、-CR_xR_x(羥基哌啶基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(C_{3-4}環烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基環丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$((乙氧基羰基)環丙基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(氧雜環丁烷基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(甲基氮雜環丁烷基)、-$O(CH_2)_{1-2}$(嗎啉基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(四氫哌喃基)、-$O(CH_2)_{0-2}$(噻唑基)、環丙基、氰基環丙基、甲基氮雜環丁烷基、乙醯基氮雜環丁烷基、(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷基、二氧戊環基、吡咯啶酮基、三唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、苯硫基、甲基哌啶基及R_d；或

(iii)經一個選自以下之環狀基團取代的C_{1-3}烷基：C_{3-6}環烷基、4員至10員雜環基、單環或雙環芳基或5員至10員雜芳基，該環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)O$(C_{1-4}烷基)及C_{3-4}環烷基；

或R_{4a}與R_{4b}連同其所連接的碳原子一起形成各自經零至3個R_f取代的C_{3-6}環烷基或3員至6員雜環基；

各R_f獨立地為F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、$-OCH_2C\equiv CH$、$-NR_cR_c$或選自以下之環狀基團：C_{3-6}環烷基、3員至6員雜環基、苯基、單環雜芳基及雙環雜芳基，各環狀基團經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及$-NR_cR_c$；

R_{4c}為各自經零至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基：F、Cl、-OH、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基及-CN；

各R_5獨立地為-CN、經零至4個R_g取代之C_{1-5}烷基、經零至4個R_g取代之C_{2-3}烯基、經零至4個R_g取代之C_{2-3}炔基、經零至4個R_g取代之C_{3-4}環烷基、經零至3個R_g取代之苯基、經零至3個R_g取代之噚二唑基、經零至3個R_g取代之吡啶基、$-(CH_2)_{1-2}$(經零至4個R_g取代之4員至10員雜環基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$烷　基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$烷　基)、$-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)O(C_{3-4}$環烷基)、$-C(O)NR_aR_a$或$-C(O)NR_a(C_{3-4}$環烷基)；

各R_x獨立地為H或$-CH_3$；及

m為1、2或3。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_1為Cl、-CN、-OH、$-CHF_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CH_2OCH_3$或$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$；

R_2為H、$-CH_3$或$-CD_3$；

R_4為$-CH_2R_{4a}$或$-CHR_{4a}R_{4b}$；

R_{4a}為環丙基、環丁基、環己基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基、雙環[1.1.1]戊基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基或側氧基二氫苯并[d]噁唑基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CH_2OH$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2Br$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHC(O)OCH_3$、$-C(CH_3)_2CN$、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_2CF_3$、$-OC(CH_3)_2CN$、$-OC(CH_3)_2CH_2OH$、$-OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(O)OCH_3$、環丙基、氰基環丙基、甲基環丙基、-O(環丙基)、-O((乙氧基羰基)環丙基)、嗎啉基、吡咯啶酮基、四氫哌喃基、二氧戊環基、$-CH_2$(嗎啉基)、$-CH_2$(二氟嗎啉基)、$-CH_2$(二甲基嗎啉基)、$-CH_2$(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、$-CH_2$(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、$-CH_2$(甲基哌呾酮基)、$-CH_2$(乙醯基哌呾基)、$-CH_2$(哌啶基)、$-CH_2$(二氟哌啶基)、$-CH_2$(甲氧基哌啶基)、$-CH_2$(羥基哌啶基)、$-C(CH_3)_2$(嗎啉基)、$-OCH_2$(環丙基)、$-OCH_2$(甲基環丙基)、$-OCH_2$(甲基氮雜環丁烷基)、$-OCH_2$(氧雜環丁烷基)、$-OCH_2$(四氫哌喃基)、$-OCH_2$(噻唑基)或$-OCH_2CH_2$(環丙基)；

R_{4b}為：

(i) –CN、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$；或

(ii) 苯基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基或三唑基，各自經零至3個獨立地選自F、Cl、Br、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及環丙基之取代基取代；

各R_5獨立地為$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2N_3$或$-CH_2NHC(O)OCH_3$；及

m為2。

【請求項4】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4為$-CH_2R_{4a}$。

【請求項5】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_4為$-CHR_{4a}R_{4b}$；

R_{4a}為苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基或側氧基二氫苯并[d]噁唑基，各自經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2Br$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHC(O)OCH_3$、$-CF_3$、$-C(CH_3)_2CN$、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_2CF_3$、$-OC(CH_3)_2CN$、$-OC(CH_3)_2CH_2OH$、$-OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(O)OCH_3$、環丙基、氰基環丙基、甲基環丙基、-O(環丙基)、-O((乙氧基羰基)環丙基)、$-OCH_2$(環丙基)、$-CH_2$(哌啶基)、嗎啉基、吡咯啶酮基、四氫哌喃基、二氧戊環基、$-CH_2$(嗎啉基)、$-CH_2$(二氟嗎啉基)、$-CH_2$(二甲基嗎啉基)、$-CH_2$(氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基)、$-CH_2$(氧雜氮雜螺[3.3]庚基)、$-CH_2$(甲基哌呾酮基)、$-CH_2$(乙醯基哌呾基)、$-CH_2$(哌啶基)、$-CH_2$(二氟哌啶基)、$-CH_2$(甲氧基哌啶基)、$-CH_2$(羥基哌啶基)、$-C(CH_3)_2$(嗎啉基)、$-OCH_2$(環丙基)、$-OCH_2$(甲基環丙基)、$-OCH_2$(甲基氮雜環丁烷基)、$-OCH_2$(氧雜環丁烷基)、$-OCH_2$(四氫哌喃基)、$-OCH_2$(噻唑基)或$-OCH_2CH_2$(環丙基)；及

R_{4b}為-CN、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

【請求項6】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：

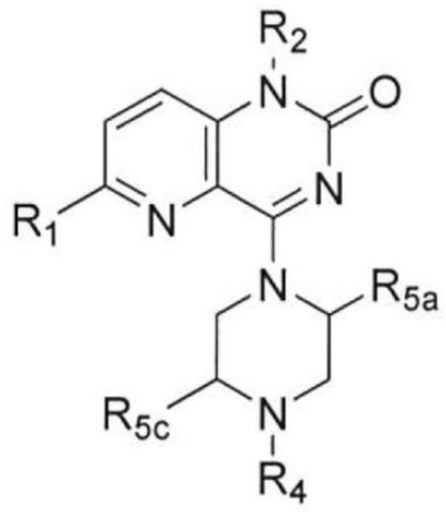
R_4為$-CHR_{4a}R_{4b}$；

R_{4a}為苯基、吡啶基或噁二唑基，各自經零至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2$(環丙基)及環丙基；及

R_{4b}為苯基、異噁唑基、噻唑基或三唑基，各自經0至3個獨立地選自F、Cl、Br、$-CH_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$、$-OCF_3$及環丙基之取代基取代。

【請求項7】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



其中：

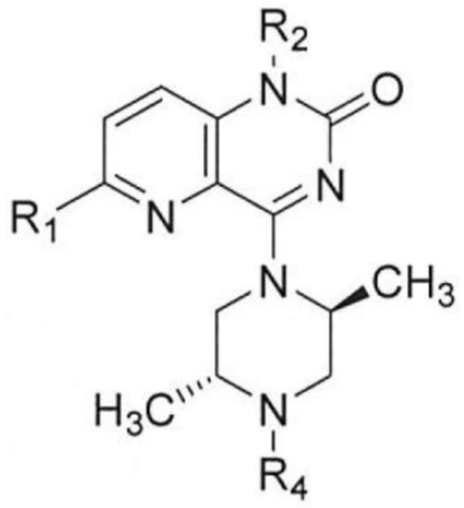
R_{5a}為$-CH_3$或$-CH_2CH_3$；及

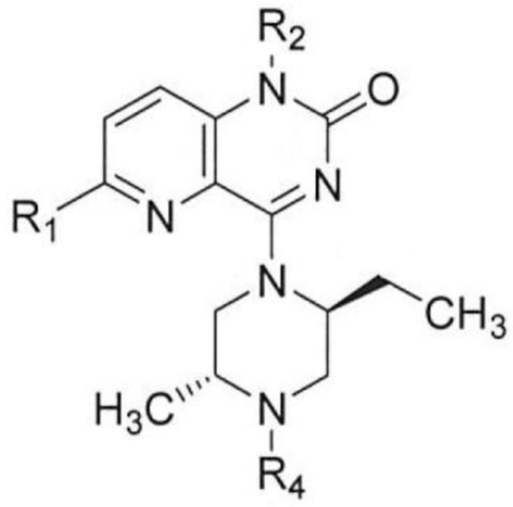
R_{5c}為$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH_2CH_2CH_3$。

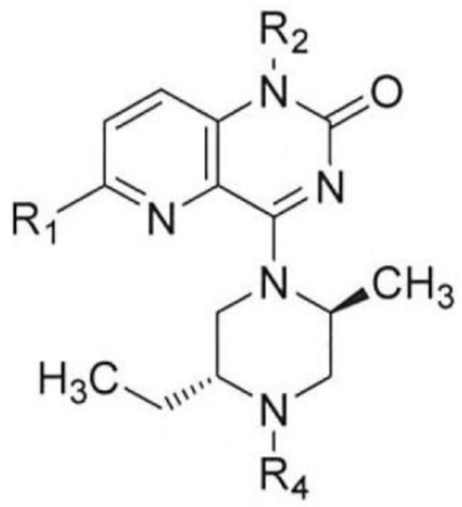
【請求項8】

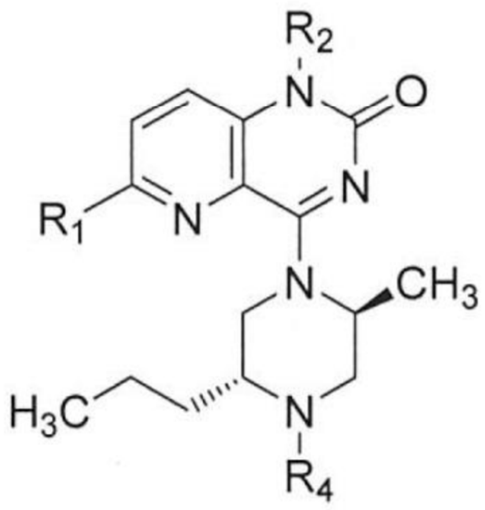
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以

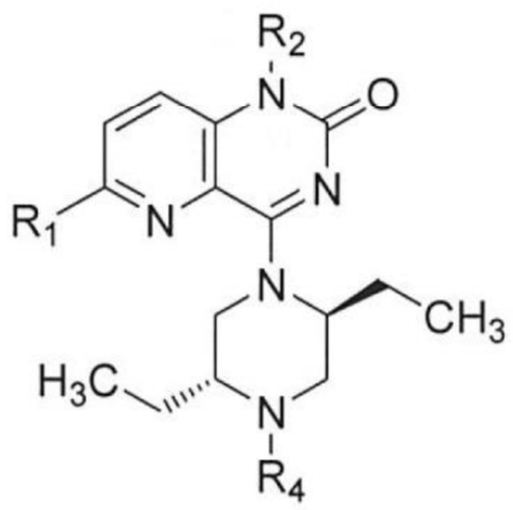
下　　結　　構　　：

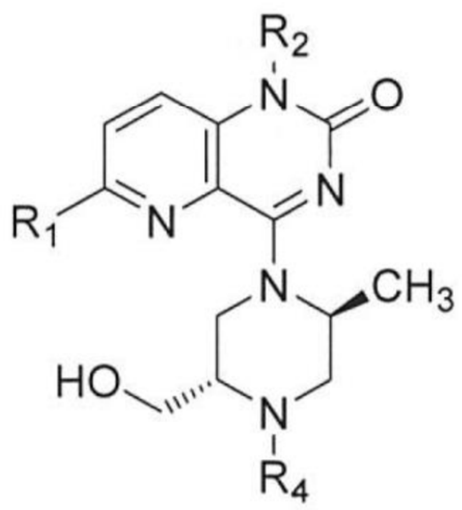


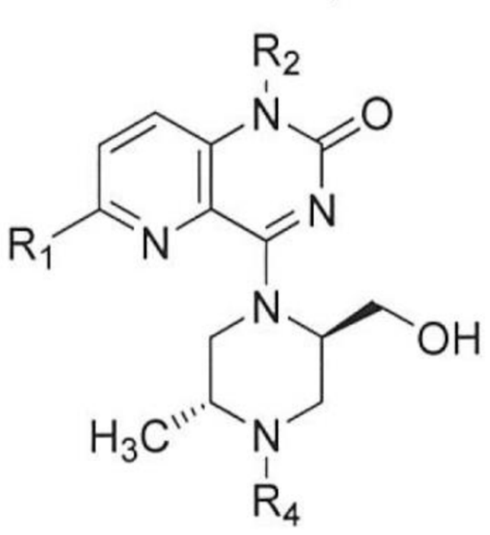




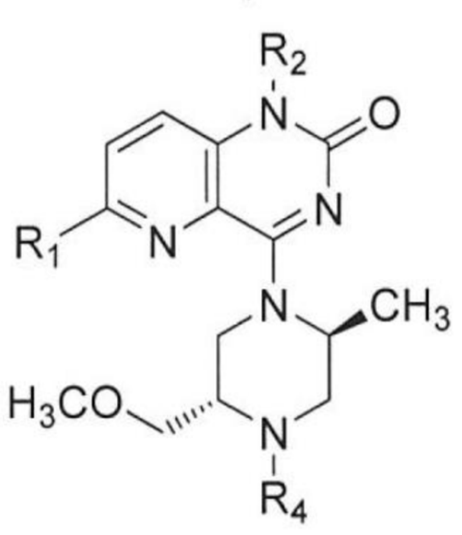








或



。

【請求項9】

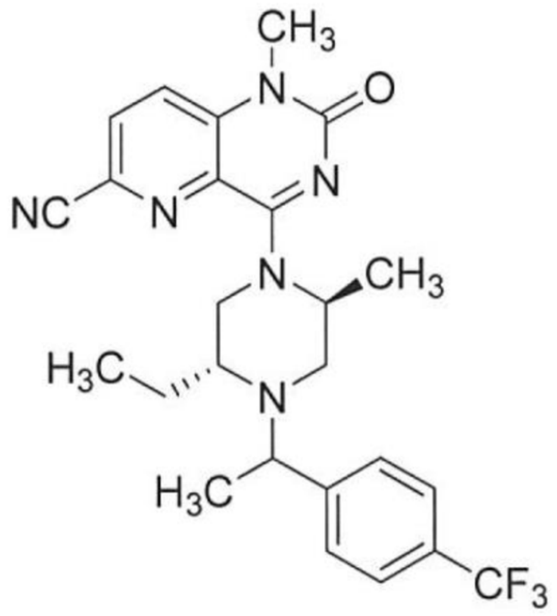
如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

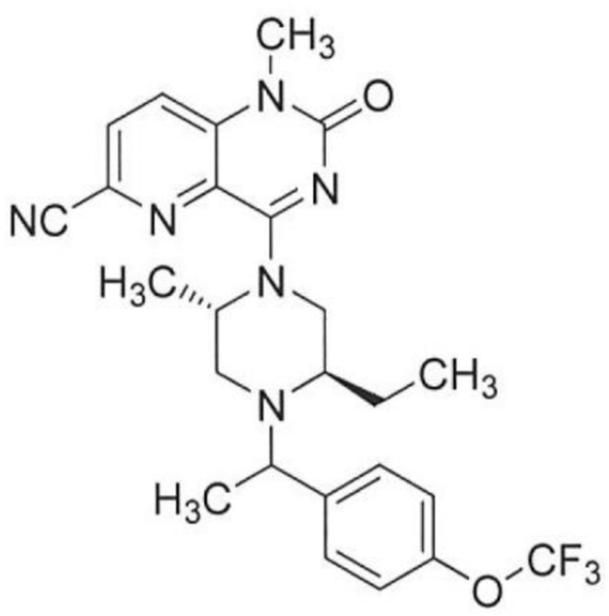
R_1為-CN；及

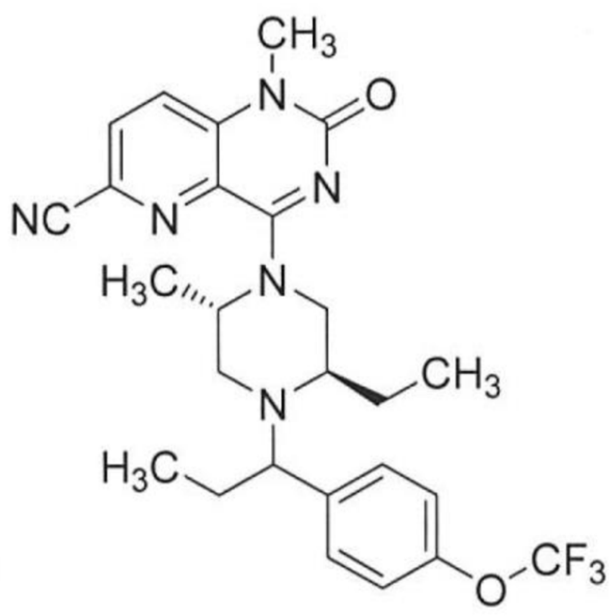
R_2為-CH_3。

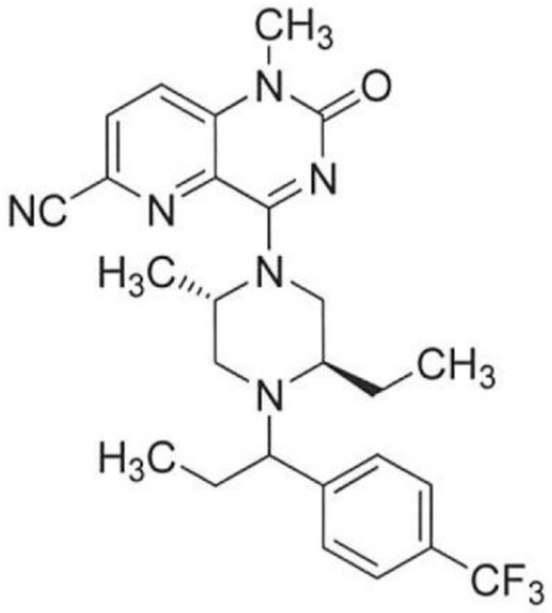
【請求項10】

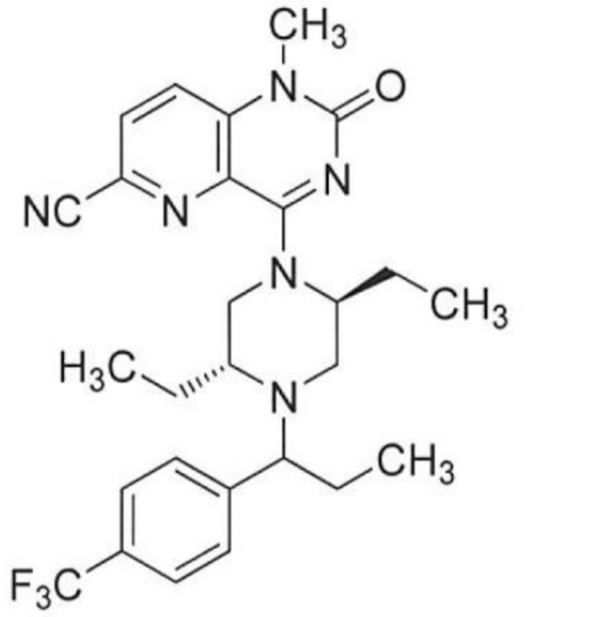
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：

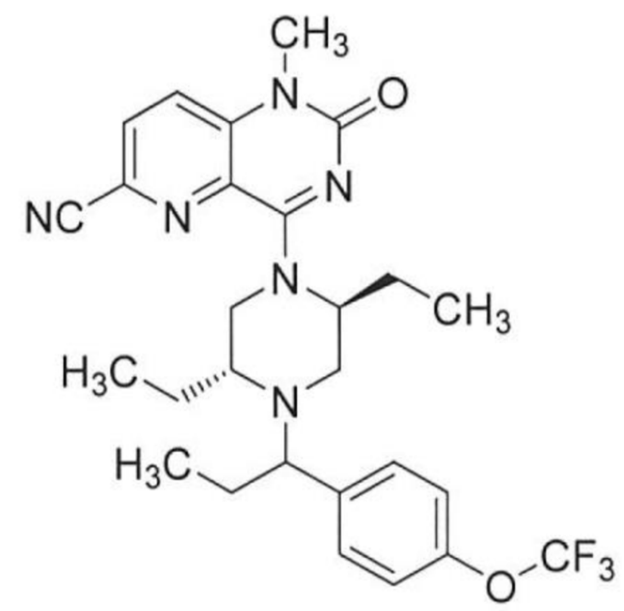


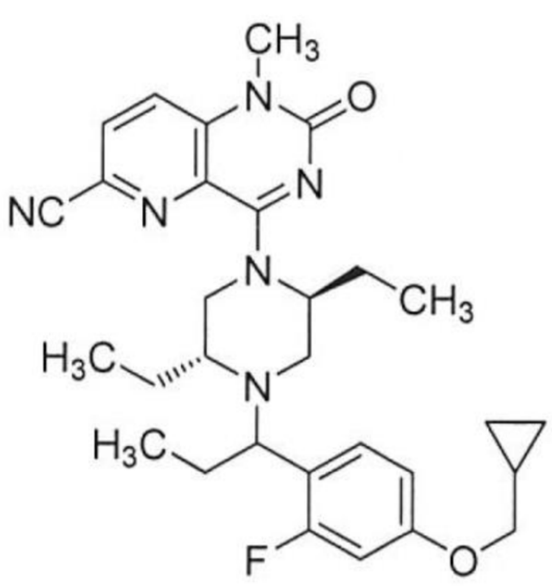


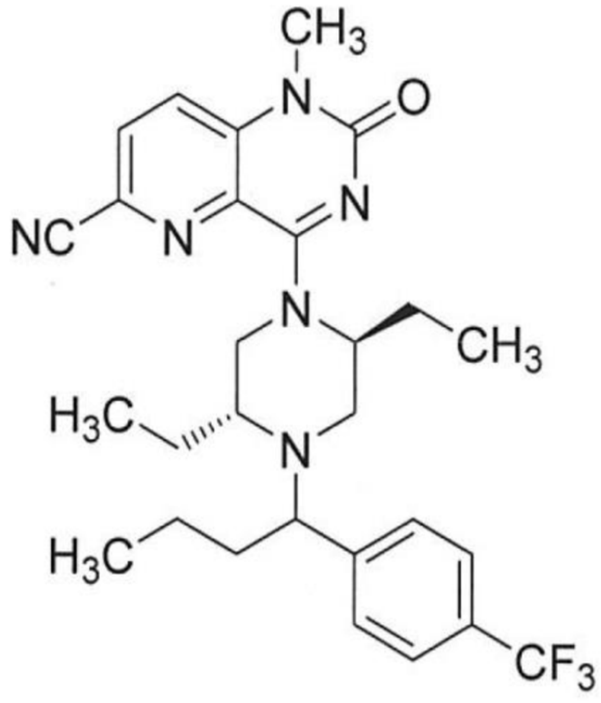


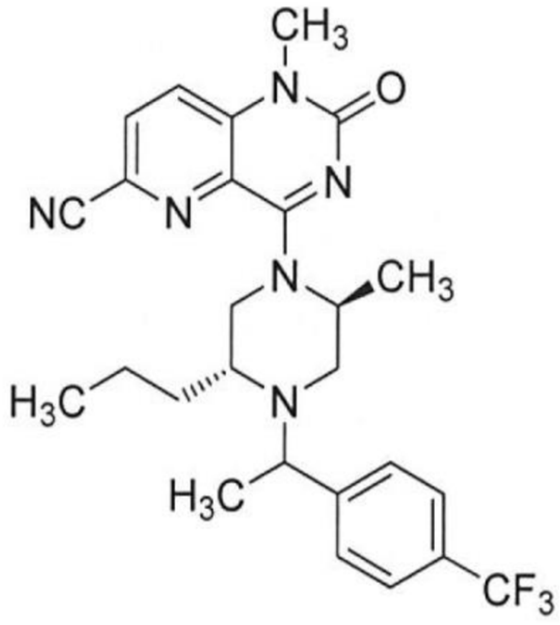


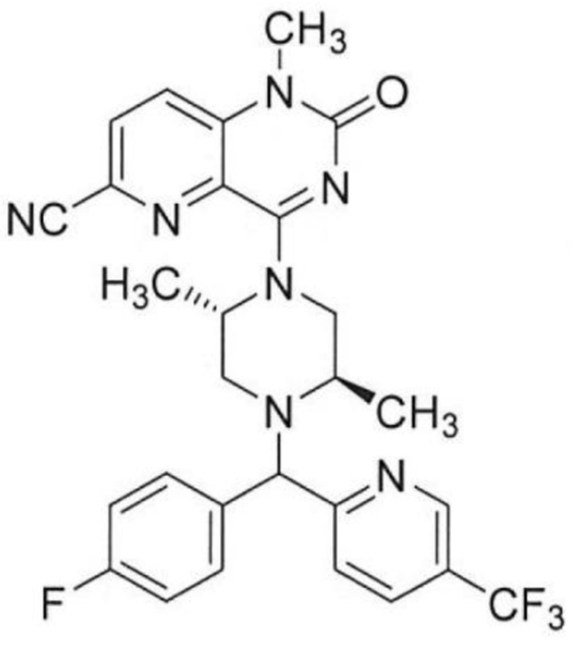


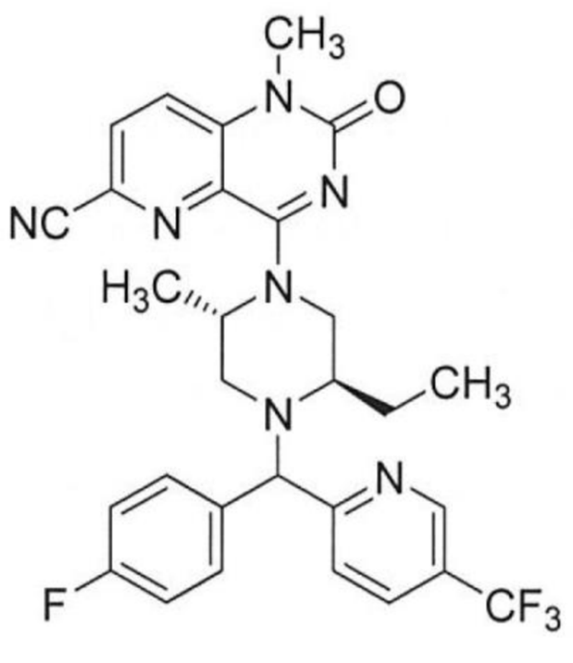


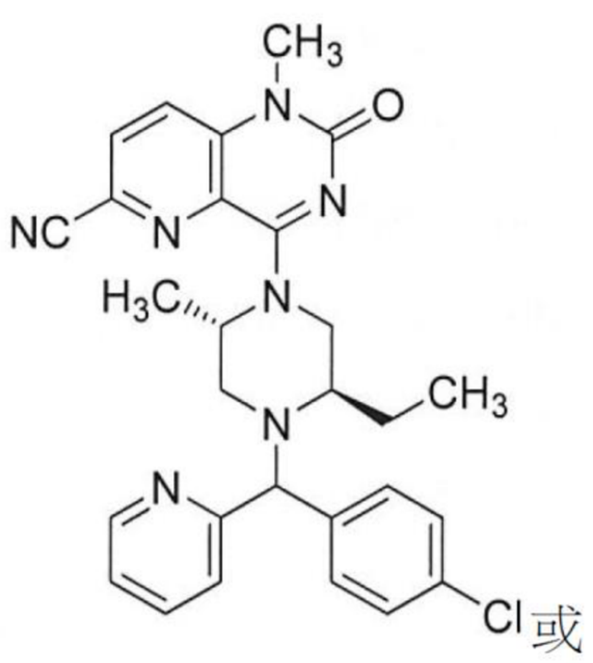


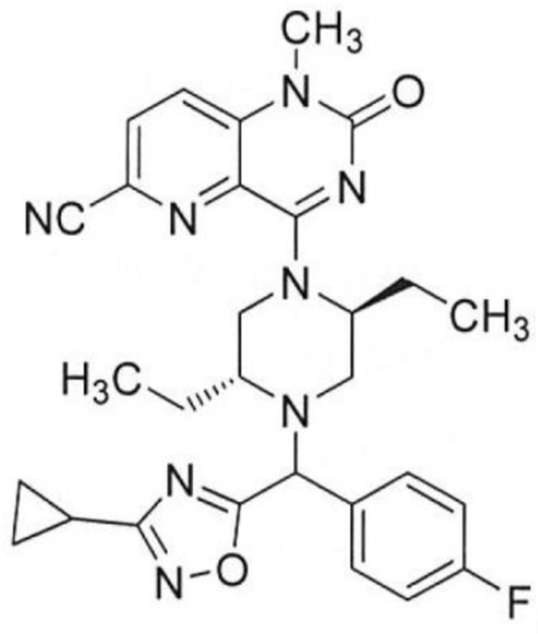












。

【請求項11】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(1-2)；

4-((2s,5r)-4-(1-(4-環丙基苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1, 2-二氫吡啶并[3, 2-d]嘧啶-6-甲腈(3-4)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(5-6)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(7-8)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(9-10)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(11-12)；

4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(13)；

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)乙基)-

2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(14-15)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(16-17)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(18-19)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(20-21)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(22)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(23-24)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(25-26)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(27)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(28-29)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(30-31)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(32-33)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(異噁唑-3-基)甲基)哌啡-1-基)-

1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(34-35)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(36-37)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(38-39)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(40-41)；

4-((2S,5R)-4-((5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(42-43)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(44-45)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(46-47)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(48-49)；

4-((2S,5R)-4-((4-環丙基噻唑-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(50-51)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)乙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(52-53)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(54)；

4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(55)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(56-57)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(58-59)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氰基苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(60-61)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(62)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(63-64)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(65-66)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(67-68)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(69-70)；

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(71-72)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(異噁唑-3-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(73-74)；

4-((2S,5R)-4-((5-環丙基吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(75-76)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(77-78)；

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(79-80)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(81-82)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(83-84)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(85-86)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(87-88)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(89-90)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(91-92)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(吡啶-2-基(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(93-94)；

4-((2S,5R)-4-((4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(95-96)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(97-98)；

4-((2S,5R)-4-((5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(99-100)；

4-((2S,5R)-4-((5-環丙基異噁唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(101-102)；

4-((2S,5R)-4-((2-環丙基噻唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(103-104)；

6-氯-4-((2S,5R)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(105)；

4-((2S,5R)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(106-107)；

4-((2S,5R)-4-((3-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(108-109)；

4-((2S,5R)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二

甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(110-111)；

4-((2S,5R)-4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(112-113)；

4-((2S,5R)-2-乙基-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(114-115)；

4-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(116-117)；

4-((2S,5R)-2-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(118-119)；

4-((2S,5R)-2-乙基-4-((4-氟苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(120-121)；

4-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(122-123)；

4-((2S,5R)-4-(雙(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(124-125)；

4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(126-127)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側

氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(128-129)；

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(3,4,5-三氟苯甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(130)；

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(131-132)；

4-((2S,5R)-4-(3,4-二氟苯甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(133)；

4-((2S,5R)-4-(2-氯-4,5-二氟苯甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(134)；

4-((2S,5R)-4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(135)；

4-((2S,5R)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(136)；

4-((2S,5R)-4-(4-異丙基苯甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(137)；

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3,4,5-三氟苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(138-139)；

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(140-141)；

4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(142-143)；

4-((2S,5R)-4-(1-(2,4-二氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-

2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(144-145)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(146-147)；

4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-二氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(148-149)；

4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(150-151)；

4-((2S,5R)-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(152-153)；

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(154-155)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(156-157)；

4-((2S,5R)-4-((4-環丙基噻唑-2-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(158-159)；

4-((2S,5R)-4-(1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(160-161)；

4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(異噁唑-3-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(162-163)；

4-((2S,5R)-4-((5-環丙基異噁唑-3-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(164-165)；

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)乙基)-

2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(166-167)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(168-169)；

4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(170-171)；

6-氯-4-((2S,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(172)；

6-氯-4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(173)；

4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(174-175)；

4-((2S,5S)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(176-177)；

4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(178-179)；

6-氯-4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(180)；

4-((2S,5S)-4-((4-氟苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-5-(羥基甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲

腈(181-182)；

4-((2S,5S)-5-(羥基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(183-184)；

4-((2*S*,5*R*)-4-(4-(環丙基甲氧基)苯甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(185)；

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(186)；

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(187)；

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(188-189)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(190-191)；

4-((2S,5R)-4-(1-(6-環丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(192-193)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-嗎啉基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(194-195)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(196-197)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(198-199)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(200-201)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(202-203)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(204)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(205)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-嗎啉基嘧啶-5-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(206-207)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(甲氧基-d_3)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(208-209)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(210-211)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(212-213)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(214-215)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(216-217)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(1-甲基環丙基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(218-219)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氰基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-

側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(220-221)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(222-223)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(224-225)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(226-227)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(228-229)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)乙基)哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(230-231)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(232-233)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)丙基)哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(234-235)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(對甲苯基)丙基)哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(236-237)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-氯-2-氟苯基)丙基)-2,5-二乙基哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(238-239)；

4-((2S,5R)-4-(1-(6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)乙基)-2,5-二乙基哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(240-241)；

4-((2S,5R)-4-(4-環丙基-2-氟苯甲基)-2,5-二乙基哌吩-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(242)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(243-244)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(245-246)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(2-(N-嗎啉基)丙-2-基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(247-248)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(249-250)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(251-252)；

4-((2S,5R)-4-(1-(2-環丙基苯并[d]噁唑-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(253-254)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙氧基苯基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(255-256)；

4-((2S,5R)-4-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(257-258)；

(1S,2S)-2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)乙基)苯氧基)環丙烷-1-羧酸乙酯(259-260)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(261-262)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-氰基環丙基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-

基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(263-264)；

4-(1-((2R,5S)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)乙基)苯甲酸甲酯(265-266)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(267-268)；

4-((2S,5R)-4-((4,4-二氟環己基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(269)；

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)- 1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(270-271)；

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(272)；

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(273-274)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-嗎啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(275-276)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(277-278)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(279-280)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(281-282)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4-乙醯基哌咔-1-基)甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(283-284)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(285-286)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-((4-甲基-3-側氧基哌咔-1-基)甲基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(287-288)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(((R)-3-羥基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙基)哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(289-290)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二乙基哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(291-292)；

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(293)；

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-環丙基-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌咔-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(294-295)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-((4-氟苯基)(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(296-297)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(298-299)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(300-301)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(302-303)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)丙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(304-305)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-乙氧基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(306-307)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(308-309)；

4-((2S,5R)-4-(4-乙氧基苯甲基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(310)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙氧基苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(311-312)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(313-314)；

4-((2S,5R)-4-((6-(二氟甲基)吡啶-2-基)(4-氟苯基)甲基)-5-乙基-2-甲

基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(315-316)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(317-318)；

4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-二氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(319-320)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-溴苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(321-322)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基丙基)-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(323-324)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-氰基環丙基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(325-326)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(環丙基甲氧基)-2,6-二氟苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(327-328)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(329-330)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(331-332)；

4-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-異丙氧基苯基)丙基)-2-甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(330-334)；

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基)丙基)哌

咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(335-336)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(337-338)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-環丙基乙氧基)苯基)丙基)-5-乙基-2-甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(339-340)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(氧雜環丁-3-基甲氧基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(341-342)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(343-344)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-((1-甲基環丙基)甲氧基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(345-346)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(347-348)；

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(349)；

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-((N-嗎啉基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(350-351)；

4-((2S,5R)-4-(1-(3-((二甲基胺基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-

乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(352-353)；

4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(3-(哌啶-1-基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(354-355)；

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-氰基-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(356-357)；

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(胺基甲基)苯基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(358)；

(4-(1-((2*R*,5*S*)-4-(6-氰基-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2-乙基-5-甲基哌啡-1-基)乙基)苯甲基)胺基甲酸甲酯(359-360)；

4-((2S,5R)-4-(1-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(361-362)；

4-((2S,5R)-4-(1-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(363-364)；

4-((2S,5R)-4-(1-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(365-366)；

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基)-5-乙基-2-甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(367-368)；

2-((2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-2-(4-氟苯基)乙腈(369)；

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(370)；

4-((2*S*,5*R*)-4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二乙基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(371-372)；

4-((2S,5R)-4-(雙(4-氯苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(373-374)；

4-((2S,5R)-4-((4-氰基苯基)(4-氟苯基)甲基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(375)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氰基丙-2-基)氧基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(376-377)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基苯基)丙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(378-379)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-環丙基-2-氟苯基)丙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(380-381)；

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(382)；

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(羥基甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(383)；

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(溴甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(384)；

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-((2,2-二甲基(N-嗎啉基))甲基)苯基)乙基)-2,5-二甲基哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(385-

386)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((1S,4S)-2-氧 雜-5-氮 雜 雙 環[2.2.1]庚-5-基)甲基)苯 基)乙 基)-2,5-二 甲 基 哌 咁-1-基)-1-甲 基-2-側 氧 基-1,2-二 氫 吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-6-甲腈(387-388)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-二 甲 基(N-嗎 啉 基))甲 基)苯 基)乙基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(389)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-二 氟 哌 啶-1-基)甲 基)苯 基)乙 基)-2,5-二 甲基 哌 咁-1-基)-1-甲 基-2-側 氧 基-1,2-二 氫 吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-6-甲腈(390-391)；

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-氧 雜-6-氮 螺[3.3]庚-6-基)甲 基)苯 基)乙 基)-2,5-二甲基哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(392-393)；

6-氯-1-甲 基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲 基-5-丙 基-4-(1-(4-(三 氟 甲 基)苯 基)乙基)哌咁-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(394)；

1-甲基-4-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-丙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌咁-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(395-396)；

6-氯-4-((*2S,5S*)-5-(甲 氧 基 甲 基)-2-甲 基-4-(1-(4-(三 氟 甲 基)苯 基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(397)；

4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(398-399)；

4-((2S,5S)-5-(乙氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌咁-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(400-401)；

4-((2*S*,5*S*)-5-(疊氮基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(402)；

4-((2*S*,5*R*)-5-(胺基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-6-氯-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(403)；

4-((2*S*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(404-405)；

4-((2*R*,5*R*)-2-(羥基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(406-407)；

6-氯-4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(408)；

4-((2*R*,5*R*)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(409-410)；

4-((2*R*,5*R*)-5-乙基-2-(羥基甲基)-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(411-412)；

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(413-414)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(415-416)；

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(417-418)；

4-((2*S*,5*R*)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啡-1-基)-1-(甲基-d_3)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲腈(419-420)；

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啡-1-

基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(421-422)；

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-(羥基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(423)；

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-(甲氧基甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(424-425)；

6-氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(426)；

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(427-428)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-乙氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(429-430)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(431-432)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(433-434)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-6-甲氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(435-436)；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-6-乙氧基-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(437-438)；

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-(二氟甲基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(439-440)；

6-(二氟甲基)-4-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(441-442)；

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-羥基-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(443)；

4-((2*S*,5*R*)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啉-1-基)-6-(二氟甲氧基)-1-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(444-445)；

6-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(非對映異構混合物)(446)；

4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(447-449)；

4-((2S,5R)-4-((4-氟苯基)(3-(三氟甲基)二環[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,5-二甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(450-452)；

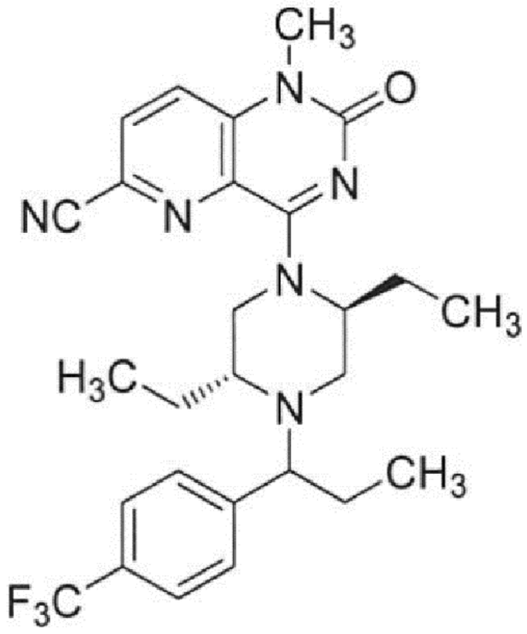
4-((2S,5R)-4-(1-環丙基丙基)-2,5-二甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(453-455)；

4-((2S,5R)-4-(1-(3,3-二氟環丁基)丙基)-2,5-二甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(456-458)；或

4-((2S,5R)-4-(1-(4,4-二氟環己基)丙基)-2,5-二甲基哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈(459-460)。

【請求項12】

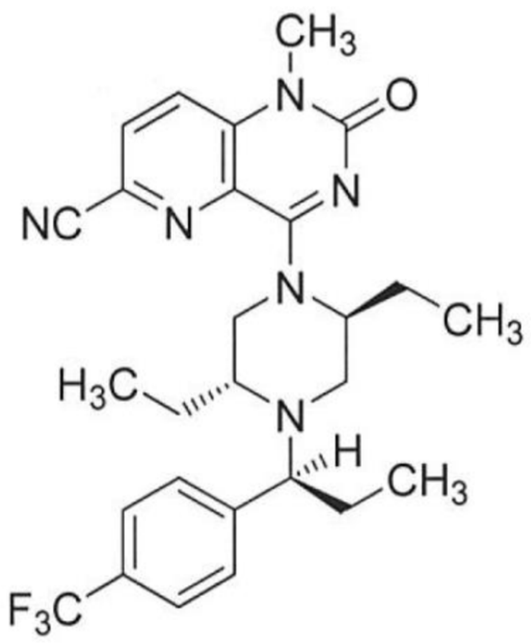
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項13】

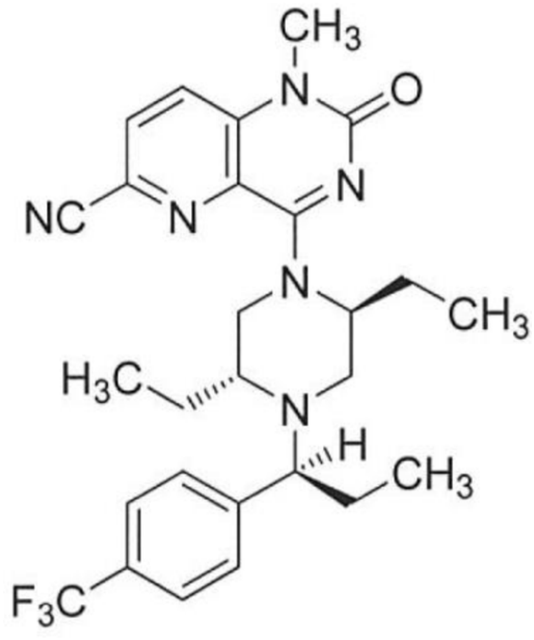
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項14】

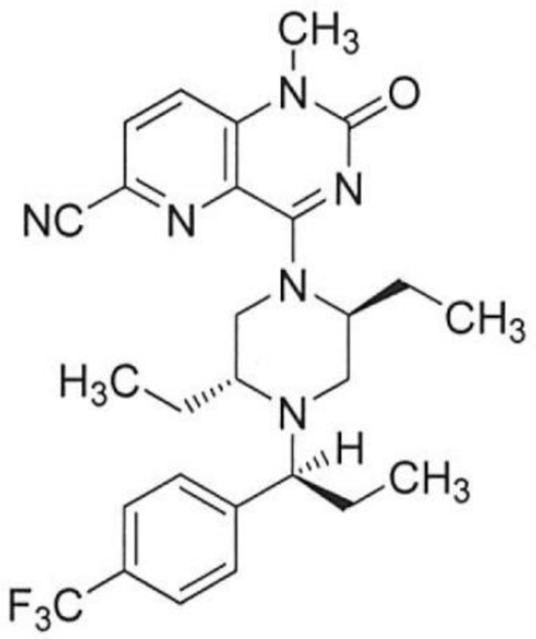
如請求項13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為：



。

【請求項15】

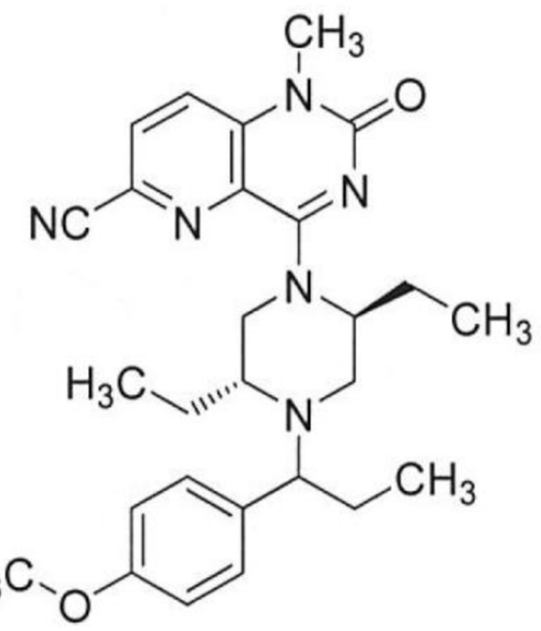
如請求項13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為具有以下結構之該化合物的醫藥學上可接受之鹽：



。

【請求項16】

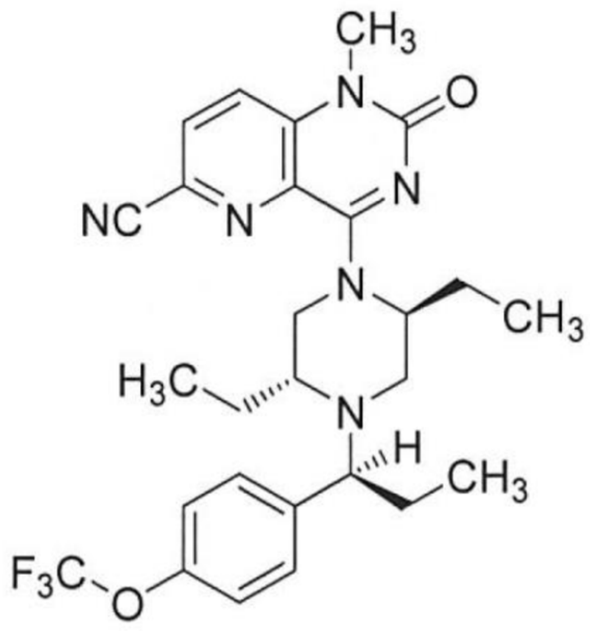
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項17】

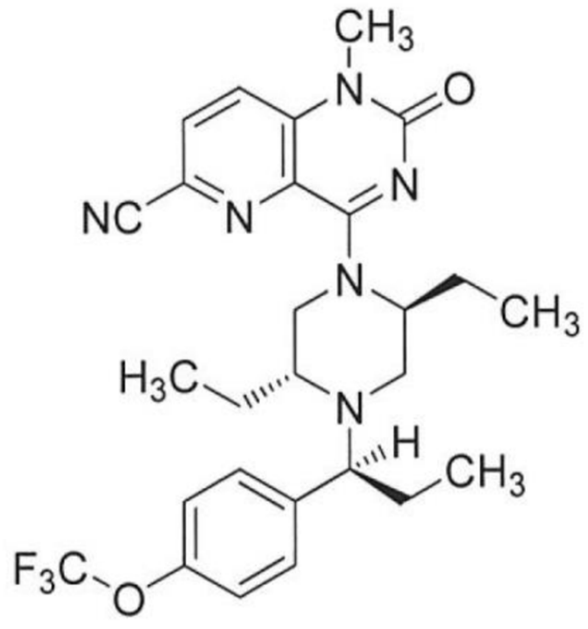
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項18】

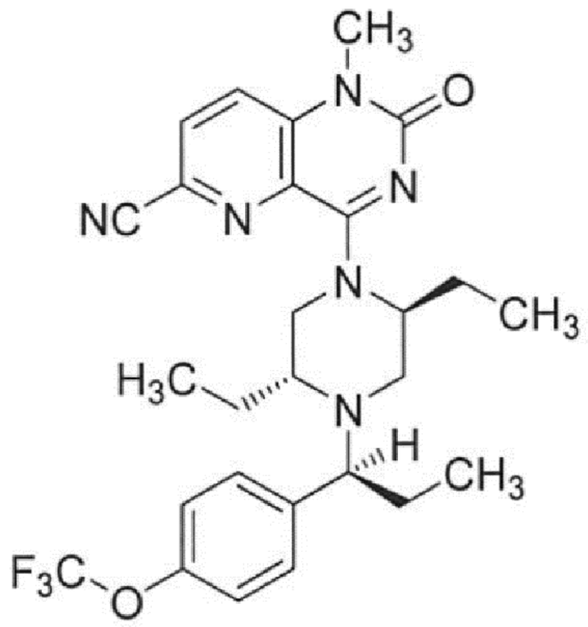
如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為：



。

【請求項19】

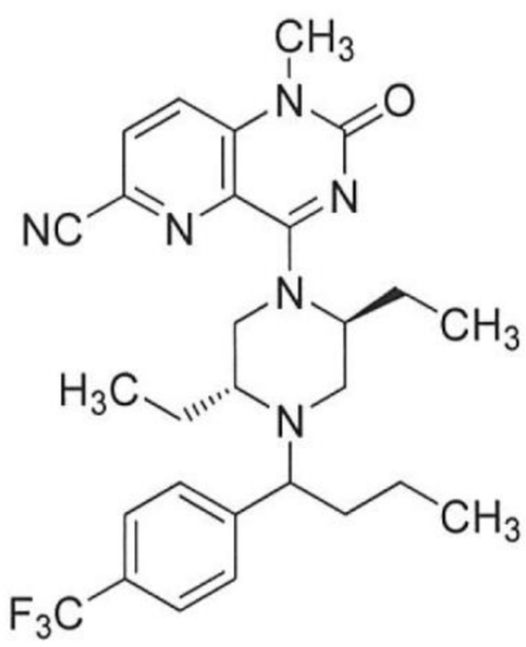
如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為具有以下結構之該化合物的醫藥學上可接受之鹽：



。

【請求項20】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：

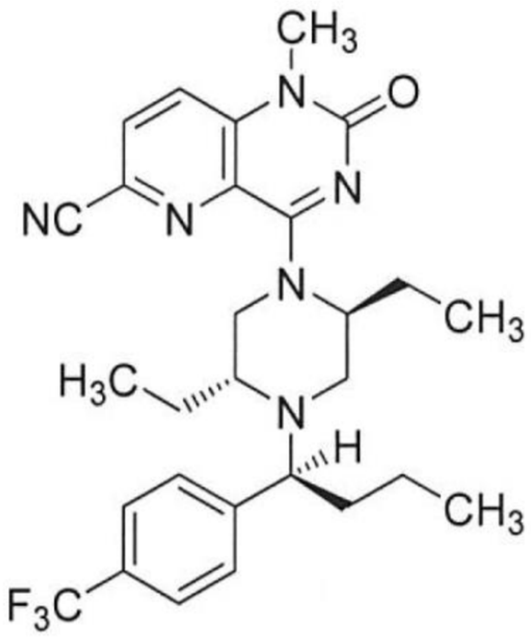


。

【請求項21】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有以

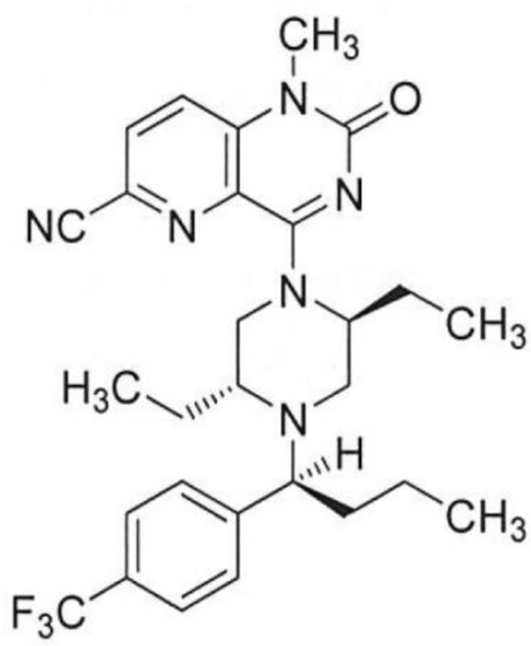
下結構：



。

【請求項22】

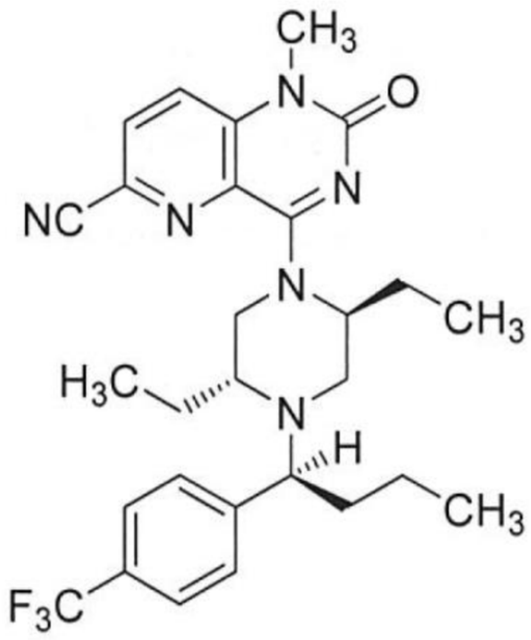
如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為：



。

【請求項23】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為具有以下結構之該化合物的醫藥學上可接受之鹽：



。

【請求項24】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈；

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈；或

4-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-((R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)哌啉-1-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈。

【請求項25】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項26】

一種如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療疾病用之藥劑，其中該疾病為癌症或病毒感染。

【請求項27】

如請求項26之用途，其中該癌症係選自結腸癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑素瘤。

【請求項28】

一種如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供抑制選自二醯基甘油激酶α (DGK α)及二醯基甘油激酶ξ (DGKζ)之至少一種二醯基甘油激酶之活性用的藥劑。